

日本医真菌学会
侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン

ガイドライン作成委員会

委員長 二木芳人

実務委員長 三嶋廣繁

委員 詫間隆博、竹末芳生、土井智章、中嶋一彦、宮崎泰可、望月清文、
山岸由佳、吉田耕一郎

協力委員 槇村 浩一、斎藤京二郎、高桑健、田中克人、中條英司、堀康宏

序文

深在性真菌症は、昨今の医学の進歩や人口の高齢化などによる宿主感染免疫の低下などによりますますその臨床的重要性を高めている。21世紀にはいつて新規抗真菌薬の登場、診断技術の進歩などにより、その診断・治療効率は高められつつあるが、その治療奏功率は決して満足すべきものではない。感染症診療においては、各種診療ガイドラインが標準的な診断や治療の在り方を示すものとして我が国も含めた各国で作成されている。しん本領域においても欧米では既に幾つかのガイドラインが作成され、我が国の診療現場でも活用されている。しかし、感染症の診療ガイドラインは、それぞれの地域や国で異なる諸事情を勘案し、それぞれの地域や国独自のガイドラインが作成されることが重要である。我が国においても、幾つかの深在性真菌症の診療ガイドラインが既に作られているが、それぞれ研究会組織や行政当局からの委託などで作成されたもので、作成後時間も経過し改定すべき時期にあるものと思われる。医真菌学会においてもガイドライン作成については議論が重ねられ、新しい治療薬や耐性真菌の登場、あるいは医療経済性などの課題が明らかになりつつある今日、学会の務めとしてその標準的な診断や治療指針を示すべきとの結論に達し、2011年に深在性真菌症の診療ガイドライン作成委員会が創設された。

本委員会では既存のガイドラインとそのスタイルを尊重し、重複を避けるために真菌種に応じた診断と治療のガイドラインの形をとることとし、その第一弾として侵襲性カンジダ症を取り上げた。ここに公表されるガイドラインは、可能な限り良質のエビデンスを数多く収集し、それに基づいて作成されたものだが、必ずしもエビデンスが十分でない部分もあり、一部は経験豊富な専門医の意見の形で推奨されている。また、エビデンスの多くは海外の臨床試験によるものが多いが、我が国の実情や様々な背景因子に配慮して修正を加えた部分もある。公表までには学会ホームページを通じて、広く会員や一般の研究者、臨床医からも意見を求め、それらを反映した形で完成されている。本ガイドラインが、臨床の場において、深在性真菌症患者を診療される諸氏にとって有益であると同時に、深在性真菌症患者のより良好な臨床経過や予後改善に貢献できるものであることを望んでやまない。

抗真菌薬略号一覧

アゾール系薬		
フルコナゾール	Fluconazole	FLCZ
ホスフルコナゾール	Fosfluconazole	F-FLCZ
イトラコナゾール	Itraconazole	ITCZ
ボリコナゾール	Voriconazole	VRCZ
ミコナゾール	Miconazole	MCZ
キャンディン系薬		
ミカファンギン	Micafingin	MCFG
カスポファンギン	Caspofungin	CPFG
ポリエン系薬		
アムホテリシン B	Amphotericin B	AMPH-B
アムホテリシン B リポソーム製剤	Liposomal amphotericin B	L-AMB
ナイスタチン	Nystatin	NYS
ピリミジン系薬		
フルシトシン	Flucytosine	5-FC

◆推奨度とエビデンスレベルの設定基準

推奨度		エビデンスレベル	
A	強く推奨する	I	1 件以上の適正な無作為化比較試験から得られたエビデンスが存在
B	一般的な推奨	II	無作為化は行われていないが良く設計された臨床試験が存在、コホート解析研究または症例対照解析研究（複数施設が望ましい）、多重時系列、劇的な結果を示した非対照試験、のいずれかから得られたエビデンスが存在
C	主治医の任意	III	権威者の意見、臨床経験、記述的研究、または専門家委員会の報告に基づくエビデンスが存在

◆第一選択薬、代替薬について

第一選択薬	初期治療に推奨される薬剤を記載。効果不十分な場合、あるいは副作用等により変更が必要な場合は第一選択薬内の別系統の薬剤に変更する。
代替薬	第一選択薬の使用が制限される場合

*同一選択薬内での薬剤の記載順は、推奨度とエビデンスレベル、および我が国の臨床現場での使用頻度を考慮して記載することとした。尚、本ガイドラインでは全ての推奨薬無効例（サルベージ治療）については、十分なエビデンスがないため記載しないこととした。

目次

総論

カンジダとは

診断

治療

各論

非好中球減少患者のカンジダ血症

好中球減少患者のカンジダ血症

カンジダ眼内炎

非好中球減少患者の経験的治療

好中球減少患者の経験的治療

心血管系カンジダ感染症

カンジダ性骨関節感染症

カンジダ髄膜炎

カンジダ性腹腔内感染

粘膜カンジダ症（口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症）

カンジダ性尿路感染症

特殊病態

救急・集中治療領域

臓器移植における予防投与

新生児の侵襲性カンジダ症

呼吸器検体からカンジダ属が検出された場合の解釈

別添

肝機能障害時、腎機能障害時、透析時の投与量一覧表

新生児・小児の投与量

薬物動態一覧表

各薬剤一覧表

薬剤情報（フルコナゾール）

薬剤情報（イトラコナゾール）

薬剤情報（ポリコナゾール）

薬剤情報（ミコナゾール）

薬剤情報（ミカファンギン）

薬剤情報（カスポファンギン）

薬剤情報（アムホテリシン B）

薬剤情報（アムホテリシン B リポソーム製剤）

薬剂情報 (フルシトシン)

総論（カンジダとは）

I. はじめに

カンジダ *Candida* はカンジダ症の起因菌として、臨床、学術の何れの面においても最も重要な医真菌である。カンジダ症ガイドラインの冒頭に当り、まずは本菌の分類を総論的に外観したい。

II. カンジダの形態学的特徴

カンジダは、*Candida* 属真菌の総称であり、その語源は「輝くように白い、雪のように白い」意味のラテン語名詞である（1）。属としての *Candida* は、1923年に記載された *C. tropicalis* に始まり、現在までに365種が記載されている（2）。

本属の菌は菌種によってソーセージ状の仮性菌糸あるいは真正菌糸を形成するが、通常は出芽によって生殖する球形から卵形の単細胞真菌（細胞の長径は概ね3-6 μ m程度）である（2）。

一般に、自然界において主に単細胞で発育する真菌を「酵母 yeast」と称することから、カンジダも形態学的に酵母といえる。しかし、「酵母」という呼び名は単に発育形態に与えられた名称であって、後述するように系統分類学的には意味がない。また、ヒトの生活との関連から、パン酵母、清酒酵母等として産業的に利用されている有用酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 等に対する和名としても「酵母」が使われる事が多く、むしろこちらが原義である。

III. 生物分類の中の真菌とカンジダ

真菌の多様性は著しく、巨視的なキノコから微視的なカビ・コウボに至る広範な生物群となっている。現在記載されている真菌の種数は10万程度（3）、推定種数は150万に及ぶ（4）。近年の分子系統解析の結果に基づいて、（真）菌界と動物界は、共にオピストコンタ巨大系統群 *Opisthokonta* の一員であることが示されている（5, 6）。

重要なヒト病原真菌の多くは子囊菌門に帰属するが、カンジダは子囊菌門の下位分類：サッカロミセス亜門に帰属する（7, 8；表1）酵母である。

子囊菌門の「他の」主要病原真菌としては、*Pneumocystis jirovecii*（実質的に培養不能だが、単細胞なので一応「酵母」）がタフリナ亜門、*Aspergillus fumigatus*（糸状菌）がチャワタケ亜門に属することがわかる。その一方で、「同じ」「酵母」でありながら、クリプトコックス属菌種（*Cryptococcus neoformans* 他）や、トリコスポロン属菌種（*Trichosporon asahii* 他）は担子菌門に分類される。

IV. ヒト病原カンジダとその分類

主要病原カンジダと、対応する有性世代名を表2にまとめた（2）。数多く記載され

ているカンジダの内、ヒト病原カンジダとして一般的に分離される菌種は表に示した菌種に加えても数種に過ぎない。

表示した菌種を見ても、真菌の分類がめまぐるしく変化しつつあり、これに伴って同定上の問題も生じていること、またカンジダと呼ばれる酵母の中にいろいろな有性世代名を持つものが混在していることが理解できる。

V. カンジダと病原性

ヒト病原カンジダには、常在菌として内因感染を生じるものと、環境菌の侵入により発症するものがあるが、何れにしても限られた菌種のみが病原性をもつのであれば、その共通項が見出されるはずである。一般に、真菌がヒトに感染して病原性を示すためには、概ね 37℃ 近辺以上の温度で発育が可能であることと、ヒト組織およびヒト体内環境で得られる基質のみを利用して発育可能であることが最低条件と考えられるが、ヒト病原酵母（表 2 の菌も含む）については、生理学的性状による分類群 VI（イノシトール、硝酸塩、およびエリスリトールを利用できず、40℃ で発育できる）に帰属することが示されている（9, 10）。先に言及した有用酵母 *S.cerevisiae* も分類群 VI に帰属し、実際に多くの全身感染例が報告されている（11）。但し、ここで示された発育温度以外の因子について、その病原性との関連は未だ明らかではない。

VI. 菌種名としての「カンジダ」はどうなるか？

先に述べたとおり、*Candida* 属は種々の酵母の「寄せ集め」的な分類群であって、系統分類群として維持することがもはや困難となっている。また、昨年メルボルンで開かれた第 18 回国際植物学会議（12）において改正された国際藻類・菌類・植物命名規約（International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants, ICN）において、従来許容されてきた「一つの真菌種に 2 つの学名（有性世代名と無性世代名）」を廃止し、「一つの種に一つの学名」とすることが決まったこともあいまって、*Candida* 属が解体・再分類されることは決定的である。

これは科学的には当然であるが、実務上は以下の点で混乱を引き起こすことになる。第一に、表 2 に示されるように「実用名」的に用いられている無性世代名はかえって変わることなく安定であるのに対して、学術的により厳密に取り扱われる有性世代名は新しい知見の報告や分類群の提唱に伴って比較的頻繁に改訂する必要がある、「一つの種に一つの学名」となった場合も有性世代名の変遷と同じ状況が生じる。また第二に、*Candida* 属が再分類されることによって、現状における多くのヒト病原カンジダが近い将来 *Candida* 属ではなくなることが想定される。

この論理で言うならば、現在の「カンジダ」はサッカロミセス亜門の各分類群に帰属することから、真菌症としての「カンジダ症」は「サッカロミセス症」となるかも知れない。

新分類体系への移行は、今後1-2年ほど掛けて検討される見込みであるが、現 *Candida* 属が解体した場合、ここで議論している「カンジダ」をどのように称するかについては、国際協調を含めて今後の議論を待ちたい。

VII. おわりに

医真菌としてのカンジダを、主に菌の分類学・命名的な観点から論じた。生物分類体系再構成の影響が、医真菌の世界にまで波及している状況が示されている。ここでご理解頂きたいのは、このような分類学的・分子系統学的議論はいたずらに学術的興味のみから行われているわけではなく、生物としての真菌の系統を明らかにし、生物学的観点からの真菌症対策を講じる上においても必須となる点である。

新しい分類体系に基づいて、新しい病原真菌と真菌症の科学と臨床が展開されることを期待したい。

VIII. 文献

- 1) 立川清. 医語語源大辞典. 国書刊行会 1976, 豊島区
- 2) Lachance M-A, Boekhout T, Scorzetti G, Fell JW, Kurtzman CP. *Candida* Berkhout. In: Kurtzman CP, Fell JW, Boekhout T eds. The Yeasts, a Taxonomic Study. 5th ed. Elsevier, Amsterdam, pp. 987-1278, 2011.
- 3) Kirk PM, Cannon PF, Minter DW, Stalpers JA eds. Ainsworth & Bisby's Dictionary of Fungi. 10th ed. CABI Europe, UK, 2008.
- 4) Watson R T *et al.* (eds.) (1995) Global biodiversity assessment-summary for policy-makers. Cambridge University Press
- 5) Adl SM, Simpson AB, SINA Farmer M, *et al.* The new higher level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists. J. Eukaryot. Microbiol., 52(5), 2005 pp. 399-451
- 6) 馬渡峻輔他、生物分類表 IN 石川統 他編 生物学辞典 (2010) 東京化学同人、東京
- 7) Timothy Y. James(2006) Reconstructing the early evolution of Fungi using a six-gene phylogeny. Nature 443: 818-822.
- 8) Hibbett DS, et al. A higher level classification of the Fungi. Mycological Research 111: 509-547, 2007.
- 9) Cooper CR. Yeasts Pathogenic to Humans. In: Kurtzman CP, Fell JW, Boekhout T eds. The Yeasts, a Taxonomic Study. 5th ed. Elsevier, Amsterdam, pp. 9-19, 2011.
- 1 0) Meyer SA, Payne RW, Yarrow D. *Candida* Berkhout. In: Kurtzman CP, Fell JW eds. The Yeasts, a Taxonomic Study. 4th ed. Elsevier, Amsterdam, pp. 454-573, 1998.
- 1 1) Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, *et al.* *Saccharomyces cerevisiae* Fungemia:

An Emerging Infectious Disease. Clin. Infect. Dis. 2005; 40:1625–34.

1 2) 第 18 回国際植物学会議 (メルボルン会議) <http://www.ibe2011.com/> (2012 年 9 月 9 日接続)

表 1 ヒト病原真菌の分類

界	門	亜門	ヒト病原菌の例	旧分類
真菌界 Kingdom of Fungi	子囊菌門 Ascomycota	タフリナ亜門 Taphrinomycotina	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	古生子囊菌綱
		サッカロミセス亜門 Saccharomycotina	<i>Candida albicans</i>	半子囊菌綱
		チャワнтаケ亜門 Pezizomycotina	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Exophiala dermatitidis</i>	真正子囊菌綱
	担子菌門 Basidiomycota	プクキニア亜門 Pucciniomycotina	<i>Rhodotorula rubra</i>	サビキン綱
		クロボキン亜門 Ustilaginomycotina	<i>Malassezia restricta</i>	クロボキン綱
		ハラタケ亜門 Agaricomycotina	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Trichosporon asahii</i> , <i>Schizophyllum commune</i>	菌茸 (きんじん) 綱
	微孢子虫門 Microsporidia		<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	動物界 (原生生物界)
	分類上の位置 が明確でない 真菌 Fungi incertae sedis	ケカビ亜門 Mucoromucotina	<i>Mucor circinelloides</i> , <i>Rhizopus oryzae</i>	接合菌門
		ハエカビ亜門 Entomophthoromycotina	<i>Conidiobolus coronatus</i> , <i>Basidiobolus microsporus</i>	

真菌の分類は未だ流動的であること、ヒト病原真菌を含まない分類群はこの表から除外していることに注意されたい。

表 2 主要病原 *Candida* の無性世代名と有性世代名

無性世代名	有性世代名	備考
<i>C. albicans</i>	不明	

<i>C. dubliniensis</i>	不明	<i>C. albicans</i> と同定されている場合がある
<i>C. glabrata</i>	不明	
<i>C. nivariensis</i>	不明	通常の検査室では <i>C. glabrata</i> と同定される
<i>C. bracarensis</i>	不明	通常の検査室では <i>C. glabrata</i> と同定される
<i>C. guilliermondii</i>	<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	有性世代はかつて <i>Pichia guilliermondii</i> と呼ばれた
<i>C. guilliermondii</i> var. <i>menbranifaciens</i>	<i>Kodamaea ohmeri</i>	有性世代はかつて <i>Pichia ohmerii</i> と呼ばれた
<i>C. krusei</i>	<i>Pichia kudriavzevii</i>	有性世代はかつて <i>Issatschenkia orientalis</i> と呼ばれた
<i>C. lusitaniae</i>	<i>Clavispora lusitaniae</i>	
<i>C. parapsilosis</i>	不明	
<i>C. matapsilosis</i>	不明	通常の検査室では <i>C. parapsilosis</i> と同定される
<i>C. orthopsilosis</i>	不明	通常の検査室では <i>C. parapsilosis</i> と同定される
<i>C. tropicalis</i>	不明	
<i>C. pelliculosa</i>	<i>Wickerhamomyces anomalus</i>	かつて <i>Pichia (Hansenula) anomala</i> と呼ばれた

総論（診断）

個別の病態における診断は、別項に譲る。

カンジダ症の診断は病巣から直接、無菌的に採取した検体で、カンジダ属を分離・同定することで確定する。しかし検体によっては、無菌的な検体採取が困難な場合もある。したがって、検体から分離されたカンジダ属が汚染によるものでないか、常に注意しておく必要がある。血液、髄液、関節液などからカンジダ属が分離された場合は汚染菌である可能性は低いと考えられるが、喀痰、尿などから分離された場合には汚染の可能性が高いので、特に注意を要する。また、無菌検体の病理組織学的、細胞学的検査、あるいは直接塗沫鏡検でカンジダ属が確認できた場合にも本症と診断できる。

カンジダ属は種によって抗真菌薬感受性が異なることが知られており、分離されたカンジダの種を同定することにより、感受性をおおよそ推測することが可能である。しかし近年、アゾール低感受性の *Candida albicans* の増加も指摘されているので、可能なかぎり原因カンジダの抗真菌薬感受性試験を実施するべきである。特に、カンジダ血症、カンジダ髄膜炎などの重症感染症や抗真菌薬不応例では感受性試験の実施を強く推奨する。また、抗真菌薬長期使用例でも感受性試験を実施すべきである。

国内で使用可能な酵母の感受性測定用キットには、「酵母様真菌 FP ‘栄研’」、「酵母様真菌 DP ‘栄研’」、「酵母真菌薬剤感受性キット ASTY」、「酵母様真菌薬剤感受性試験用 Etest」の4種類がある。「酵母様真菌 FP ‘栄研’」、および「酵母様真菌 DP ‘栄研’」は、CLSI・M27-A3に準拠したキットである。「酵母真菌薬剤感受性キット ASTY」も CLSI 法に準拠し、M27-A との相関が良好である。後に追加された MCFG、VRCZ やトレーリング発育株に関して、M27-A3 とどの程度の相関があるかは検討中である。本キットは培地に添加した酸化還元指示薬 レザズリンの色調の変化を指標にエンドポイントの評価が可能である。「酵母様真菌薬剤感受性試験用 Etest」は操作が簡便であり M27-A との相関性も良好である。また、カンジダ属の AMPH-B 耐性検出能は高いが、アゾール系薬の MIC 判定は困難な場合が少なくないとされる。

CLSI・M27-S3 に紹介されている各抗真菌薬のブレイクポイント MIC、および国内の菌種別抗真菌薬感受性を表 1、2 に示す。

カンジダ症の臨床診断には、宿主のリスクを見極めることが重要である。HIV 感染者、大量・長期のステロイド薬や免疫抑制薬の使用、重症膵炎、長期血管内カテーテル留置などは本症発症のリスクとなる。このような宿主に、広域抗菌薬不応性の発熱があり、腹部 CT や腹部超音波検査で肝・脾に多発する膿瘍像が認められた場合や、眼科的診察で網膜に滲出性病変が確認された場合には、本症を臨床診断する重要な根拠となる。

他方、侵襲性カンジダ症の臨床診断に参考とできる血清診断法には、(1→3)- β -D-グルカン、カンジダマンナン抗原を挙げるができる。ただし、双方とも口腔・咽頭カンジダ症、食道カンジダ症など、非侵襲性の病態には応用できないので注意を要する。

(1→3)- β -D-グルカンは国内に 3 つの測定キットがあり、各々に感度・特異度が異なる。

また、本法には偽陽性が少なくないので、得られた数値の評価に注意を要する。カンジダマンナン抗原検出キットは定量可能な 2 キット、定性用の 1 キットを国内で臨床応用可能である。いずれも *C. tropicalis*、*C. glabrata* など一部の菌種では感度が低下するので偽陰性に注意が必要である。

カンジダの遺伝子診断法、質量分析法の応用も可能であるが、日常診療で用いるには、さらにエビデンスの集積を要すると思われる。

血清診断法はあくまでも補助診断法として用いるべきものである。この結果のみに基づいて臨床判断を行わないことが重要である。本症の診断は、宿主のリスク因子、臨床症状、炎症所見、画像、血清診断法、真菌学的検査、病理学的検査などを併せて総合的に行われなければならない。

表 1. Interpretive guidelines for in vitro susceptibility testing of *Candida* spp.

antifungal agent	susceptible	S-DD	intermediate	resistant	nonsusceptible
anidulafungin	≤ 2	–	–	–	> 2
caspofungin	≤ 2	–	–	–	> 2
fulconazole	≤ 8	16 – 32	–	≥ 64	–
fulcytosine	≤ 4	–	8 – 16	≥ 32	–
itraconazole	≤ 0.125	0.25 – 0.5	–	≥ 1	–
miconazole	≤ 2	–	–	–	> 2
voriconazole	≤ 1	2	–	≥ 4	–

S-DD : susceptible dose dependent

CLSI M27-S3

表 2 Antifungal activities of antifungal agents against clinical isolates of *Candida* species

Organisms	No. of isolates	Antifungal agents	MIC (μg/mL)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Candida albicans</i> FLCZ-susceptible isolated in 2005	50	Fluconazole	≤ 0.12 ~ 1	0.25	0.5
		Itraconazole	≤ 0.03 ~ 0.12	0.06	0.12
		Voriconazole	≤ 0.008 ~ 0.06	0.015	0.03
		Miconazole	≤ 0.06 ~ 0.25	0.12	0.12
		Miconazole	≤ 0.002 ~ 0.004	0.004	0.008

			0.015		
		Caspofungin	0.06~0.5	0.12	0.25
		Amphotericin B	0.25~2	0.5	1
<i>Candida albicans</i>	50	Fluconazole	$\leq 0.12 \sim 4$	0.5	1
FLCZ-susceptible		Itraconazole	$\leq 0.03 \sim 0.5$	0.06	0.25
in 2006		Voriconazole	$\leq 0.008 \sim$	0.015	0.03
			0.06		
		Miconazole	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.12	0.25
		Micafungin	$\leq 0.002 \sim$	0.008	0.015
			0.03		
		Caspofungin	0.06 ~ 0.5	0.25	0.25
		Amphotericin B	0.25 ~ 1	0.5	0.5
<i>Candida albicans</i>	30	Fluconazole	> 64	> 64	> 64
FLCZ-resistant		Itraconazole	> 16	> 16	> 16
		Voriconazole	16 ~ > 16	> 16	> 16
		Miconazole	0.25 ~ 8	1	2
		Micafungin	$\leq 0.002 \sim$	0.008	0.015
			0.015		
		Caspofungin	0.12 ~ 0.5	0.25	0.25
		Amphotericin B	0.25 ~ 1	0.5	1
<i>Candida glabrata</i>	50	Fluconazole	2 ~ 8	4	4
		Itraconazole	0.12 ~ 1	0.5	0.5
		Voriconazole	0.06 ~ 0.5	0.12	0.25
		Miconazole	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.12	0.12
		Micafungin	$\leq 0.002 \sim$	0.008	0.015
			0.015		
		Caspofungin	0.25 ~ 1	0.5	0.5
		Amphotericin B	0.1 ~ 1	0.5	0.5
<i>Candida parapsilosis</i>	50	Fluconazole	0.25 ~ 2	0.5	1
		Itraconazole	$\leq 0.03 \sim 0.25$	0.12	0.12
		Voriconazole	$\leq 0.008 \sim$	0.015	0.03
			0.03		
		Miconazole	0.12 ~ 1	0.25	1
		Micafungin	0.06 ~ 2	1	2
		Caspofungin	0.25 ~ 2	1	2
		Amphotericin B	0.25 ~ 2	0.5	1

Organisms	No. of isolates	Antifungal agents	MIC (μ g/mL)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Candida tropicalis</i>	50	Fluconazole	0.25 ~ 4	0.5	2
		Itraconazole	0.06 ~ 0.5	0.12	0.25
		Voriconazole	0.03 ~ 0.25	0.06	0.12
		Miconazole	0.12 ~ 1	0.25	0.5
		Micafungin	\leq 0.002 ~ 0.03	0.015	0.015
		Caspofungin	0.06 ~ 0.5	0.25	0.5
		Amphotericin B	0.25 ~ 1	0.5	1
<i>Candida krusei</i>	50	Fluconazole	4 ~ 64	16	32
		Itraconazole	0.25 ~ 1	0.5	0.5
		Voriconazole	0.06 ~ 0.5	0.25	0.25
		Miconazole	0.5 ~ 4	1	2
		Micafungin	0.03 ~ 0.25	0.12	0.12
		Caspofungin	0.5 ~ 1	1	2
		Amphotericin B	0.5 ~ 2	1	2
<i>Candida guilliermondii</i>	50	Fluconazole	1 ~ 8	2	4
		Itraconazole	0.12 ~ 1	0.5	1
		Voriconazole	0.03 ~ 0.25	0.12	0.12
		Miconazole	0.5 ~ 2	1	2
		Micafungin	0.12 ~ 2	0.25	0.5
		Caspofungin	0.25 ~ 4	1	2
		Amphotericin B	0.12 ~ 0.5	0.25	0.5
Other <i>Candida</i> species	30	Fluconazole	\leq 0.12 ~ 8	1	8
		Itraconazole	0.06 ~ 1	0.25	0.5
		Voriconazole	\leq 0.008 ~ 0.25	0.03	0.25
		Miconazole	\leq 0.06 ~ 4	0.25	2
		Micafungin	\leq 0.002 ~ 0.5	0.06	0.25
		Caspofungin	0.12 ~ 2	1	1
		Amphotericin B	0.12 ~ 2	0.5	0.5

CLSI M27-Aに準じた微量液体希釈法で測定

総論（治療）

カンジダ症の治療においても、他の抗微生物薬治療と同様に、抗真菌薬投与に加え宿主状態の改善および外科的治療を考慮する必要がある。すなわち、基礎疾患の治療、栄養状態の改善、不必要な広域抗菌薬の中止、膿瘍に対するドレナージ、異物や壊死組織の除去といった基本的な対応は当然求められる。これらの対応に加え、抗真菌薬治療においては、免疫状態を考慮して治療設計を考える必要がある。

骨髄移植やその他の臓器移植、低出生体重児といった特殊な病態においては、抗真菌薬の予防投与が考慮される。基本は FLCZ と考えられるが、他の薬剤との相互作用や耐性カンジダを考慮しキャンディン系薬を使用することも増えてきている。またアスペルギルスその他糸状菌も予防投与の適応とする場合は、ITCZ、VRCZ、キャンディン系薬、L-AMB などとも考慮される。

好中球減少状態($500/\mu\text{L}$ 以下)においては、経験的な抗菌薬投与に不応な発熱が 4-7 日以上持続するようならば、抗真菌薬の経験的投与も考慮される。一方で非好中球減少状態であれば、複数箇所のカンジダ培養陽性および(1→3)- β -D-グルカン陽性が真菌症をきたしやすい病態と共に存在すれば、先制攻撃的な経験的治療を考慮する。

確定診断後の標的治療においてはカンジダの抗真菌薬感受性に加え、抗真菌薬の特性すなわち殺菌性、移行性、相互作用や副作用、剤形などを総合的に検討し選択する。抗真菌薬感受性は、培養で分離された個別のカンジダの薬剤感受性を見るのが最も良いが、検査できる施設も限られており、費用の面から省略される場合も多い。その場合、*C. glabrata* や *C. krusei* はアゾール系薬耐性や低感受性である場合が多く、*C. parapsilosis* はキャンディン系薬がやや不得意とすることを考慮すると選択の助けになる。

各抗真菌薬の作用機序としては、アムホテリシン B 製剤が細胞膜に対する直接障害作用、アゾール系薬が細胞膜のエルゴステロール合成阻害作用、キャンディン系薬が細胞壁合成阻害作用、5-FC が核酸合成阻害作用である（図 1）。

殺真菌力としてはアムホテリシン B 製剤およびキャンディン系薬が強く、好中球減少期にはこれらを優先して選択する。髄膜炎にはアムホテリシン B 製剤が使用される。またこれらの薬剤にはバイオフィーム形成真菌にも活性があるため、感染性心内膜炎などで投与が考慮される。

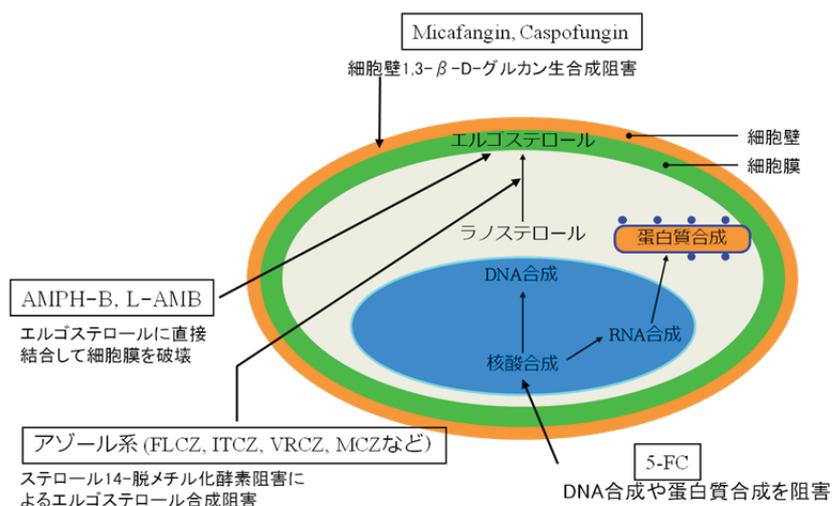
移行性としては FLCZ、VRCZ、5-FC が髄液移行良好であるが、静菌的な薬剤であり使用に注意を要する。アゾール系薬は相互作用が多く、アムホテリシン B 製剤は腎障害その他の副作用に注意が必要であるが、キャンディン系薬は比較的相互作用・副作用が少ない。

PK-PD パラメーターとしては、5-FC は $T > \text{MIC}$ が指標とされる時間依存型薬剤となるが、その他はアムホテリシン B 製剤が $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 、アゾール系薬およびキャンディン系薬が AUC/MIC を指標とする濃度依存型薬剤であり、一回の投与量を十分にすることを考慮することが重要である。

抗真菌薬治療は比較的長期間必要とする場合もあり、カンジダ血症では血液培養陰転化

し症状なども改善した後 2 週間の投与が必要とされ、眼内炎では 3 週間以上、感染性心内膜炎や関節炎では 6 週間以上、骨髄炎では 6 ヶ月以上と長期投与を必要とする。こういう長期投与を必要とする場合において、治療効果があり、病状が落ち着き、経口薬投与可能になれば、step-down 治療として、FLCZ、ITCZ、VRCZ 経口薬の投与が考慮される。

図 1. 真菌細胞における主要抗真菌薬の作用標的



非好中球減少患者のカンジダ血症

I. 診断

- カンジダ血症のリスク因子として、好中球減少の他に、臓器移植や幹細胞移植、ICU入院中、広域抗菌薬の使用、中心静脈カテーテルの留置、経静脈栄養、埋め込み式人工装置、免疫抑制薬の使用、悪性腫瘍、腹部手術、重度の熱傷などがある。
- 広域抗菌薬に反応しない発熱や炎症反応がみられることが多い。
- 抗真菌薬を投与する前に血液培養（少なくとも2セット）を施行するべきである。中心静脈カテーテル留置患者では、カテーテルと末梢から採血する。採取した血液はそれぞれ好気・嫌気培養を行う（*C. glabrata* は嫌気培養のみで検出されることもある）。可能であれば、真菌培養用ボトルも使用する。
- 血管内留置カテーテルを抜去する際には、カテーテル先端の培養も行う。
- β -D-グルカン測定は補助診断法として有用であるが、本症に特異的検査ではない。カンジダマンナン抗原検出は補助診断として使用可能であるが、結果の解釈は慎重に行うべきである。
- 血液培養でカンジダ属が検出されれば、カンジダ血症の確定診断となる。速やかにカンジダ種の同定および抗真菌薬感受性試験を行うべきである。
- 一般的には、*C. albicans* の分離頻度が最も高く、約半数を占める。次いで、*C. glabrata* や *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* などが分離される。その他のカンジダ種として、*C. guilliermondii* や *C. famata* などが稀に検出されることがある。
- 全てのカンジダ血症患者に対して、早期（治療開始後1週間以内）に、眼科医による散瞳下精密眼底検査を施行するべきである。

II. 治療

- カンジダ血症は、初期治療の遅れにより致死率が高くなるため、臨床症状を伴う血液培養陽性患者では、迅速な抗真菌薬投与を検討すべきである（A-I）。ただし、カテーテル先端培養のみ陽性で血液培養陰性の場合には、患者背景や臨床症状に応じて抗真菌薬の投与を検討する（C-III）。
- 非好中球減少カンジダ血症患者では、中心静脈カテーテルの抜去が強く推奨される（A-II）。中心静脈カテーテル留置が必要な症例では、一度抜去し別の部位への挿入を検討する（C-III）。ガイドワイヤーを使用した同部位への再挿入は推奨されない（B-III）。
- 患者条件などにより留置カテーテルの抜去が困難で、バイオフィルムの形成を強く疑う症例では、アゾール系薬よりもアムホテリシン B 製剤もしくはキャンディン系薬の投与を推奨する（C-III）。ただし、*C. parapsilosis* 感染症の場合は、L-AMB を推奨する（B-III）。
- 血液培養の結果、酵母様真菌として結果が返却された場合（カンジダ種の同定がなさ

れていない場合)、高齢者や担癌患者、最近アゾール系薬の使用歴がある患者を除く軽症例には (F-)FLCZ、それ以外の症例にはキャンディン系薬が第一選択薬として推奨される (A-I)。

- *C. albicans* や *C. tropicalis* に対しては、(F-)FLCZ が推奨されるが (A-I)、中等症以上あるいは最近アゾール系薬の使用歴がある場合にはキャンディン系薬を使用する。*C. parapsilosis* に対しては(F-)FLCZ が推奨される (B-III)。*C. krusei* や *C. glabrata* のような FLCZ 耐性あるいは低感受性菌にはキャンディン系薬が第一選択薬として推奨される (B-III)。詳細は、後述の各項を参照。
- 心内膜炎や中枢神経系の感染が疑われる場合、(F-)FLCZ による初期治療は推奨されない (B-III)。推奨治療薬の詳細は「カンジダ心内膜炎」「中枢神経系カンジダ症」の項参照。カンジダ眼内炎併発患者の推奨治療薬および治療期間については、「カンジダ眼内炎」の項参照。
- キャンディン系薬やアムホテリシン B 製剤による初期治療後に臨床症状が改善し、*C. albicans* や *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* のような通常 FLCZ に感受性と推測される菌が分離されている場合は、FLCZ への step-down 治療が推奨される (キャンディン系薬からの変更: A-II, アムホテリシン B 製剤からの変更: A-I)。ただし、経口薬への変更は、正常な腸管機能を有する患者に限られる。
- 一般的には、初期治療薬で改善が得られない場合に、同系統薬剤への変更は推奨されない (*C. krusei* や *C. guilliermondii* 感染症に対して VRCZ を選択するような場合を除く) (B-III)。
- 明らかな感染転移巣のない非好中球減少カンジダ血症患者の推奨治療期間は、血液培養が陰性化し、カンジダ血症に起因する症状が消失してから 2 週間である (A-III)。

(1) 血液培養の結果、酵母様真菌として結果が返却された場合 (カンジダ種の同定がなされていない場合) の抗真菌薬選択

<第一選択>

重症度が低い場合 (高齢者や担癌患者、最近アゾール系薬の使用歴がある患者を除く)

- F-FLCZ 最初 2 日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回 静注
3 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回 静注 (A-I)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回 点滴静注*
2 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回 点滴静注 (A-I)

(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 5~7 日間の F-FLCZ 静注あるいは FLCZ 点滴静注後、経口投与が可能な場合は、FLCZ カプセル剤 400mg 1 日 1 回 経口投与への変更を考慮する (A-II)。

中等症以上、あるいは高齢者、担癌患者、最近アゾール系薬の使用歴がある患者の場合

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)
- CPFZ 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注
単剤治療 (A-I) もしくは、(F-)FLCZ に最初の 5~6 日間併用 (B-I)
- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注
単剤治療 (B-I) もしくは、(F-)FLCZ に最初の 5~6 日間併用 (0.7 mg/kg/日) (B-I)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (A-I)
→ 3日間の点滴静注後、経口投与が可能な場合は、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (A-II)。
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (B-II)
→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

菌種が同定された場合は、以下の項を参考に初期治療薬の妥当性や step-down 治療の適応を検討する (A-II)。

(2) 原因カンジダ種が判明している場合の抗真菌薬選択 (標的治療)

① *Candida albicans*

<第一選択>

重症度が低く、最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (A-I)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (A-I)

(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 5~7日間の F-FLCZ 静注あるいは FLCZ 点滴静注後、経口投与が可能な場合は、FLCZ カプセル剤 400mg 1日1回 経口投与への変更を考慮する (A-II)。

中等症以上またはアゾール系薬投与後の場合

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)

<代替薬>

- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (A-I)
- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-I)

最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-I)
→ 3日間の点滴静注後、経口投与が可能な場合は、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (A-II)。
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (B-II)
→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

初期治療でキャンディン系薬やアムホテリシン B 製剤が選択され、臨床的に安定している場合、(F-)FLCZ への変更を推奨 (キャンディン系薬からの変更: A-II, アムホテリシン B 製剤からの変更: A-I)。

② *Candida glabrata*

<第一選択>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

正常な腸管機能を有する患者で、VRCZ 感受性と判明している場合の経口薬への step-down 治療

- VRCZ (錠剤) 初日 1回 400 mg 1日2回 食間投与
2日目以降 1回 200 mg 1日2回 食間投与 (B-III)
(体重 40 kg 未満の場合は減量が必要)

C. glabrata 感染症の場合は、感受性の結果が確認されるまでアゾール系薬へ変更すべきではない (B-III)。ただし、初期治療薬としてアゾール系薬が使用され、臨床症状が改善し追跡培養陰性の場合は、同薬剤による治療を継続してもよい (B-III)。

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択>

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)
(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 5~7 日間の F-FLCZ 静注あるいは FLCZ 点滴静注後、経口投与が可能な場合は、FLCZ カプセル剤 400mg 1日1回 経口投与への変更を考慮する (A-III)。

<代替薬>

- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- AMPH-B 0.5~0.7 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)
- MCFG 100~150 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
あるいは初日から、70~150 mg 1日1回 点滴静注* (C-III)

(* CPFG の保険適応は、初日 70 mg/日, 2日目以降 50 mg/日まで)

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)
→ 3日間の点滴静注後、経口投与が可能な場合は、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (A-III)。
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

初期治療薬としてキャンディン系薬が選択されていた場合には、(F-)FLCZ への変更が推奨

される (A-II)。ただし、臨床症状が改善し追跡培養が陰性の場合は、キャンディン系薬による治療を継続してもよい (B-III)。

④ *Candida tropicalis*

<第一選択>

重症度が低く、最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (A-I)

- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (A-I)

(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 5~7 日間の F-FLCZ 静注あるいは FLCZ 点滴静注後、経口投与が可能な場合は、FLCZ カプセル剤 400mg 1日1回 経口投与への変更を考慮する (A-III)。

中等症以上またはアゾール系薬投与後の場合

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

- CPFZ 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

- AMPH-B 0.5~0.7 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注

2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)

→ 3日間の点滴静注後、経口投与が可能な場合は、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (A-III)。

- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注

3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

初期治療でキャンディン系薬やアムホテリシン B 製剤が選択され、臨床的に安定している場合、(F-)FLCZ への変更を推奨 (キャンディン系薬からの変更: A-II, アムホテリシン B 製剤からの変更: A-I)。

⑤ *Candida krusei*

<第一選択>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)
→ step-down 治療の経口薬として用いる場合、初日、1回 400 mg 1日2回、2日目以降、
1回 200 mg 1日2回の食間投与 (B-III) (体重 40 kg 未満の場合は減量が必要)
- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)
- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

正常な腸管機能を有する患者の場合、VRCZ 経口薬への step-down 治療を考慮してもよい (B-III)。

⑥ *Candida lusitanae*

<第一選択>

重症度が低く、最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)
(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 5~7 日間の F-FLCZ 静注あるいは FLCZ 点滴静注後、経口投与が可能な場合は、FLCZ カプセル剤 400 mg 1日1回 経口投与への変更を考慮する (A-III)。

中等症以上またはアゾール系薬投与後の場合

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注

2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)

→ 3日間の点滴静注後、経口投与が可能な場合は、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (A-III)。

● ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注

3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

初期治療でキャンディン系薬が選択されており、臨床的に安定している場合、(F-)FLCZ への変更を推奨 (A-II)。

⑦ *Candida guilliermondii*

<第一選択>

● L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

● VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注

2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)

→ 3日間の点滴静注後、経口投与が可能な場合は、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (A-III)。

<代替薬>

● AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

初期治療薬として(F-)FLCZ や ITCZ またはキャンディン系薬が使用され、臨床症状が改善し追跡培養が陰性の場合は、同薬剤による治療を継続してもよい (C-III)。

⑧ その他のカンジダ種として、*C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. lipolytica*, *C. kefyr*, *C. haemulonii*, *C. pelliculosa*, *C. sake*, *C. utilis*, *C. inconspicua*, *C. rugosa*, *C. palmioleophila*, *C. stellatoidea*, *C. norvegensis* などが稀に検出されることがある。患者の臨床状況 (症状や臨床所見、腎・肝機能、併用薬など) と抗真菌薬感受性結果を参考に治療薬を検討する。

好中球減少患者のカンジダ血症

I. 診断

- カンジダ血症のリスク因子として、好中球減少症の他に、臓器移植や幹細胞移植、ICU入院中、広域抗菌薬の使用、中心静脈カテーテルの留置、経静脈栄養、埋め込み式人工装置、免疫抑制薬の使用、悪性腫瘍、腹部手術、重度の熱傷などがある。
- 広域抗菌薬に反応しない発熱や炎症反応がみられることが多い。
- 抗真菌薬を投与する前に血液培養（少なくとも2セット）を施行すべきである。中心静脈カテーテル留置患者では、カテーテルと末梢から採血する。採取した血液はそれぞれ好気・嫌気培養を行う（*C. glabrata* は嫌気培養のみで検出されることもある）。可能であれば、真菌培養用ボトルも使用する。
- 血管内留置カテーテルを抜去する際には、カテーテル先端の培養も行う。
- β -D-グルカン測定は補助診断法として有用であるが、本症に特異的検査ではない。カンジダ抗原検出は補助診断として使用可能であるが、結果の解釈は慎重に行うべきである。
- 血液培養でカンジダ属が検出されれば、カンジダ血症の確定診断となる。速やかにカンジダ種の同定および抗真菌薬感受性試験を行うべきである。
- 一般的には、*C. albicans* の分離頻度が最も高く、約半数を占める。次いで、*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* などがある。その他のカンジダ種として、*C. guilliermondii* や *C. famata* などが稀に検出されることがある。
- 全てのカンジダ血症患者に対して、早期（治療開始後1週間以内）に、眼科医による散瞳下精密眼底検査を施行すべきである。好中球減少患者では、好中球数が回復するまで明らかな眼内炎徴候は認められないことがある。好中球減少患者の場合、好中球数が回復してからの再検査も必要である。

II. 治療

- 好中球減少患者におけるカンジダ血症は、抗真菌薬治療を行っても難治性で重篤化することがある。持続する好中球減少症はカンジダ血症の予後に大きく影響するため、顆粒球増加因子製剤（G-CSF または GM-CSF）の投与や可能であれば免疫抑制薬の調整なども考慮すべきである。
- 好中球減少患者のカンジダ血症は、腸管由来のカンジダに起因することも多いと指摘されているが、血管内留置カテーテルは二次的な感染巣となり得るため、可能であれば抜去（または交換）を検討すべきである（B-III）。中心静脈カテーテルを交換する際、ガイドワイヤーを使用した同部位への再挿入は推奨されない（B-III）。
- 患者条件などにより留置カテーテルの抜去が困難で、バイオフィルムの形成を強く疑う症例では、アムホテリシン B 製剤もしくはキャンディン系薬の投与を推奨する（C-

III)。ただし、*C. parapsilosis* 感染症の場合は、L-AMB を推奨する (B-III)。

- 血液培養の結果、酵母様真菌として結果が返却された場合（カンジダ種の同定がなされていない場合）、キャンディン系薬あるいは L-AMB が第一選択として推奨される (A-II)。重症度が低く、アゾール系薬の先行投与がない場合には、(F-)FLCZ を考慮してもよい (B-III)。好中球減少患者にキャンディン系薬を使用する場合、トリコスポロン属のブレークスルー感染症に注意が必要である。
- *C. albicans* に対してはキャンディン系薬 (A-II) あるいは L-AMB (A-II)、*C. tropicalis* に対してはキャンディン系薬 (B-III) あるいは L-AMB (B-III)、*C. glabrata*, *C. krusei* に対してはキャンディン系薬 (B-III)、*C. parapsilosis* に対しては(F-)FLCZ (B-III) あるいは L-AMB (B-III) が第一選択薬として推奨される。詳細は、後述の各項を参照。
- 重症度が高い好中球減少カンジダ血症患者（例えば、APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System)-II スコア >20) あるいは、心内膜炎などの心血管系カンジダ症やカンジダ眼内炎の併発が疑われる患者に対してキャンディン系薬を選択する場合には、高用量 (MCFG 150~200 mg/日, CPGF 100~150 mg/日) の投与を考慮してもよい (B-III)。推奨治療薬および治療期間の詳細は「心血管系カンジダ症」「カンジダ眼内炎」の項参照。
- 初期治療薬で改善が得られない場合に、一般的には、同系統薬剤への変更は推奨されない（ただし、*C. krusei* や *C. guilliermondii* 感染症に対して VRCZ を選択するような場合を除く） (B-III)。
- 明らかな感染転移巣のない好中球減少カンジダ血症患者の推奨治療期間は、血液培養の陰性化、好中球数の回復、カンジダ血症に起因する症状の消失の全てを確認後さらに2週間である (A-III)。

(1) 血液培養の結果、酵母様真菌として結果が返却された場合（カンジダ種の同定がなされていない場合）の抗真菌薬選択

<第一選択薬>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (A-II)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-II)
- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (A-II)

超重症例では、キャンディン系薬に L-AMB あるいは VRCZ の併用を考慮してもよい (C-III)。その後、原因菌の薬剤感受性や患者の状態に応じて、de-escalation を行う (B-III)。

<代替薬>

重症度が低く、最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (B-III)

- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、FLCZ カプセル剤 400mg 1日1回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。

中等症以上で糸状菌もカバーすべき患者、ただし、最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- (F-)FLCZ に、最初の 5~6 日間、L-AMB 2.5 mg/kg もしくは AMPH-B 0.7 mg/kg の 1日1回点滴静注を併用可 (B-III)。腎機能障害に注意。

- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

糸状菌もカバーすべき患者、あるいはキャンディン系薬の先行投与例や臨床的に不安定な症例でトリコスポロン属の可能性も考慮すべき場合

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)

→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。

糸状菌もカバーすべき場合

- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

(2) 原因カンジダ種が判明している場合の抗真菌薬選択 (標的治療)

① *Candida albicans*

<第一選択薬>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (A-II)

- CPFZ 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-II)

- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (A-II)

<代替薬>

重症度が低く、最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、FLCZ カプセル剤 400mg 1日1回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。

中等症以上で糸状菌もカバーすべき患者、ただし、最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- (F-)FLCZ に、最初の 5~6 日間、L-AMB 2.5 mg/kg もしくは AMPH-B 0.7 mg/kg の 1日1回点滴静注を併用可 (B-III)。腎機能障害に注意。
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)
→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

初期治療として(F-)FLCZ が使用され、臨床症状が改善し追跡培養陰性の場合は、同薬剤による治療を継続してもよい (B-III)。

糸状菌もカバーすべき場合

- AMPH-B 0.5~0.7 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

② *Candida glabrata*

<第一選択薬>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

初期治療としてアゾール系薬が使用され、臨床症状が改善し追跡培養陰性の場合は、同薬剤による治療を継続してもよい (B-III)。

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択薬>

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、FLCZ カプセル剤 400mg 1日1回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。

- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- MCFG 100~150 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

あるいは初日から、70~150 mg 1日1回 点滴静注* (C-III)

(* CPFG の保険適応は、初日 70 mg/日, 2日目以降 50 mg/日まで)

- AMPH-B 0.5~0.7 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)

→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。

- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

他のカンジダ種と比較してキャンディン系薬の MIC が高い傾向にあり、バイオフィルムも形成しやすいことから、キャンディン系薬を使用する際には高用量の投与を検討してもよい (C-III)。初期治療としてキャンディン系薬が使用され、臨床症状が改善し追跡培養陰性の場合には、同薬剤による治療を継続してもよい (B-III)。

④ *Candida tropicalis*

<第一選択薬>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

重症度が低く、最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、FLCZ カプセル剤 400mg 1日1回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。

糸状菌もカバーすべき場合

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)
→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。
- AMPH-B 0.5~0.7 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

初期治療として(F-)FLCZ が使用され、臨床症状が改善し追跡培養陰性の場合には、同薬剤による治療を継続してもよい (B-III)。

⑤ *Candida krusei*

<第一選択薬>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)
→ step-down 治療の経口薬として用いる場合、初日、1回 400 mg 1日2回、2日目以降、
1回 200 mg 1日2回の食間投与 (B-III) (体重 40 kg 未満の場合は減量が必要)
- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

⑥ *Candida lusitanae*

<第一選択薬>

重症度が低く、最近アゾール系薬の使用歴がない場合

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、FLCZ カプセル剤 400mg
1日1回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。

中等症以上またはアゾール系薬投与後の場合

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)
→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、錠剤 1回 200mg 1日2
回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注

3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

初期治療でキャンディン系薬が選択されており、臨床的に安定している場合、(F-)FLCZ への変更を推奨 (A-II)。

⑦ *Candida guilliermondii*

<第一選択薬>

● L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

● VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注

2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)

→ 経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能であれば、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (B-III)。

<代替薬>

● AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

初期治療薬として(F-)FLCZ や ITCZ またはキャンディン系薬が使用され、臨床症状が改善し追跡培養が陰性の場合、同薬剤による治療を継続してもよい (C-III)。

⑧ その他のカンジダ種として、*C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. lipolytica*, *C. kefyr*, *C. haemulonii*, *C. pelliculosa*, *C. sake*, *C. utilis*, *C. inconspicua*, *C. rugosa*, *C. palmiophila*, *C. stellatoidea*, *C. norvegensis* などが稀に検出されることがある。患者の臨床状況 (症状や臨床所見、腎・肝機能、併用薬など) と抗真菌薬感受性結果を参考に治療薬を検討する。

カンジダ眼内炎

I. 診断

●内因性真菌性眼内炎は、真菌の全身感染症によって血行性に真菌が眼内に伝播し網脈絡膜（小円形黄白色滲出斑）に感染し発症する。進行すると炎症は硝子体に波及し硝子体混濁（雪玉状混濁、びまん性混濁）が出現し眼底の透見度が悪化する。さらに炎症が長期化すると硝子体混濁が増悪し眼底が全く透見不能となったり、網膜前膜や増殖血管膜を生じ、網膜剥離へと進展する。

●真菌性眼内炎の危険因子として、悪性腫瘍の存在、大手術後（特に消化器手術後や心肺大血管手術後）、悪性血液疾患、臓器移植後、糖尿病、副腎皮質ステロイド薬使用、広域抗菌薬全身投与あるいは長期中心静脈カテーテル留置などがあげられる。

●真菌性眼内炎のほとんどが中心静脈栄養や静脈留置カテーテル施行例である。

●内因性真菌性眼内炎の原因真菌（血液培養で分離・同定）はカンジダ属が9割を占め、特に *C.albicans* によるものが多く、次いで *C.tropicalis*、*C.glabrata*、*C.parapsilosis*、*C.krusei* などが検出される。

●カンジダ血症における眼病変の発症頻度は9～45%である。カンジダ血症診断後直ちに抗真菌薬治療を開始した場合の発症頻度は網脈絡膜炎では2～9%、眼内炎（狭義：硝子体まで真菌が浸潤したもの）では1～2%である。

●欧米では診断を目的とした硝子体穿刺吸引による培養検査が推奨されているが、本邦では真菌性眼内炎において積極的に行われていない。

1. 確定診断例

●手術の際に採取した眼内液（主に硝子体液）を用いた培養、鏡検あるいは病理組織学的検索による酵母や菌糸の証明による。

●菌種ではほとんどが *C. albicans* である。

●PCR法による真菌DNAの検出は特徴的な眼所見（小円形黄白色滲出斑や雪玉状硝子体混濁など）を伴う場合有効である。

2. 臨床診断例

●特徴的な真菌性眼内炎の所見があり、かつ血液培養が陽性あるいは監視培養で複数部位から複数回真菌が検出されている場合とする。

●血清および硝子体液中のβ-D-グルカン高値は補助診断として有用である。

3. 真菌症疑い例

- 糖尿病、高血圧症あるいは後天性免疫不全症候群などの全身疾患を有する患者では真菌性網脈絡膜炎や眼内炎と確定できない所見を認めることがある。

4. 真菌血症の眼科検査

- 担当診療科において血液培養やβ-D-グルカンなど血清学的検査から真菌感染の証拠が一度でも得られた場合には、例え眼科的な訴えがなくても1週間以内に眼科医による散瞳下での眼底検査が必要である。

- 多くの場合、初回の診察は病室で行なわれるので、散瞳前に緑内障など眼科的疾患の有無や内眼手術の既往など事前の把握は重要である。

(1) 初回の眼底検査で真菌性網脈絡膜炎や眼内炎がみられた場合

- 担当科と連携し治療の適応を考慮する。
- 全身状態が安定すれば可能な限り眼科外来での検査が望ましい。

(2) 初回の眼底検査で異常がみられなかった場合

- 週1回、少なくとも2週間まで眼底検査を行い、発症の有無を確かめると同時に血清学的検査値の推移も注視しておく。

(3) 好中球減少患者

- 好中球減少患者では好中球数が回復するまで、明らかな眼内炎徴候は認められないことがあるので、好中球数が回復した後に眼底検査を実施すべきである。

5. 鑑別疾患

- 鑑別を要する疾患として糖尿病網膜症、眼サルコイドーシス、眼トキソプラズマ症、サイトメガロウイルス網膜炎、粟粒結核、播種性ノカルジア症、内因性細菌性眼内炎および眼内リンパ腫などがあげられる。

II. 治療

- 抗真菌薬の全身投与が基本である。眼科初診の前から担当科において既に治療が開始されている場合には眼科所見を診ながら連携して治療に当たる。

- 抗真菌薬の効果判定には眼科所見の改善度が有用である。1~2週間経過観察し病変が改善しない場合には、それぞれの<第二選択：代替治療>あるいは“2. 重症例”を検討する。

- 中心静脈栄養や静脈留置カテーテル施行例では可能であれば抜去を検討すべきである(B-III)。

1. 特徴的な眼底所見（網脈絡膜炎）を有する場合：原則として未治療

- (1) 血液培養の結果、酵母様真菌検出（原因カンジダ種は不明）あるいはβ-D-グルカンなど血清学的検査から真菌感染の証拠

<第一選択薬>

●F-FLCZ

最初2日間 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回静注
3日目以降 400mg (または6mg/kg) 1日1回静注 (A-III)

●FLCZ

初日 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回点滴静注*
2日目以降 400mg (または6mg/kg) 1日1回点滴静注 (A-III)
(*FLCZの保険適応は400mg/日まで)

<代替薬>

治療開始後1週間経過し改善しない場合には、真菌同定結果および感受性検査結果も考慮し、代替治療を検討する。

●VRCZ 初日 (loading dose) 1回6mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回4mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5mg/kg 1日1回静注 (B-III)

●AMPH-B 0.5~1mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)

●MCFG 150~300mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

●CPFG 初日 (loading dose) 70mg 1日1回点滴静注
2日目以降 50mg 1日1回点滴静注 (C-III)

●ITCZ

最初2日間 (loading dose) 1回200mg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
3日目以降 200mg 1日1回点滴静注 (C-III)

※注記

初期治療としてキャンディン系薬が使用されていた場合には他剤への変更を推奨する (B-III)。

カンジダ眼内炎の病変が拡大したり黄斑部に及ぶおそれがある場合には、L-AMB+5-FC (A-III)、AMPH-B+5-FC (A-III) あるいはVRCZ+CPFG (B-III) などの2剤投与や硝子体内投与 (“2. 重症例”) との併用 (B-III) を検討する。

●併用薬として5-FC 1回25mg/kg 1日4回経口投与

※注記 欧米では5-FCの注射薬が用いられている。

(2) 原因カンジダ種が判明 (標的治療)

① *Candida albicans*

最近アゾール系薬の使用歴がある場合

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5mg/kg 1日1回静注 (B-III)
- AMPH-B 0.5~1mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)

<代替薬>

- MCFG 150~300mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70mg 1日1回点滴静注
2日目以降 50mg 1日1回点滴静注 (C-III)

最近アゾール系薬の使用歴がない場合

<第一選択薬>

●F-FLCZ

最初2日間 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回静注
3日目以降 400mg (または6mg/kg) 1日1回静注 (A-III)

●FLCZ

初日 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回点滴静注*
2日目以降 400mg (または6mg/kg) 1日1回点滴静注 (A-III)
(*FLCZの保険適応は400mg/日まで)

<代替薬>

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回6mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回4mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)
- L-AMB 2.5~5mg/kg 1日1回静注 (B-III)
- AMPH-B 0.5~1mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)
- ITCZ
最初2日間 (loading dose) 1回200mg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
3日目以降 200mg 1日1回点滴静注 (C-III)

※初期治療でキャンディン系薬や AMPH-B 製剤が選択され、臨床的に安定している場合には (F-) FLCZ への変更を考慮 (B-III)。

② *Candida glabrata*

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5mg/kg 1日1回静注 (B-III)
- AMPH-B 0.5~1mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)

<代替薬>

- MCFG 150~300mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70mg 1日1回点滴静注
2日目以降 50mg 1日1回点滴静注 (C-III)

長期経静脈投与が行われている患者で、正常な腸管機能を有し VRCZ 感受性と判明している場合には、経口薬への step-down 治療として VRCZ を考慮する (C-III)。

※感受性の結果が確認されるまでアゾール系薬へ変更すべきでない (B-III)。ただし、初期治療としてアゾール系薬が使用され、臨床症状ならびに眼病変が改善し追跡培養が陰性の場合にはアゾール系薬による治療を継続してもよい (B-III)。

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択薬>

- F-FLCZ
最初2日間 (loading dose) 800mg (または 12mg/kg) 1日1回静注
3日目以降 400mg (または 6mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ
初日 (loading dose) 800mg (または 12mg/kg) 1日1回点滴静注*
2日目以降 400mg (または 6mg/kg) 1日1回点滴静注 (B-III)
(*FLCZ の保険適応は 400mg/日まで)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5mg/kg 1日1回静注 (B-III)

- AMPH-B 0.5～1mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 4mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)
- ITCZ
最初2日間 (loading dose) 1回 200mg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
3日目以降 200mg 1日1回点滴静注 (C-III)

※初期治療でキャンディン系薬が選択され菌名が判明した場合には、(F-) FLCZ への変更を推奨する (B-III)。

④ *Candida tropicalis*

最近アゾール系薬の使用歴がある場合：

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5～5mg/kg 1日1回静注 (C-III)
- AMPH-B 0.5～1mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)

<代替薬>

- MCFG 150～300mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
- CPFPG 初日 (loading dose) 70mg 1日1回点滴静注
2日目以降 50mg 1日1回点滴静注 (C-III)

最近アゾール系薬の使用歴がない場合：

<第一選択薬>

- F-FLCZ
最初2日間 (loading dose) 800mg (または 12mg/kg) 1日1回静注
3日目以降 400mg (または 6mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ
初日 (loading dose) 800mg (または 12mg/kg) 1日1回点滴静注*
2日目以降 400mg (または 6mg/kg) 1日1回点滴静注 (B-III)
(*FLCZ の保険適応は 400mg/日まで)

<代替薬>

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 4mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)
- L-AMB 2.5~5mg/kg 1日1回静注 (C-III)
- AMPH-B 0.5~1mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)
- ITCZ
最初2日間 (loading dose) 1回 200mg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
3日目以降 200mg 1日1回点滴静注 (C-III)

⑤ *Candida krusei*

<第一選択薬>

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 4mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)
- L-AMB 2.5~5mg/kg 1日1回静注 (B-III)
- AMPH-B 0.5~1mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)

<代替薬>

- MCFG 150~300mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70mg 1日1回点滴静注
2日目以降 50mg 1日1回点滴静注 (C-III)

2. 重症例への対処

- 抗真菌薬の全身投与が基本である

(1) 硝子体手術

- 病巣の除去、薬剤の眼内移行の向上および検体の採取を目的とする (B-III)。
- 手術終了時に抗真菌薬の硝子体内投与あるいは眼内灌流液に抗真菌薬を添加することがある (B-III)。

(2) 抗真菌薬の硝子体内投与 (保険適応外)

●重篤な眼内炎 (硝子体まで真菌が浸潤したもの)、全身状態不良あるいは手術拒否などによる硝子体手術不可例、硝子体手術後の再発および抗真菌薬の効果が不十分な例では硝子体内投与を検討する (B-III)。

- 可能であれば感受性結果に基づき薬剤を選択する (C-III)。

(3) 抗真菌薬の硝子体内灌流液添加 (保険適応外)

- 硝子体手術に併用する（C-III）。可能であれば感受性結果に基づき薬剤を選択する（C-III）。

3. 投与期間

- 投与中は、少なくとも週1回の眼底検査を行う（B-III）。全身状態が安定すれば可能な限り眼科外来での検査が望ましい（B-III）。

- 投与期間の目安としては3週間から3ヶ月程度であるが、網膜病巣が瘢痕治癒するまで継続する（B-III）。網膜硝子体界面病変を形成している場合には病巣の進展が完全に退縮するまで継続する（B-III）。全身状態の改善のみで治療を中止してはいけない（B-III）。

- FLCZ、VRCZあるいはITCZにおいて経静脈投与が長期にわたる場合、経口投与が可能（正常な腸管機能を有する患者）であれば経口投与への変更を考慮する（B-III）。

→FLCZ カプセル剤 400mg 1日1回

VRCZ 錠剤 1回200mg 1日2回

ITCZ カプセル剤 1回200mg 1日2回（食直後）経口投与あるいは内用液 20mL 1日1回（空腹時）経口投与

- 投薬中止後少なくとも6週まで眼底検査を行い、場合によっては12週まで経過観察する（B-III）。

非好中球減少患者の経験的治療

I. 診断

- カンジダ血症のリスク因子として、好中球減少の他に、臓器移植や幹細胞移植、ICU入院中、広域抗菌薬の使用、中心静脈カテーテルの留置、経静脈栄養、埋め込み式人工装置、免疫抑制薬の使用、悪性腫瘍、腹部手術、重度の熱傷などがある。
- 広域抗菌薬に反応しない発熱や炎症反応がみられることが多い。
- 抗真菌薬を投与する前に血液培養（少なくとも2セット）を施行するべきである。中心静脈カテーテル留置患者では、カテーテルと末梢から採血する。採取した血液はそれぞれ好気・嫌気培養を行う（*C. glabrata* は嫌気培養のみで検出されることもある）。可能であれば、真菌培養用ボトルも使用する。
- 血管内留置カテーテルを抜去する際には、カテーテル先端の培養も行う。
- β -D-グルカン測定は補助診断法として有用であるが、本症に特異的検査ではない。カンジダマンナン抗原検出は補助診断として使用可能であるが、結果の解釈は慎重に行うべきである。
- 血液培養でカンジダ属が検出されれば、カンジダ血症の確定診断となる。速やかにカンジダ種の同定および抗真菌薬感受性試験を行うべきである。
- 一般的には、*C. albicans* の分離頻度が最も高く、約半数を占める。次いで、*C. glabrata* や *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* などが分離される。その他のカンジダ種として、*C. guilliermondii* や *C. famata* などが稀に検出されることがある。
- 全てのカンジダ血症患者に対して、早期（治療開始後1週間以内）に、眼科医による散瞳下精密眼底検査を施行するべきである。

II. 治療

- カンジダ血症は、初期治療の遅れにより致死率が高くなるため、臨床症状を伴う血液培養陽性患者では、迅速な抗真菌薬投与を検討すべきである（A-I）。ただし、カテーテル先端培養のみ陽性で血液培養陰性の場合には、患者背景や臨床症状に応じて抗真菌薬の投与を検討する（C-III）。
- 非好中球減少カンジダ血症患者では、中心静脈カテーテルの抜去が強く推奨される（A-II）。中心静脈カテーテル留置が必要な症例では、一度抜去し別の部位への挿入を検討する（C-III）。ガイドワイヤーを使用した同部位への再挿入は推奨されない（B-III）。
- 患者条件などにより留置カテーテルの抜去が困難で、バイオフィルムの形成を強く疑う症例では、アゾール系薬よりもアムホテリシン B 製剤もしくはキャンディン系薬の投与を推奨する（C-III）。ただし、*C. parapsilosis* 感染症の場合は、L-AMB を推奨する（B-III）。
- 血液培養の結果、酵母様真菌として結果が返却された場合（カンジダ種の同定がなさ

れていない場合)、高齢者や担癌患者、最近アゾール系薬の使用歴がある患者を除く軽症例には (F-)FLCZ、それ以外の症例にはキャンディン系薬が第一選択薬として推奨される (A-I)。

- *C. albicans* や *C. tropicalis* に対しては、(F-)FLCZ が推奨されるが (A-I)、中等症以上あるいは最近アゾール系薬の使用歴がある場合にはキャンディン系薬を使用する。*C. parapsilosis* に対しては(F-)FLCZ が推奨される (B-III)。*C. krusei* や *C. glabrata* のような FLCZ 耐性あるいは低感受性菌にはキャンディン系薬が第一選択薬として推奨される (B-III)。詳細は、後述の各項を参照。
- 心内膜炎や中枢神経系の感染が疑われる場合、(F-)FLCZ による初期治療は推奨されない (B-III)。推奨治療薬の詳細は「カンジダ心内膜炎」「中枢神経系カンジダ症」の項参照。カンジダ眼内炎併発患者の推奨治療薬および治療期間については、「カンジダ眼内炎」の項参照。
- キャンディン系薬やアムホテリシン B 製剤による初期治療後に臨床症状が改善し、*C. albicans* や *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* のような通常 FLCZ に感受性と推測される菌が分離されている場合は、FLCZ への step-down 治療が推奨される (キャンディン系薬からの変更: A-II, アムホテリシン B 製剤からの変更: A-I)。ただし、経口薬への変更は、正常な腸管機能を有する患者に限られる。
- 一般的には、初期治療薬で改善が得られない場合に、同系統薬剤への変更は推奨されない (*C. krusei* や *C. guilliermondii* 感染症に対して VRCZ を選択するような場合を除く) (B-III)。
- 明らかな感染転移巣のない非好中球減少カンジダ血症患者の推奨治療期間は、血液培養が陰性化し、カンジダ血症に起因する症状が消失してから 2 週間である (A-III)。

(1) 血液培養の結果、酵母様真菌として結果が返却された場合 (カンジダ種の同定がなされていない場合) の抗真菌薬選択

<第一選択薬>

重症度が低い場合 (高齢者や担癌患者、最近アゾール系薬の使用歴がある患者を除く)

- F-FLCZ 最初 2 日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回 静注
3 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回 静注 (A-I)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回 点滴静注*
2 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回 点滴静注 (A-I)

(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

→ 5~7 日間の F-FLCZ 静注あるいは FLCZ 点滴静注後、経口投与が可能な場合は、FLCZ カプセル剤 400mg 1 日 1 回 経口投与への変更を考慮する (A-II)。

中等症以上、あるいは高齢者、担癌患者、最近アゾール系薬の使用歴がある患者の場合

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注
単剤治療 (A-I) もしくは、(F-)FLCZ に最初の 5~6 日間併用 (B-I)
- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注
単剤治療 (B-I) もしくは、(F-)FLCZ に最初の 5~6 日間併用 (0.7 mg/kg/日) (B-I)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3~4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (A-I)
→ 3日間の点滴静注後、経口投与が可能な場合は、錠剤 1回 200mg 1日2回 経口投与への変更を考慮する (A-II)。
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (B-II)
→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

菌種が同定された場合は、以下の項を参考に初期治療薬の妥当性や step-down 治療の適応を検討する (A-II)。

好中球減少患者の経験的治療

I. 診断

- 好中球減少状態の宿主で、広域抗菌薬不応性の発熱が4日以上持続する場合、経験的治療の適応となる。
- 抗真菌薬の開始前に、血液培養（2セット以上）を実施する。
- 血管内留置カテーテルを抜去する場合は、カテーテル先端の培養も行う。
- アスペルギルス属、接合菌など、カンジダ属以外の真菌感染症の可能性について、慎重に判断する。
- β -D-グルカン値測定はカンジダ血症の補助診断法として有用であるが、非特異的マーカーであり、偽陽性も少なくない。
- カンジダマンナン抗原検出は補助診断法として有用であるが、偽陰性が生じやすいカンジダ種があるので注意を要する。

II. 治療

- MCFG 100mg 1日1回 点滴静注 (A-I)、または CPFPG 初日 (loading dose) 70mg 1日1回 点滴静注、2日目以降 50mg 1日1回 点滴静注 (A-I)。
*MCFG は保険適応外
- L-AMB 2.5mg/kg 1日1回 点滴静注 (A-I)。
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回 200mg 1日2回 点滴静注、3日目以降 200mg 1日1回 点滴静注 (B-I)。
経口薬に切り替え可能な場合は、ITCZ 内用液 20mL、1日1回空腹時に経口投与 (B-I)。
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 1回 3~4mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-I)。経口摂取可能な場合には、錠剤 初日 (loading dose) 1回 300mg 1日2回 (食間)、2日目以降 1回 150 または 200mg 1日2回 (食間) 経口投与 (C-III)。 (体重 40kg 未満の場合は減量が必要)
*VRCZ は保険適応外
- 真菌感染症の科学的根拠が得られない場合、漫然と抗真菌薬の経験的治療を続けるべきではない (B-III)。
- 予防投与として、アゾール系薬、またはキャンディン系薬が前投与されていた症例では、同系統の薬剤を用いるべきではない (B-II)。

心血管系カンジダ感染症

A. 心内膜炎

I. 診断

- 真菌性感染性心内膜炎は、人工弁の患者によくみられるが、静注薬物常用、新生児、免疫抑制者にもみられる。カンジダによる感染性心内膜炎は医療ケア関連感染でみられる。カンジダ血症をおこした未熟児ではカンジダ感染性心内膜炎に進行することがある。
- 真菌性感染性心内膜炎は、感染性心内膜炎全体の2%未満から4%である。真菌性感染性心内膜炎の内訳は、*C. albicans* 25%、それ以外のカンジダ属 (*C. glabrata* や *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. famata* など) 25%、アスペルギルス属 25%、その他の真菌 25%である。
- 病態として、自己弁心内膜炎、人工弁心内膜炎、心膜炎、心筋炎、化膿性血栓性静脈炎、ペースメーカーや植え込み式除細動器のリード線への感染、補助人工心臓の取り外しができない場合などに分類される。
- 広域抗菌薬に反応しない発熱や炎症反応がみられることが多い。
- 臨床的に感染性心内膜炎が疑われた場合には全例でできるだけ早く（なるべく24時間以内に）心エコーを行う。
- カンジダ血症の症例では全例に心エコーが必要である。心エコーは非侵襲的でしかも特異度が高い検査法であることからまず経胸壁心エコーを行う。
- 人工弁置換術後感染性心内膜炎が臨床的に疑われる場合や、弁周囲膿瘍・弁穿孔などの合併症の診断は、経食道心エコーが有用である。経食道心エコーが陰性であっても依然として臨床的に感染性心内膜炎の疑いが強い場合は、1週間から10日後に経食道心エコーを再度施行するのが望ましい。
- 治療中のルーチンの心エコーは不要である。
- 抗真菌薬を投与する前に血液培養（少なくとも2セット）を施行するべきである。中心静脈カテーテル留置患者では、カテーテルと末梢から採血する。採取した血液はそれぞれ好気・嫌気培養を行う（*C. glabrata*は嫌気培養のみで検出されることもある）。可能であれば、真菌培養用ボトルも使用する。
- 血管内カテーテルおよびポートを抜去する際には、カテーテル先端の培養も行う。
- β -D-グルカン測定は補助診断法として有用であるが、本症に特異的検査ではない。カンジダ抗原・抗体検査はカンジダ感染性心内膜炎の診断に用いない。
- 血液培養による陽性、心内膜病変の存在を満たす場合、またはそのうち1つと素因となる心疾患または静注薬物常用、 38.0°C 以上の発熱、血管現象（主要動脈塞栓、敗血症性肺梗塞、感染性動脈瘤、頭蓋内出血、結膜出血、Janeway病変）、免疫学的現象（糸球体腎炎、Osler結節、Roth斑、リウマチ因子陽性）、微生物学的所見（血液培養陽

性であるが大基準を満たさない場合、あるいは感染性心内膜炎として納得できる活動性炎症の血清学的所見)のうちの3つ、またはこれらの5つを満たす場合に感染性心内膜炎と確定診断する。

- 全ての患者に対して、早期(治療開始後1週間以内)に、眼科医による散瞳下精密眼底検査を施行するべきである。

II. 治療

- 自己弁、人工弁心内膜炎を問わず、カンジダ感染性心内膜炎では、可能な限り外科的治療を考慮する(B-III)。
- キャンディン系薬を用いる場合には高用量を使用する(B-III)。
- 人工弁に置換後は、抗真菌療法は、置換術後6週間以上継続すべきである。弁周囲膿瘍や他の合併症のある患者ではさらに長期間投与を継続すべきである(B-III)。人工弁置換術ができない場合は、長期抑制維持療法を推奨する(B-III)。

1. 内科的治療

(1) 自己弁心内膜炎

① 経験的治療

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注、2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
または、100~150mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
(*CPFGの保険適応は通常50mg/日まで)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

2. 原因カンジダ種が判明している場合の抗真菌薬選択(標的治療)

① *Candida albicans*

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50~100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が FLCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として FLCZ (400~800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考える (B-III)。

② *Candida glabrata*

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50~100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が VRCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として VRCZ 1回200mg 1日2回4への切り替えを考える (C-III)。

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が FLCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として FLCZ (400~800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考える (B-III)。

④ *Candida tropicalis*

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

- CPF_G 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50~100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が FLCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として FLCZ (400~800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考える (B-III)。

⑤ *Candida krusei*

<第一選択薬>

- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPF_G 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50~100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が FLCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として FLCZ (400~800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考える (B-III)。

(2) 人工弁心内膜炎 (PVE : prosthetic valve endocarditis)

- 自己弁心内膜炎の治療レジメンに準ずる。
- 人工弁の取り替えが不可能な場合には抑制維持療法を生涯継続すべきである (B-III)。

B. 心膜炎

- 心膜開窓術または心膜切除術を施行する。
- 内科的治療は数ヶ月間投与することを推奨する (B-III)

I. 治療

1. 内科的治療

(1) 経験的治療

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注、2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
または、100~150mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
(*CPF の保険適応は通常 50mg/日まで)
- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回 点滴静注、3日目以降 400mg (または6mg/kg) 1日1回 点滴静注(B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回 点滴静注*、2日目以降 400mg (または6mg/kg) 1日1回 点滴静注(B-III)
(*FLCZ の保険適応は 400mg/日まで)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

2. 原因カンジダ種が判明している場合の抗真菌薬選択 (標的治療)

① *Candida albicans*

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注、2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
または、100~150mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
(*CPF の保険適応は通常 50mg/日まで)
- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回 点滴静注、3日目以降 400mg (または6mg/kg) 1日1回 点滴静注(B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回 点滴静注*、2日目以降 400mg (または6mg/kg) 1日1回 点滴静注(B-III)
(*FLCZ の保険適応は 400mg/日まで)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が FLCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として FLCZ (400~

800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考える (B-III)。

② *Candida glabrata*

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注、2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
または、100~150mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
(*CPFG の保険適応は通常 50mg/日まで)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が VRCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として VRCZ 1回 200mg 1日2回4への切り替えを考える (C-III)。

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800mg (または 12mg/kg) 1日1回 点滴静注、3日目以降 400mg (または 6mg/kg) 1日1回 点滴静注(B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800mg (または 12mg/kg) 1日1回 点滴静注*、2日目以降 400mg (または 6mg/kg) 1日1回 点滴静注(B-III)
(*FLCZ の保険適応は 400mg/日まで)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が FLCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として FLCZ (400~800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考える (B-III)。

④ *Candida tropicalis*

<第一選択>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50~100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回 点滴静注、3
日目以降 400mg (または6mg/kg) 1日1回 点滴静注(B-III)
FLCZ 初日 (loading dose) 800mg (または12mg/kg) 1日1回 点滴静注*、2日目以
降400mg (または6mg/kg) 1日1回 点滴静注(B-III)
(*FLCZの保険適応は400mg/日まで)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が FLCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として FLCZ (400~800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考える (B-III)。

⑤ *Candida krusei*

<第一選択>

- MCFG 150~200 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50~100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.6~1 mg/kg 1日1回 点滴静注と、5-FC 25mg/kg、1日4回 経口(B-III)

分離真菌が FLCZ 感受性で、病状が安定した症例では、step-down 治療として FLCZ (400~800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考える (B-III)。

C. 心筋炎

I. 診断

- 心筋炎の多くは細菌やウイルスなどの感染によって発症する。原因微生物として、ウイルス、細菌、リケッチア、クラミジア、スピロヘータ、マイコプラズマ、真菌、原虫、寄生虫などが知られている。

- 組織学的に、リンパ球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、好酸球性心筋炎、肉芽腫性心筋炎に分類される。
- 症状はかぜ様症状や食思不振、悪心嘔吐、下痢などが先行し、数時間から数日の経過で心症状がみられる。無症状経過の突然死例もある。
- 診断は、心電図、心エコー、心臓 MRI (cardiac magnetic resonance: CMR)、血液検査(心筋トロポニンTやCK-MBなどの心筋構成蛋白の出現、CRP上昇、白血球増多など)、心筋生検などで行う。

II. 治療

- 心膜炎の治療レジメンに準ずる。
- 治療期間は数ヵ月間投与することを推奨する (B-III)。
- アムホテリシン B 製剤またはキャンディン系薬による初期治療が奏効し病状が安定している患者では、step down 治療として FLCZ (400~800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考慮すべきである (B-III)。

D. 化膿性血栓性静脈炎

I. 診断

- 問診 (危険因子、症状、所見)、定量検査 (Dダイマー)、画像検査 (静脈エコー、造影 CT、静脈造影)、病因検査 (血栓傾向、自己抗体) を行う。

II. 治療

- 可能な限り、カテーテルの抜去と切開・排膿または感染静脈の切除を推奨する (B-III)
- 心膜炎の治療レジメンに準ずる。
- 治療期間は数ヵ月間投与することを推奨する (B-III)。
- アムホテリシン B 製剤またはキャンディン系薬による初期治療が奏効し病状が安定している患者では、step down 治療として FLCZ (400~800 mg [6~12 mg/kg] /日) への切り替えを考慮すべきである (B-III)。
- 臨床徴候・症状が消失し、血液培養検査結果が陰性化したならば、血栓の消失を抗真菌薬治療終了の指標としてよい (B-III)。

補助人工心臓 (ペースメーカーや植え込み式除細動器のリード線) の感染

I. 診断

- ペースメーカー感染は 1-5%前後にみられる。
- 原因微生物は *Staphylococcus* 属が多い。

- 診断はポケット部分の局所症状によって診断されることもあるが、局所症状が見られない症例もあるため超音波検査で診断確定する。

II. 治療

1. 補助人工心臓の取り外しができる場合

- 装置全体を取り外す。
- 全身抗真菌療法は自己弁感染性心内膜炎に準じる。
- カンジダ血症が消失し、臨床症状が改善した後、step-down 治療として FLCZ (400～800 mg [6～12 mg/kg] /日) への切り替えを推奨する (B-III)。
- 汚染がパルス発生器やポケットに限定される場合には、装置を取り外した後、4 週間の抗真菌療法を推奨する (B-III)。

2. 補助人工心臓の取り外しができない場合

- 全身抗真菌療法は自己弁感染性心内膜炎に準じる。
- カンジダ血症が消失し、臨床症状が改善した後、step-down 治療として FLCZ (400～800 mg [6～12 mg/kg] /日) への切り替えを推奨する (B-III)。
- 補助人工心臓を取り外すまで、FLCZ の長期抑制維持療法をすべきである (B-III)。

カンジダ性骨関節感染症

A. 骨髄炎

I. 診断

- カンジダ属による化膿性脊椎炎のリスク因子は中心静脈栄養、抗菌薬使用、免疫抑制状態、骨髄移植、臓器移植、薬物使用などがあげられる。
- 原因真菌の診断には生検が必要なことが多い。
- 原因真菌の診断のために血液培養を抗真菌薬投与前に行う。
- 原因真菌は *C. albicans* が最も多く、次いで *C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. glabrata*、*C. guilliermondii*、*C. krusei*、*C. dubliniensis*、*C. kefyr* の報告がある。

II. 治療

- 骨髄炎では多くの場合デブリドマンが必要となる (B-III)。
 - 化膿性脊椎炎では抗真菌薬による保存的な治療が行われるが、ドレナージを必要とすることがある (B-III)。
 - 治療期間は6～12ヶ月である (B-III)。
- * FLCZ、F-FLCZ、ITCZ、VRCZ、MCFG、CPFG、L-AMB はいずれも保険適応外である。

(1)原因カンジダ種の同定されていない場合の抗真菌薬選択 (経験的治療)

<第一選択薬>

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回 静注、
3日目以降 400mg (または6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回点滴静注
2日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)
- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1日1回 点滴静注を2週間以上投与後、
F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回静注、
3日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1日1回 点滴静注を2週間以上投与後、
FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、
2日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、F-FLCZ 最初2日間
(loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または6
mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、2日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)
 - MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
 - CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
 - VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)
- ※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え
- 経口薬への切り替えの明確な基準はないが、治療効果があり、病状が安定してれば経口真菌薬への step down は可能である。
 - 原則として同系統の経口薬に変更する。
 - 同じ薬剤の経口剤に変更する際は初期の loading は不要である。
 - FLCZ カプセル剤 400 mg 1日1回 経口投与 (C-III)。
 - ITCZ カプセル剤 最初の3日間1回 200 mg 1日3回 (食直後) 経口投与、4日目以降 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与。
または内用液最初の3日間1回 20 mL (200 mg) 1日3回 (空腹時) 経口投与、4日目以降 1回 20 mL (200 mg) 1日2回 (空腹時) 経口投与 (C-III)。
 - VRCZ 錠 初日1回 400 mg 1日2回、2日目以降 1回 200 mg 1日2回食間投与 (体重40kg 未満の場合は減量が必要) 経口投与 (C-III)。

(2) 原因カンジダ種が判明している場合の抗真菌薬選択 (標的治療)

① *Candida albicans*

<第一選択薬>

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回点滴静注
2日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)
- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1日1回点滴静注を2週間以上投与後、
F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1日1回 点滴静注を2週間以上投与後、
FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、
2日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
 - AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回点滴静注、2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回点滴静注 (B-III)
 - MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
 - CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
 - VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)
- ※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え
- 経験的治療の経口薬への切り替えを参照。

② *Candida glabrata*

< 第一選択薬 >

- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

< 代替薬 >

- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
 - VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)
- アザール系薬を使用する際には感受性であることを確認する。
- ※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え
- 経口薬への切り替えの明確な基準はないが、治療効果があり、病状が安定してれば経口真菌薬への step down は可能である。
 - 原則として同系統の経口薬に変更する。
 - 同じ薬剤の経口剤に変更する際は初期の loading は不要である。
 - VRCZ 錠 初日 1回 400 mg 1日2回、2日目以降 1回 200 mg 1日2回食間 (体重 40 kg 未満の場合は減量が必要) 経口投与 (C-III)。

③ *Candida parapsilosis*

< 第一選択薬 >

●F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回点滴静注
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注を2週間以上投与後、
F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回 点滴静注を2週間以上投与後、
FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

< 代替薬 >

●AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注2週間以上投与後、F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

●VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)

※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え

●経験的治療の経口薬への切り替えを参照。

④ *Candida tropicalis*

< 第一選択薬 >

●F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回点滴静注
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注を2週間以上投与後、
F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

- L-AMB 2.5～5mg/kg 1日1回 点滴静注を2週間以上投与後、
FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注2週間以上投与後、F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
 - AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)
 - MCFG 100mg 1日1回点滴静注 (B-III)
 - CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
 - VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回 点滴静注 (12時間毎) (C-III)
- ※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え
- 経験的治療の経口薬への切り替えを参照。

⑤ *Candida krusei*

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
 - VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)
- アゾール系薬を使用する際には感受性であることを確認する。
- ※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え
- C.glabrata* の経口薬への切り替えを参照。

化膿性関節炎（人工関節を伴わない）

I. 診断

- *C.albicans* が原因真菌として最も多く、*C.parapsilosis*、*C.tropicalis*、*C.glabrata*、*C.krusei* などの報告がある。
- 原因真菌の診断のために血液培養を抗真菌薬投与前に行う。
- 外傷、関節内注射、血行性播種が原因となることがある。
- 関節穿刺による原因真菌の検索を行う。

II. 治療

- 化膿性関節炎では多くの場合デブリドマンが必要となる（A-III）。
 - 投与期間は 6～9 週間投与（B-III）
 - AMPH-B を 0.1～50 mg/回の用量で、1～10 日以上関節内投与し効果を示したとの報告がある（C-III）。
- * FLCZ、F-FLCZ、ITCZ、VRCZ、MCFG、CPFG、L-AMB はいずれも保険適応外である。

（1）原因カンジダ種の同定されていない場合の抗真菌薬選択（経験的治療）

<第一選択薬>

- F-FLCZ 最初 2 日間（loading dose）800 mg（または 12 mg/kg）1 日 1 回 静注、
3 日目以降 400 mg（または 6 mg/kg）1 日 1 回静注（B-III）
- FLCZ 初日（loading dose）800 mg（または 12 mg/kg）1 日 1 回
2 日目以降 400 mg（または 6 mg/kg）1 日 1 回 点滴静注（B-III）
- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1 日 1 回 点滴静注を 2 週間以上投与後、
F-FLCZ 最初 2 日間（loading dose）800 mg（または 12 mg/kg）1 日 1 回静注、3 日目以降 400 mg（または 6 mg/kg）1 日 1 回静注（B-III）
- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1 日 1 回 点滴静注を 2 週間以上投与後、
FLCZ 初日（loading dose）800 mg（または 12 mg/kg）1 日 1 回 点滴静注、
2 日目以降 400 mg（または 6 mg/kg）1 日 1 回 点滴静注（B-III）

<代替薬>

- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注 2 週間以上投与後、F-FLCZ 最初 2 日間（loading dose）800 mg（または 12 mg/kg）1 日 1 回静注、3 日目以降 400 mg（または 6 mg/kg）1 日 1 回静注（B-III）
- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注 2 週間以上投与後、FLCZ 初日（loading dose）800 mg（または 12 mg/kg）1 日 1 回 点滴静注、2 日目以降 400 mg（また

は 6 mg/kg) 1 日 1 回 点滴静注 (B-III)

●MCFG 100 mg 1 日 1 回点滴静注 (B-III)

●CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1 日 1 回点滴静注、2 日目以後 50mg 1 日 1 回点滴静注 (B-III)

●VRCZ 初日 (loading dose) 1 回 6 mg/kg 1 日 2 回 (12 時間毎) 点滴静注、2 日目以降 4 mg/kg 1 日 2 回点滴静注 (12 時間毎) (C-III)

※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え

●経口薬への切り替えの明確な基準はないが、治療効果があり、病状が安定してれば経口真菌薬への step down は可能である。

●原則として同系統の経口薬に変更する。

●同じ薬剤の経口剤に変更する際は初期の loading は不要である。

●FLCZ カプセル剤 400 mg 1 日 1 回 経口投与 (C-III)。

●ITCZ カプセル剤 最初 3 日間 1 回 200 mg 1 日 3 回 (食直後) 経口投与、4 日目以降 1 回 200mg 1 日 2 回 (食直後) 経口投与

または内用液最初の 3 日間 1 回 20 mL (200mg) 1 日 3 回 (空腹時) 経口投与、4 日目以降 1 回 20mL (200 mg) 1 日 2 回 (空腹時) 経口投与 (C-III)。

●VRCZ 錠 初日 1 回 400 mg 1 日 2 回、2 日目以降 1 回 200 mg 1 日 2 回食間投与 (体重 40kg 未満の場合は減量が必要) 経口投与 (C-III)

(2) 原因カンジダ種が判明している場合の抗真菌薬選択 (標的治療)

① *Candida albicans*

< 第一選択薬 >

●F-FLCZ 最初 2 日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回静注、3 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回静注 (B-III)

●FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回点滴静注
2 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回 点滴静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1 日 1 回点滴静注を 2 週間以上投与後、
F-FLCZ 最初 2 日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回静注、3 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1 日 1 回 点滴静注を 2 週間以上投与後、
FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回 点滴静注、
2 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回 点滴静 (B-III)

< 代替薬 >

●AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注 2 週間以上投与後、F-FLCZ 最初 2 日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回静注、3 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg)

1日1回静注 (B-III)

●AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 2週間以上投与後、FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回点滴静注、2日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回点滴静注 (B-III)

●MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

●CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

●VRCZ 初日 (loading dose) 1回6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)

※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え

●経験的治療の経口薬への切り替えを参照。

② *Candida glabrata*

<第一選択薬>

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)

●MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

●CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

<代替薬>

●AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)

●VRCZ 初日 (loading dose) 1回6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)

●アゾール系薬を使用する際には感受性であることを確認する。

※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え

●経口薬への切り替えの明確な基準はないが、治療効果があり、病状が安定してれば経口真菌薬への step-down は可能である。

●原則として同系統の経口薬に変更する。

●同じ薬剤の経口剤に変更する際は初期の loading は不要である。

●VRCZ 錠 初日1回400 mg 1日2回、2日目以降1回200 mg 1日2回食間 (体重40 kg未満の場合は減量が必要) 経口投与 (C-III)。

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択薬>

●F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回点滴静注

2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注を2週間以上投与後、

F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回 点滴静注を2週間以上投与後、

FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、

2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

●AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

●VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)

※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え

●経験的治療の経口薬への切り替えを参照。

④*Candida tropicalis*

<第一選択薬>

●F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回点滴静注

2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5mg/kg 1日1回点滴静注を2週間以上投与後、

F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400mg (または 6mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回 点滴静注を2週間以上投与後、

FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注、

2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

●AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降400 mg (または6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)

●AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注2週間以上投与後、FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回点滴静注、2日目以降400 mg (または6 mg/kg) 1日1回点滴静注 (B-III)

●MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

●CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

●VRCZ 初日 (loading dose) 1回6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)

※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え

●経験的治療の経口薬への切り替えを参照。

⑤ *Candida krusei*

<第一選択>

●L-AMB 2.5～5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)

<代替薬>

●AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)

●MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

●CPFG 初日 (loading dose) 70mg 1日1回点滴静注、2日目以後50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

●VRCZ 初日 (loading dose) 1回6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)

●アゾール系薬を使用する際には感受性であることを確認する。

※初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え

●*C.glabrata* の経口薬への切り替えを参照。

B. 人工関節感染

I. 診断

- 人工関節感染のうちカンジダ属が原因となるのは全関節炎の1%以下とされる。
- C.albicans* が原因真菌として最も多く、*C.parapsilosis*、*C.tropicalis*、*C.glabrata*、*C.krusei* などの報告がある。
- 原因真菌の診断のために血液培養を抗真菌薬投与前に行う。
- 関節穿刺による原因真菌の検索を行う。

II. 治療

- 人工関節感染では人工関節の除去が原則である (A-III)。
- 治療期間は6週間以上である (B-III)。
- 患者条件により人工関節除去が困難で、バイオフィルムの形成を疑う症例では、アゾール系薬よりもキャンディン系薬もしくはアムホテリシン B 製剤の投与を推奨する。
ただし、*C.parapsilosis* 感染症の場合は L-AMB を推奨する (C-III)。
- 人工関節を除去した場合でも治療期間は6週間以上である (B-III)。
- 人工関節除去後、殺菌的作用を示す AMPH-B、FLCZ、キャンディン系薬含有セメント、スプレーの *in vitro* の研究や関節局所治療の報告があるが、素材、抗真菌薬により薬剤の局所の濃度、持続期間に差が大きい (C-III)。
- 人工関節の除去ができない場合は FLCZ による長期抑制療法を行う (B-III)。
*FLCZ、F-FLCZ、ITCZ、VRCZ、MCFG、CPFG、L-AMB はいずれも保険適応外である。

(1) 経験的治療原因カンジダ種の同定されていない場合の抗真菌薬選択 (経験的治療)

<第一選択薬>

- L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回点滴静注
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)

●VRCZ (loading dose) 初日 1 回 6 mg/kg 1 日 2 回 (12 時間毎) 点滴静注、2 日目以降 4 mg/kg 1 日 2 回点滴静注 (12 時間毎) (C-III)

※人工関節抜去後、初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え

●経口薬への切り替えの明確な基準はないが、治療効果があり、病状が安定してれば経口真菌薬への step-down は可能である。

●原則として同系統の経口薬に変更する。

●同じ薬剤の経口剤に変更する際は初期の loading は不要である。

●FLCZ カプセル剤 400 mg 1 日 1 回 経口投与 (C-III)

●ITCZ カプセル剤 最初の 3 日間 1 回 200 mg 1 日 3 回 (食直後)経口投与、4 日目以降 1 回 200 mg 1 日 2 回 (食直後) 経口投与

または内用液最初の 3 日間 1 回 20 mL (200 mg) 1 日 3 回 (空腹時) 経口投与、4 日目以降 1 回 20 mL (200 mg) 1 日 2 回 (空腹時) 経口投与 (C-III)

●VRCZ 錠 初日 1 回 400 mg 1 日 2 回、2 日目以降 1 回 200 mg 1 日 2 回食間投与 (体重 40kg 未満の場合は減量が必要) 経口投与 (C-III)

(2) 原因カンジダ種が判明している場合の抗真菌薬選択 (標的治療)

①*Candida albicans*

<第一選択薬>

●L-AMB 2.5~5 mg/kg 1 日 1 回点滴静注 (B-III)

●MCFG 100 mg 1 日 1 回点滴静注 (B-III)

●CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1 日 1 回点滴静注、2 日目以後 50 mg 1 日 1 回点滴静注 (B-III)

●F-FLCZ 最初 2 日間 (loading dose) 800 mg(または 12 mg/kg)1 日 1 回静注、3 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回静注 (B-III)

●FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回点滴静注
2 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

●AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注 (B-III)

●VRCZ 初日 (loading dose) 1 回 6 mg/kg 1 日 2 回 (12 時間毎) 点滴静注、2 日目以降 4 mg/kg 1 日 2 回点滴静注 (12 時間毎) (C-III)

※人工関節抜去後、初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え

●経験的治療の経口薬への切り替えを参照。

② *Candida glabrata*

< 第一選択薬 >

- L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50mg 1日1回点滴静注 (B-III)

< 代替薬 >

- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
 - VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)
 - アゾール系薬を使用する際には感受性であることを確認する。
- ※人工関節抜去後、初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え
- 経口薬への切り替えの明確な基準はないが、治療効果があり、病状が安定してれば経口真菌薬への step down は可能である。
 - 原則として同系統の経口薬に変更する。
 - 同じ薬剤の経口剤に変更する際は初期の loading は不要である。
 - VRCZ 錠 初日 1回 400mg 1日2回、2日目以降 1回 200 mg 1日2回食間投与 (体重 40kg 未満の場合は減量が必要) へ変更が可能である (C-III)。

③ *Candida parapsilosis*

< 第一選択薬 >

- L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回点滴静注
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

< 代替薬 >

- AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)

※人工関節抜去後、初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え。

- 経験的治療の経口薬への切り替えを参照。

④ *Candida tropicalis*

< 第一選択薬 >

- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回点滴静注
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回点滴静注 (B-III)

< 代替薬 >

- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)

※人工関節抜去後、初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え。

- 経験的治療の経口薬への切り替えを参照。

⑤ *Candida krusei*

< 第一選択薬 >

- L-AMB 2.5～5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注、2日目以後 50mg 1日1回点滴静注 (B-III)

< 代替薬 >

- AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、2日目以降 4 mg/kg 1日2回点滴静注 (12時間毎) (C-III)

- アゾール系薬を使用する際には感受性であることを確認する。

※人工関節抜去後、初期治療が有効であり、安定期での経口薬への切り替え。

- *C.glabrata* の経口薬への切り替えを参照。

カンジダ髄膜炎

I. 診断

- カンジダ属が血流を介して内因性に移行するものと、外傷や脳神経外科手術、脳室ドレナージ、シャントなどの人工物の挿入に関連する外因性の二つに大別される。
- カンジダ髄膜炎症を生じる内因性の髄膜炎を生じるリスク因子として、新生児とくに極低出生体重児、慢性肉芽腫症、IgA 欠損症、HIV 感染、移植後、血液悪性腫瘍などの免疫抑制状態、抗菌薬使用とステロイド使用、麻薬の使用、腹部手術の既往がリスク因子である。外因性のリスク因子として神経系の外科手術と髄液の排液ルートの存在、血管内留置カテーテルなどがある。
- 髄液の塗抹、染色、培養を行う。
- クリプトコッカス髄膜炎との鑑別診断のために墨汁染色、髄液中のクリプトコッカス抗原検査を行う。
- 血液培養を行う。
- 侵襲性カンジダ症からカンジダ髄膜炎の発症まで数ヶ月の間隔が生じることがある。
- カンジダ髄膜炎の原因真菌は内因性、外因性共に *C. albicans* が最も多く、その割合は 48–69%と報告され、次いで *C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. glabrata*、*C. krusei* などの報告がある。
- 治療診断まで 2 週間以上の経過、頭蓋内圧亢進、単症状、脳脊髄液の糖が 35 mg/dl 以下の症例は予後不良因子である

II. 治療

- 脳室ドレナージやシャントなどの感染異物を除去する (A-III)。
- 症状や検査所見が改善するまでは治療を行い、少なくとも 4 週間以上の治療期間が必要である (B-III)。
- 初期治療に FLCZ は推奨されない (B-III)。
- 初期治療として FLCZ による改善例、無効例いずれも報告されており、FLCZ を用いる際にはアムホテリシン B 製剤が禁忌である症例に限る (C-III)。
- キャンディン系薬は髄液への移行が悪く推奨されない (B-III)。
- 抗真菌薬の全身投与不耐容例や経静脈的な投与では無効な例で、髄腔内へ AMPH-B 0.25mg~1.0mg/回、1 日 1 回から 2 回/週程度の頻度で投与し効果を示した報告がある (C-III)。
- 抗真菌薬に加え、ステロイドを併用する報告がある (C-III)。

原因カンジダ種の同定されていない場合の抗真菌薬選択 (経験的治療)

<第一選択薬>

- 初期治療として L-AMB 2.5~5.0mg/kg 1日1回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1日4回経口投与との併用療法 (B-III)。
- L-AMB による初期治療後、治療が有効であった症例に対し F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注への変更が可能である (B-III)。

<代替薬>

- 初期治療として AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1日4回経口投与との併用療法 (B-III)。
- AMPH-B による初期治療後、治療が有効であった症例に対し F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注への変更が可能である (B-III)。

(2) 原因カンジダ種が判明している場合の抗真菌薬選択 (標的治療)

① *Candida albicans*

<第一選択薬>

- 初期治療として L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1日4回経口投与との併用療法 (B-III)。
- L-AMB による初期治療後、治療が有効であった症例に対し FLCZ 感受性であれば F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注への変更が可能である (B-III)。

<代替薬>

- 初期治療として AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1日1回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1日4回経口投与との併用療法 (B-III)。
- AMPH-B による初期治療後、治療が有効であった症例に対し FLCZ 感受性であれば F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回静注、3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回静注への変更が可能である (B-III)。

② *Candida glabrata*

<第一選択薬>

- 初期治療として L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1日4回経口投与との併用療法 (B-III)。

- L-AMB と 5-FC による初期治療後、治療が有効であった症例に対し、VRCZ 初日 (loading dose) 1 回 6 mg/kg 1 日 2 回 (12 時間毎) 点滴静注、2 日目以降 4 mg/kg 1 日 2 回点滴静注 (12 時間毎) への変更が可能である (B-III)。

*VRCZ は保険適応外

<代替薬>

- 初期治療として AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1 日 4 回経口投与との併用療法 (B-III)。
- AMPH-B と 5-FC による初期治療後、治療が有効であった症例に対し、VRCZ 初日 (loading dose) 1 回 6 mg/kg 1 日 2 回 (12 時間毎) 点滴静注、2 日目以降 4 mg/kg 1 日 2 回点滴静注 (12 時間毎) への変更が可能である (B-III)。

*VRCZ は保険適応外

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択薬>

- 初期治療として L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1 日 4 回経口投与との併用療法 (B-III)。
- L-AMB による初期治療後、治療が有効であった症例に対し FLCZ 感受性であれば F-FLCZ 最初 2 日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回静注、3 日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1 日 1 回静注への変更が可能である (B-III)。

<代替薬>

- 初期治療として AMPH-B 0.5~1.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1 日 4 回経口投与との併用療法 (B-III)。
- AMPH-B による初期治療後、治療が有効であった症例に対し FLCZ 感受性であれば F-FLCZ 最初 2 日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回静注、3 日目以降 400 mg (または 6mg/kg) 1 日 1 回静注への変更が可能である (B-III)。

④ *Candida tropicalis*

<第一選択薬>

- 初期治療として L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1 日 4 回経口投与との併用療法 (B-III)。
- L-AMB による初期治療後、治療が有効であった症例に対し FLCZ 感受性であれば F-FLCZ 最初 2 日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1 日 1 回静注、3 日目

以降 400 mg（または 6 mg/kg）1 日 1 回静注への変更が可能である（B-III）。

<代替薬>

- 初期治療として AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1 日 4 回経口投与との併用療法（B-III）。
- AMPH-B による初期治療後、治療が有効であった症例に対し FLCZ 感受性であれば F-FLCZ 最初 2 日間（loading dose）800 mg（または 12 mg/kg）1 日 1 回静注、3 日目以降 400 mg（または 6 mg/kg）1 日 1 回静注への変更が可能である（B-III）。

⑤ *Candida krusei*

<第一選択薬>

- 初期治療として L-AMB 2.5～5.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注の単独または 5-FC 25 mg/kg 1 日 4 回経口投与との併用療法（B-III）。
 - L-AMB と 5-FC による初期治療後、治療が有効であった症例に対し、VRCZ 初日（loading dose）1 回 6 mg/kg 1 日 2 回（12 時間毎）点滴静注、2 日目以降 4 mg/kg 1 日 2 回点滴静注（12 時間毎）への変更が可能である（B-III）。
- *VRCZ は保険適応外

<代替薬>

- 初期治療として AMPH-B 0.5～1.0 mg/kg 1 日 1 回点滴静注の単独または 5-FC 25mg/kg 1 日 4 回経口投与との併用療法（B-III）。
 - AMPH-B と 5-FC による初期治療後、治療が有効であった症例に対し、VRCZ 初日（loading dose）1 回 6 mg/kg 1 日 2 回（12 時間毎）点滴静注、2 日目以降 4mg/kg 1 日 2 回点滴静注（12 時間毎）への変更が可能である（B-III）。
- *VRCZ は保険適応外

カンジダ性腹腔内感染

II. 診断

- 持続的腹膜透析（CAPD）患者、消化管穿孔性腹膜炎や再発性の腹膜炎である三次性腹膜炎患者はカンジダ性腹腔内感染の高リスクとなる。
- 三次性腹膜炎では腹部症状は軽度のことが多い
- 腹水からカンジダが検出された場合に疑うが、市中で発症した消化管穿孔性腹膜炎では、カンジダは消化管の常在菌であることから、検出のみでカンジダ性腹腔内感染と診断しない。
- β -D-グルカン測定は補助診断法として有用である。
- *C. albicans* の分離頻度が最も高く、約半数を占める。次いで腸管内常在真菌の *C. glabrata* が分離されるが、*C. parapsilosis* の分離頻度は比較的低率である。

III. 治療

- 中等症以下の市中発症腹腔内感染では、腹水からカンジダが分離された場合でも経験的治療は行わない（B-II）。重症腹腔内感染や院内発症の場合は、経験的治療の対象となる（B-II）が、 β -D-グルカン値などの血清診断を参考とする（C-III）。
- CAPD 患者で、抗真菌治療が奏功しない場合は腹腔内留置カテーテルの抜去を推奨する（B-III）。
- 重篤なカンジダ腹腔内感染ではアゾール系薬でなくキャンディン系薬を初期選択薬とする（B-III）。
- 腹腔内感染症では安全性の面から AMPH-B は推奨しない。
- 一般にドレナージが良好な場合の抗真菌薬治療は4～7日とされているが、カンジダ腹腔内感染では明確な基準は示されていない（C-III）。

(1) 原因カンジダ種の同定されていない場合の抗真菌薬選択（経験的治療）

<第一選択薬>

- F-FLCZ 最初2日間（loading dose）800 mg（または12 mg/kg）1日1回静注、
3日目以降 400 mg（または6 mg/kg）1日1回静注（B-III）
- FLCZ 初日（loading dose）800 mg（または12 mg/kg）1日1回
2日目以降 400 mg（または6 mg/kg）1日1回 点滴静注（B-III）
- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注（B-III）
- CPGF 初日（loading dose）70 mg 1日1回点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注（B-III）

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回6 mg/kg 1日2回(12時間毎)点滴静注、
2日目以降4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

(2)原因カンジダ種が判明している場合の抗真菌薬選択 (標的治療)

①*Candida albicans*

<第一選択薬>

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800mg (または12 mg/kg) 1日1回静注、
3日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回
2日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注
2日目以降50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、
2日目以降4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

②*Candida glabrata*

<第一選択薬>

- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注
2日目以降50 mg 1日1回 点滴静注(B-III)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択薬>

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回静注、
3日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回
2日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、
2日目以降4 mg/kg 1日2回(12時間毎)点滴静注 (C-III)
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

④ *Candida tropicalis*

<第一選択薬>

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回静注、
3日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または12 mg/kg) 1日1回
2日目以降 400 mg (または6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)
- MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注(B-III)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (C-III)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、
2日目以降4mg/kg 1日2回(12時間毎)点滴静注 (C-III)
- ITCZ 最初2日間 (loading dose) 1回200 mg 1日2回 点滴静注

3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

⑤ *Candida krusei*

<第一選択薬>

● MCFG 100 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

● CPGF 初日 70 mg 1日1回点滴静注

以後 50 mg 1日1回点滴静注 (B-III)

● L-AMB 2.5~5 mg/kg 1日1回点滴静注 (B-III)

<代替薬>

● VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注、
2日目以降 4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)

粘膜カンジダ（口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症）

I. 診断

- 粘膜カンジダ症の原因は *C. albicans* の頻度が高い。HIV 感染患者では単独感染あるいは他のカンジダ属との混合感染の場合がある。
- 粘膜カンジダ症は HIV 感染患者に最も多く、また癌化学療法患者、ステロイド長期投与患者などの免疫不全患者がハイリスクグループとなる。
- 食道カンジダ症は HIV 感染患者の主要な疾患の 1 つとなっている。
- 口腔咽頭カンジダ症を伴う患者が胸部不快感や嚥下時痛を訴える場合は、食道カンジダ症を疑う。
- 診断ならびに病原診断は口腔カンジダ症では、口腔内の擦過検体の培養検査、食道カンジダ症では内視鏡下に得られた検体の組織診および培養検査によって確定する。
- β -D-グルカン、カンジダマンナン抗原は診断に有用ではない。
- AIDS 患者あるいは長期間にわたり免疫抑制状態が続く患者に食道カンジダ症の再発が多い。

II. 治療

1. 口腔咽頭カンジダ症

- 軽症例は原則として抗真菌薬の局所投与を実施する。局所投与が無効な場合は抗真菌薬の全身投与も考慮する（B-II）。
- HIV 感染患者の治療および再発予防には、抗レトロウイルス療法の併用が有用である（A-I）。
- HIV 感染患者には、経口抗真菌薬による長期の抑制維持療法は行わない（A-I）。
- 義歯に起因するカンジダ症には抗真菌薬療法に加えて、義歯の消毒が必要である（B II）。

軽症

- AMPH-B シロップ 1回 1-2 mL 1日 3~4回 経口投与（内服または含嗽）
内服投与の場合は数秒間口に含んだ後嚥下（保険適応）
含嗽の場合は蒸留水で 50-100 倍に希釈して投与（B-III）（保険適応外）
- MCZゲル（MCZとして）1回 50-100 mg 1日 4回 口腔内塗布（B-III）
- ITCZ内用液 20 mLを数回に分けて含嗽（C-III）

中等症以上

- FLCZ カプセルもしくは懸濁液 100-200 mg 1日 1回 経口投与（保健適応外）もしくは F-FLCZ 100-200 mg 1日 1回 静注 7-14日間（A-I）（保健適応外）
- ITCZ 内用液 20mL 1日 1回 経口投与 7-14日間（B-I）

2. 食道カンジダ症

- 全身抗真菌薬療法が必要である (A-II)。
- 再発例には抑制維持療法として FLCZ 1回 100-200mg 週3回を推奨する (A-I)。
- AIDS 患者には再発予防のため、抗レトロウイルス療法を行う (A-I)。

<第一選択薬>

- FLCZ 200-400 mg 1日1回 経口投与もしくは F-FLCZ 400 mg 1日1回 静注 14-21日間 (A-I)
- ITCZ 内用液 20 mL 1日1回 経口投与 14-21日間 (A-I)

<代替薬>

- MCFG 150mg 1日1回 点滴静注 14-21日間 (B-I)
- CPFG 50mg 1日1回 点滴静注 14-21日間 (B-I)
- VRCZ 1回 200mg 1日2回 経口投与 (B-III) (保健適応) もしくは 1回 3~4 mg/kg 1日2回 点滴静注 (C-II) 14-21日間 (保険適応外)
- AMPH-B 0.5-1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 14-21日間 (B-II)
- L-AMB 2.5-5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 14-21日間 (C-II) (保健適応外)
- ITCZ カプセル剤 200mg 1日1回 経口投与 14-21日間 (C-III)

カンジダ性尿路感染症

I. 尿からカンジダ属が検出された場合の解釈

1. 無症候性カンジダ尿症の場合

- 尿からカンジダ属が検出された場合、感染の原因菌か定着菌あるいはコンタミネーションかの鑑別が必要であり、まずは再検査を行う。多くの場合、尿路カテーテルなど誘因を除去することでカンジダ尿症は消失する。好中球減少などリスクファクターのない無症候性カンジダ尿症に対して、抗真菌薬の投与は推奨されない（A-III）。
- 誘因のある無症候性カンジダ尿症を治療する場合、腎の画像検査で膿瘍や真菌球（fungus ball）、泌尿器科的異常の有無を確認する（B-III）。
- 臨床的に不安定な患者や好中球減少患者、あるいは播種性カンジダ症の兆候がみられる場合には、「カンジダ血症の治療」に準じる（B-III）。
- 泌尿器科的処置を受ける患者の場合、その前後数日間は FLCZ 200-400 mg/日もしくは AMPH-B 0.3-0.6 mg/kg/日の投与が推奨される（B-III）。

2. 症候性カンジダ尿症の場合

- 尿中に白血球がみられ、カンジダの菌量が多い場合（カットオフ値： 1×10^5 cfu/ml。ただし、無菌カテーテルを挿入し採取された尿の場合は、 1×10^3 cfu/ml）、尿路感染症の可能性が高いと判断してよい。
- 播種性カンジダ症の一臓器症状としてみられる場合には、「カンジダ血症の治療」に準じて治療する（A-III）。
- 膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、睾丸副睾丸炎、真菌球（fungus ball）に対しては、原因カンジダ種が FLCZ 感受性の場合、FLCZ 200~400 mg/日の経口投与が推奨される（B-III）。原因カンジダ種が FLCZ 低感受性の場合、5-FC 25 mg/kg 1日4回経口投与もしくは AMPH-B 0.3-1.0 mg/kg/日 点滴静注の単剤治療あるいは両者の併用療法が推奨される（B-III）。ただし、*C. krusei* に対しては、AMPH-B による単剤治療が推奨される（C-III）。
- AMPH-B を用いた膀胱洗浄は、一時的な効果にとどまることが多く、一般的には推奨されない（B-III）。しかし、FLCZ 耐性カンジダ属による難治症例では、抗真菌薬の全身投与に加え、滅菌水で希釈した AMPH-B (50 mg/L) による洗浄を考慮してもよい（B-III）。前立腺炎や睾丸副睾丸炎に対しては、抗真菌薬投与に加え、膿瘍のドレナージやデブリドマンを考慮すべきである。真菌球（fungus ball）に対しては、外科的切除が強く推奨される（B-III）。
- FLCZ 以外のアゾール系薬、キャンディン系薬、L-AMB は、腎・尿路系への薬剤移行および尿中排泄量が少なく、現時点では臨床的有用性のエビデンスも乏しいため、尿路系カンジダ症の治療薬としては推奨されない。

- 抗真菌薬の全身投与は1～2週間を目処に、臨床症状が改善し、尿培養でカンジダ属が検出されなくなるまで行う（B-III）。ただし、5-FCは耐性化誘導のリスクが高いため、長期間の単剤投与は避けるべきである（B-III）。5-FCとAMPH-Bの併用療法では、骨髄抑制に注意が必要である（C-III）。

II. カンジダ性尿路感染症の治療

1. 腎盂腎炎

(1) 原因カンジダ種がFLCZ感受性の場合（例：*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* など）

- FLCZ 200~400 mg/日 1日1回 経口投与（B-III）

(2) 原因カンジダ種がFLCZ低感受性の場合（例：*C. glabrata* など）

- AMPH-B 0.3~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注（B-III）
- 5-FC 25 mg/kg 1日4回 経口投与（B-III）
- 上記の併用療法を考慮してもよい（B-III）

(3) *C. krusei* の場合

- AMPH-B 0.3~1.0 mg/kg 1日1回 点滴静注（C-III）

2. 膀胱炎

- 腎盂腎炎の治療に準じる。
- AMPH-Bを用いた膀胱洗浄は、一時的な効果にとどまることが多く、一般的には推奨されない（B-III）。ただし、FLCZ耐性カンジダ属による難治症例では、抗真菌薬の全身投与に加え、滅菌水で希釈したAMPH-B（50 mg/L）による洗浄を考慮してもよい（B-III）。

3. 前立腺炎、睾丸副睾丸炎

- 腎盂腎炎の治療に準じる。長期間の治療を要する場合がある。
- 抗真菌薬投与に加え、膿瘍のドレナージやデブリドマンを考慮する（B-III）。

4. 真菌球（fungus ball）

抗真菌薬選択は、腎盂腎炎の治療に準じるが、外科的切除が強く推奨される（B-III）。

救急・集中治療領域

I. 診断

- 本領域における真菌症の病態は主にカンジダ血症である。
- 救急・集中治療領域では、外傷、熱傷、重症急性膵炎、腹膜炎、肺炎、VAP (Ventilator-associated pneumonia) など多彩な病態があり、監視培養陽性、 β -D-グルカン陽性にも関わらず原因真菌を同定することができない場合が多い。
- 一般的には、*C. albicans* の分離頻度が最も高く、約半数を占める。次いで、*C. glabrata* や *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* などが分離される。その他カンジダ種として *C. guilliermondii* や *C. famata* などが稀に検出される。
- リスク因子を有して、抗菌薬不応性の発熱および炎症が続く場合に、カンジダの複数個所のコロニゼーションもしくは β -D-グルカン陽性に対しては感染源検索と同時に経験的に治療を行う。
- 治療開始後も継続的な β -D-グルカン測定は病態変化の参考にはなるが、そのみで治療効果判定および治療終了の目安とならない。
- 経験的治療では治療開始後も継続的な培養検査を実施し、可能な限り原因真菌を特定するため努力をすべきである。
- 救急・集中治療領域では、真菌性眼内炎の有無は診断的に重要な事項であり、血清学的診断のみならずリスク因子を多数有する場合には可及的速やかに眼科に診察を依頼すべきである。

リスク因子

重症熱傷 (Burn Index 10 以上)、重症外傷 (ISS: Injury Severity Score 16 以上)、人工呼吸管理、血管内その他カテーテルの長期留置症例 (特に中心静脈カテーテル)、先行する広域抗菌薬投与、APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System) II スコア 15 以上、血液透析、PCPS (Percutaneous Cardiopulmonary Support) 使用、術後、ステロイド投与、低アルブミン血症など。

II. 治療

- 血管内留置カテーテルを早期に抜去する (A-II)。
- 血管内留置カテーテルは抜去が大原則であるが、どうしても血管内留置カテーテルが抜去できない場合は、L-AMB、キャンディン系薬の使用を考慮する (C-III)。
- 尿からカンジダ属が検出された場合は、尿道留置カテーテルを抜去もしくは交換する (C-III)。
- 救急・集中治療領域では予防投与は行わない (B-III)。
- カンジダ血症の場合は血液培養の陰性化から最低 2 週間の治療が必要である (A-III)。

- Severe sepsis 症例や septic shock 症例などは、L-AMB を第一選択薬として考慮しても良い (C-III)。
- キャンディン系薬、L-AMB の点滴静注は透析性に乏しく、CHDF (Continuous hemo-diafiltration) 使用下であっても用量調整の必要が無い (B-III)。
- 救急・集中治療領域では患者の状態が重篤であるため、原則経口の抗真菌薬では治療せず、注射薬を用いる (C-III)。
- 救急・集中治療領域では腎機能が悪化している患者が多いので AMPH-B は推奨しない (C-III)。

1. 経験的治療

- 重症度が低い場合、過去のアゾール系の予防投与を受けていない場合や *C.glabrata* や *C.krusei* のリスクを伴わない場合などには、F-FLCZ を選択する (A-I)。
- 上記リスクを伴う場合は MCFG (A-I)、CPFG (A-I) を選択する。

<第一選択薬>

重症度が低い場合、過去のアゾール系の予防投与を受けていない場合や *C.glabrata* や *C.krusei* のリスクを伴わない場合

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (A-I)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (A-I)
(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

上記リスクを伴う場合

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)

<代替薬>

- L-AMB 2.5-5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注
単剤治療 (A-I) もしくは、(F-)FLCZ に最初の 5-6 日間併用 (B-I)
- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3-4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (A-I)
- ITCZ 最初の2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (B-II)

→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

2. 標的治療

① *Candida albicans*

<第一選択>

重症度が低く、アゾール系使用の既往がない場合：

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (A-I)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (A-I)
(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

中等症以上またはアゾール系薬投与後の場合：

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)

<代替薬>

- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (A-I)

最近アゾール系薬の使用歴がない場合：

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3-4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-I)
- ITCZ 最初の2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (B-II)

→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

初期治療でキャンディン系薬やアムホテリシン B 製剤が選択され、臨床的に安定している場合、(F-)FLCZ への変更を推奨 (キャンディン系薬からの変更: A-II, アムホテリシン B 製剤からの変更: A-I)。

② *Candida glabrata*

<第一選択薬>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- L-AMB 2.5~5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

正常な腸管機能を有する患者で、VRCZ 感受性と判明している場合の経口薬への step-down 治療:

- VRCZ (錠剤) 初日 1回 400 mg 1日2回 食間投与
2日目以降 1回 200 mg 1日2回 食間投与 (B-III)
(体重 40 kg 未満の場合は減量が必要)

C. glabrata 感染症の場合は、感受性の結果が確認されるまでアゾール系薬へ変更すべきではない (B-III)。ただし、初期治療薬としてアゾール系薬が使用され、臨床症状が改善し追跡培養陰性の場合、同薬剤による治療を継続してもよい (B-III)。

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択薬>

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (B-III)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (B-III)
(* FLCZ の保険適応は 400 mg/日まで)

<代替薬>

- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)
 - MCFG 100-150 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
 - CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
あるいは初日から、70-150 mg 1日1回 点滴静注* (C-III)
(* CPFG の保険適応は、初日 70 mg/日、2日目以降 50 mg/日まで)
 - VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3-4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (C-III)
 - ITCZ 最初の2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)
- 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

初期治療薬としてキャンディン系薬が選択されていた場合には、(F-)FLCZ への変更を推奨

(A-II)。ただし、臨床症状が改善し追跡培養が陰性の場合、キャンディン系薬による治療を継続してもよい (B-III)。

④ *Candida tropicalis*

<第一選択薬>

重症度が低く、最近アゾール系薬の使用歴がない場合：

- F-FLCZ 最初2日間 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 静注
3日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 静注 (A-I)
- FLCZ 初日 (loading dose) 800 mg (または 12 mg/kg) 1日1回 点滴静注*
2日目以降 400 mg (または 6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (A-I)
(* FLCZ の保険適用は 400 mg/日まで)

中等症以上またはアゾール系薬投与後の場合：

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-III)

最近アゾール系薬の使用歴がない場合：

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3-4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)
- ITCZ 最初の2日間 (loading dose) 1回 200 mg 1日2回 点滴静注
3日目以降 200 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

→ 14日間を超えて投与する場合は、カプセル剤 1回 200 mg 1日2回 (食直後) 経口投与、もしくは内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与へ変更する (A-III)。

初期治療でキャンディン系薬やアムホテリシン B 製剤が選択され、臨床的に安定している場合、(F-)FLCZ への変更を推奨 (キャンディン系薬からの変更: A-II, アムホテリシン B 製剤からの変更: A-I)。

⑤ *Candida krusei*

<第一選択薬>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- CPGF 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

<代替薬>

- VRCZ 初日 (loading dose) 1回 6 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注
2日目以降 1回 3-4 mg/kg 1日2回 (12時間毎) 点滴静注 (B-III)
- L-AMB 2.5-5.0 mg/kg 1日1回 点滴静注 (C-III)

正常な腸管機能を有する患者の場合、VRCZ 経口薬への step-down 治療を考慮してもよい(B-III)。

臓器移植における予防投与

A. 固形臓器移植患者における侵襲性カンジダ症予防

I. 診断

- 固形臓器移植後の侵襲性カンジダ症は、細菌感染症やウイルス感染症に比べ頻度が低い、重症化した場合の致死率は極めて高い。
- 固形臓器移植後の侵襲性真菌症の発症率は、臓器別に違っており、肝移植で 7~42%、心移植で 0~32%、肺/心肺移植で 15~35%、膵移植で 18~38%、腎移植で 0~14%と報告により様々である。
- 固形臓器移植後の侵襲性真菌症の原因真菌は、カンジダ属、アスペルギルス属で 80%以上を占めるが、アスペルギルス属以外の糸状菌の報告もある。
- 移植後の侵襲性真菌症のうちカンジダ属が原因真菌である頻度は、肝移植では 77~83%、肺/心肺移植では 60~100%、膵移植では約 100%、腎移植では 60%、心移植では約 30%という報告がある。
- 全ての固形臓器移植患者に一律に抗真菌薬による予防投与を行うべきではなく、移植臓器の種類や患者が有する様々なリスク因子に応じて必要性が異なってくる。
- 肝移植患者では、重要なリスク因子、たとえば再移植の施行、血清クレアチニン値 2.0 mg/dL 超、総胆管空腸吻合術の施行、術中の輸血量 40 U 超、手術時間の 1 時間超の延長、移植の 2 日以上前および 3 日以上後のカンジダ・コロニゼーションの検知などのうち、2 個以上認められる患者や、劇症肝炎、術前のステロイド投与、透析施行あるいは腎不全を合併した患者では、侵襲性カンジダ症のリスクが高い。
- 膵移植患者は肝移植患者に比べてカンジダ症のリスクは低いとの報告があるが、抗真菌薬による予防投与が有用であったという報告もあり、特に腸管ドレナージ、静脈血栓症の患者でリスクが高い。
- 小腸移植患者は侵襲性真菌感染症のリスクが極めて高い集団であり、特に、移植片拒絶、移植片機能不全、吻合部離開、再開腹手術、多臓器移植の患者でリスクが高い。
- その他の固形臓器、たとえば腎臓や心臓、肺などの移植後の侵襲性カンジダ症のリスクは比較的低位のため、抗真菌薬の予防投与をルーチンに行う必要はなく、限られた高リスクの患者に対してのみ予防投与が推奨される。そのリスク因子として、広域抗菌薬使用中、中心静脈カテーテル留置中、腎機能代替療法施行中の患者、あるいは術後の細菌感染症、サイトメガロウイルス感染症の発症などがあげられる。
- 侵襲性カンジダ症の診断に β -D-グルカン検査の有用性は高いが、ニューモシスティス肺炎やアスペルギルスなど他の侵襲性真菌症でも上昇する。また、検査法により cut-off 値が異なることや偽陽性について注意が必要である。

II. 治療

- 固形臓器移植患者に対してはカンジダ症のリスクが高い肝移植 (A-I)、脾移植 (B-II) および小腸移植 (B-III) に対して、予防投与が推奨される。
- 予防的抗真菌薬としては、(F-)FLCZ が第一選択薬として推奨される (A-I)。ただし *non-albicans candida* の検出頻度が高い施設においては、L-AMB の予防投与が推奨される (A-I)。
- 侵襲性アスペルギルス症のリスクも考慮して予防する場合には、L-AMB の予防投与が第一選択薬として推奨される (A-I)。
- 肺/心肺移植や心移植において真菌感染予防を行う場合には、侵襲性アスペルギルス症の頻度も高いため、抗アスペルギルス作用を有する抗真菌薬を選択すべきである (B-III)。
- 適切な予防投与期間については、明確な検討がされていないが、状態、臨床経過を観察しながらリスク因子の消失を中止の目安とする。通常、4週間程度が目安とされるが、リスク因子により、数ヶ月にわたり予防投与の継続が必要な場合もある (C-III)。
- 尚、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。

① カンジダ属以外の真菌症のリスクが低いと考えられる場合の抗真菌薬選択
〈第一選択薬〉

- FLCZ カプセル剤 200~400 mg (または 3~6 mg/kg) 1日1回 経口投与
あるいは、(F-)FLCZ 200~400 mg (または 3~6 mg/kg) 1日1回 点滴静注 (A-I)
- L-AMB 1~5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (A-I)

〈代替薬〉

- ITCZ 内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与 (B-I)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注
2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-II)
- MCFG 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)
- VRCZ 錠剤 1回 200 mg 1日2回 経口投与 (B-III)

② 侵襲性アスペルギルス症のリスクも考慮して予防する場合の抗真菌薬選択
〈第一選択薬〉

- L-AMB 1~5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (A-I)

〈代替薬〉

- ITCZ 内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与 (B-I)
- VRCZ 錠剤 1回 200 mg 1日2回 経口投与 (B-I)
- CPFG 初日 (loading dose) 70 mg 1日1回 点滴静注

2日目以降 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-II)

- MCFG 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-III)

B. 造血幹細胞移植患者における侵襲性カンジダ症予防

I. 診断

- 自家移植患者では、一般的に抗真菌薬の予防投与を行うことは推奨されない。ただし、フルダラビンなどのプリンアナログ系抗悪性腫瘍薬を移植前6ヶ月以内に投与された場合や、高度の粘膜障害や長期間の好中球減少が予想される場合には、抗真菌薬の予防的投与を検討することが望ましい。
- 同種造血幹細胞移植患者では、一律に抗真菌薬の予防的投与を行うことが推奨される。
- 移植後に発症する侵襲性カンジダ症は、主に移植後早期の好中球減少期（生着まで）に多発する。
- 移植前に、侵襲性真菌感染症の既往を確認することが重要である。特に長期間の好中球減少や細胞性免疫抑制薬投与の既往を持つ患者では注意を要する。
- 移植前に侵襲性カンジダ症を合併した患者は、適切な抗カンジダ作用を持つ抗真菌薬による治療を十分に行い、臨床的・画像的に侵襲性カンジダ症の活動をコントロールした後に移植を行うことが推奨される。ただし、カンジダ性肝膿瘍では、画像検査にて長期間病変が残存する可能性があり、移植前に治療を受け臨床的に改善している場合は必ずしも完全に消失しなくても移植を施行してもよい。
- 同種移植患者および移植予定患者は、真菌を多く含む食物の摂取を避けることが推奨される。
- 無症状の移植患者では、定期的な真菌の監視培養は推奨されない。
- 侵襲性カンジダ症の診断に β -D-グルカン検査の有用性は高いが、ニューモシスティス肺炎やアスペルギルス、トリコスポロンなど他の深在性真菌症でも上昇する。また、検査法により cut-off 値が異なることや偽陽性について注意が必要である。

II. 治療

- 好中球減少期の侵襲性カンジダ症予防として(F-)FLCZ、MCFG が推奨される (A-I)。ただし侵襲性アスペルギルス症のリスクも考慮して予防投与を行う場合は、ITCZ もしくは VRCZ の投与も考慮する (B-I)。
- (F-)FLCZ で予防をする場合には、*non-albicans candida*、あるいは糸状菌感染症、MCFG で予防をする場合には侵襲性トリコスポロン症、VRCZ で予防をする場合には接合菌症のブレイクスルー感染症の可能性を考慮する必要がある (A-II)。
- 移植前に侵襲性カンジダ症の既往がある場合、少なくとも好中球減少期は侵襲性カン

ジダ感染症に対する治療量で抗真菌薬による二次予防を行うことが推奨される (B-III)。

- FLCZ 耐性のカンジダ属によるコロニゼーションや侵襲性カンジダ症の既往がある場合は、MCFG の予防投与が推奨される (A-III)。
- AMPH-B シロップや NYS 等の非吸収型経口抗真菌薬は、全身性抗真菌薬に比べ、予防効果は劣るため、推奨されない (A-I)。
- 海外から L-AMB 吸入による真菌感染予防が有効との報告があるが、咳などの副作用による中止例が多く、十分なエビデンスは確立していない (B-III)。
- 同種移植患者において、アゾール系抗真菌薬を投与する場合は、カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリン、タクロリムス) との相互作用によりカルシニューリン阻害薬の血中濃度に影響を与えるので、カルシニューリン阻害薬の血中濃度の変動に注意が必要である (A-I)。
- 予防投与の期間は、移植前処置開始日前後より投与を開始し、自家移植では生着後好中球数が 1000/ μ L を超えてから 7 日間程度継続することが推奨される (B-III) が、同種移植の場合には引き続きアスペルギルス症の予防を考慮し予防投与を継続する (A-I)。同種移植の予防投与期間を検証したエビデンスはないため、投与中止の目安については現時点では明らかではないが、少なくとも 75 日 (A-I)、最大で免疫抑制剤中止までの投与が推奨される (B-III)。
- 尚、わが国において造血幹細胞移植後の真菌感染予防の適応症を取得している薬剤は、FLCZ カプセルおよび注射薬、ITCZ 内用液、MCFG のみである。

1. 移植前に真菌感染症の既往が無くカンジダ属以外の真菌症のリスクが低いと考えられる場合の抗真菌薬選択

〈第一選択薬〉

- FLCZ カプセル剤 100~400 mg 1日1回 経口投与 (A-I)
→ 経口摂取不能時は、カプセル剤と同用量の(F-)FLCZ 点滴静注へ変更する。
- MCFG 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)

〈代替薬〉

- ITCZ 内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与 (B-I)
→ 経口摂取不能時は、ITCZ 200 mg 1日1回点滴静注へ変更する。
- VRCZ 錠剤 1回 200 mg 1日2回 経口投与 (B-I)
→ 経口摂取不能時は、錠剤と同用量の VRCZ 点滴静注へ変更する。
- CPF 50 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)。

2. 移植前に *C. glabrata*、あるいは *C. krusei* による真菌症の既往がある場合、あるいは FLCZ 耐性のカンジダ属のコロニゼーションが検出された場合の抗真菌薬選択

〈第一選択薬〉

- MCFG 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-III)

〈代替薬〉

- CPGF 50 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

3. 移植前に *C. parapsilosis* による真菌症の既往がある場合の抗真菌薬選択

〈第一選択薬〉

- FLCZ カプセル剤 100~400 mg 1日1回 経口投与 (A-I)
- 経口摂取不能時は、カプセル剤と同用量の(F-)FLCZ 点滴静注に変更する。

〈代替薬〉

- ITCZ 内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与 (B-I)
- 経口摂取不能時は、ITCZ 200 mg 1日1回 点滴静注へ変更する。
- VRCZ 錠剤 1回 200 mg 1日2回 経口投与 (B-I)
- 経口摂取不能時は、錠剤と同用量の VRCZ 点滴静注へ変更する。

4. 移植前に *C. glabrata*、*C. krusei*、*C. parapsilosis* 以外のカンジダ属による真菌症の既往がある場合の抗真菌薬選択

〈第一選択薬〉

- FLCZ カプセル剤 100~400 mg 1日1回 経口投与 (A-I)
- 経口摂取不能時は、カプセル剤と同用量の(F-)FLCZ 点滴静注へ変更する。
- MCFG 50 mg 1日1回 点滴静注 (A-I)

〈代替薬〉

- ITCZ 内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与 (B-I)
- 経口摂取不能時は、ITCZ 200 mg 1日1回 点滴静注へ変更する。
- VRCZ 錠剤 1回 200 mg 1日2回 経口投与 (B-I)
- 経口摂取不能時は、錠剤と同用量の VRCZ 点滴静注へ変更する。
- CPGF 50 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

5. 侵襲性アスペルギルス症のリスクも考慮して予防する場合の抗真菌薬選択

〈第一選択薬〉

- ITCZ 内用液 20 mL 1日1回 (空腹時) 経口投与 (A-I)
- 経口摂取不能時は、ITCZ 200 mg 1日1回 点滴静注へ変更する。
- VRCZ 錠剤 1回 200 mg 1日2回 経口投与 (A-I)

→ 経口摂取不能時は、錠剤と同用量の VRCZ 点滴静注へ変更する。

- MCFG 50 mg 1日1回 点滴静注 (B-I)

〈代替薬〉

- L-AMB 2.5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (B-II)
- CPGF 50 mg 1日1回 点滴静注 (C-III)

新生児の侵襲性カンジダ症

I. 診断

- 新生児の侵襲性カンジダ症のリスク因子として、超早産児、極低出生体重児の他に、デキサメサゾン投与、臍動静脈カテーテルの留置などがある。
- 発熱や炎症反応がみられにくい。
- 真菌血症を疑う場合は可能な限り血液培養（少なくとも2セット）を施行するべきである。採取した血液はそれぞれ好気・嫌気培養を行う（*C. glabrata* は嫌気培養のみで検出されることもある）。可能であれば、真菌培養用ボトルも使用する。
- 血管内留置カテーテルを抜去する際には、カテーテル先端の培養も行う。
- β -D-グルカン測定は補助診断法として有用であるが、本症に特異的検査ではない。カンジダマンナン抗原検出は補助診断として使用可能であるが、結果の解釈は慎重に行うべきである。
- 血液培養でカンジダ属が検出されれば、カンジダ血症の確定診断となる。速やかにカンジダ種の同定および抗真菌薬感受性試験を行うべきである。
- 新生児では尿培養でカンジダ属が検出されれば、カンジダ尿症の確定診断となる。速やかにカンジダ種の同定および抗真菌薬感受性試験を行うべきである。
- 全てのカンジダ血症患者に対して、早期（治療開始後1週間以内）に、眼科医による散瞳下精密眼底検査を施行するべきである。

II. 予防

- 早産児（在胎週数22~36週）のうち特に超早産児（在胎週数28週未満）、極低出生体重児（出生体重1500g未満）、超低出生体重児（出生体重1,000g未満）に抗真菌薬の予防投与がされ真菌感染合併率の有意な低下を示しているが、発症率においては地域や施設間の格差が存在する。
- 侵襲性カンジダ症の発生率が高い小児病棟では、出生体重1,000g未満の新生児に対してフルコナゾールの予防投与を考えてもよい（A-I）。
- 真菌感染の合併率が在胎週数に依存する。
- 耐性真菌や薬剤関連の副作用および神経系の発達への影響について、観察すべきである（A-III）。

1. 予防投与としての抗真菌薬選択

<第一選択薬>

- FLCZ 生後14日まで 3~12mg/kg 72時間毎に1回、生後15日以降 3~12mg/kg 48時間毎に1回または1日1回（連日） 静注または経口（A-I）

→ FLCZ 予防投与期間は経腸栄養が確立するまでの2~6週間を目安とする。

菌種が同定された場合は、初期治療薬の妥当性を検討する (A-II)

III. 治療

- 無菌体液または尿の培養検査でカンジダ属が陽性である場合には、腰椎穿刺および散瞳による眼科医による精密眼底検査を行うべきである (B-III)。
- 無菌体液から継続的にカンジダ属が培養陽性となる場合には、泌尿生殖器系、肝臓および脾臓の画像検査を行うべきである (B-III)。
- 無症候性であってもカンジダ尿症が遷延する場合は播種性カンジダ症の可能性を考えるべきである。その場合はカンジダ血症と同様の治療を行うべきである (A-III)。
- カンジダ血症は、初期治療の遅れにより致死率が高くなるため、臨床症状を伴う血液培養陽性患者では、迅速な抗真菌薬投与を検討すべきである。ただし、カテーテル先端培養のみ陽性で血液培養陰性の場合には、患者背景や臨床症状に応じて抗真菌薬の投与を検討する (C-III)。
- 血管内留置カテーテルの抜去が強く推奨される (A-II)。
- 患者条件などにより留置カテーテルの抜去が困難で、バイオフィルムの形成を強く疑う症例では、アゾール系薬よりもアムホテリシン B 製剤の投与を推奨する (C-III)。
- 血液培養の結果、酵母様真菌として結果が返却された場合 (カンジダ種の同定がなされていない場合)、最近アゾール系薬の使用歴がある患者を除く軽症例には FLCZ、それ以外の症例にはキャンディン系薬が第一選択薬として推奨される (A-I)。
- *C. albicans* や *C. tropicalis* に対しては、FLCZ が推奨されるが (A-I)、中等症以上あるいは最近アゾール系薬の使用歴がある場合にはキャンディン系薬を使用する。*C. parapsilosis* に対しては FLCZ が推奨される (B-III)。*C. krusei* や *C. glabrata* のような FLCZ 耐性あるいは低感受性菌にはキャンディン系薬が第一選択薬として推奨される (B-III)。
- キャンディン系薬の投与は注意を要する。一般に、耐性真菌や副作用のために FLCZ や AMPH-B が使用できない場合に限定する (B-III)。
- 一般的には、初期治療薬で改善が得られない場合に、同系統薬剤への変更は推奨されない (*C. krusei* や *C. guilliermondii* 感染症に対して VRCZ を選択するような場合を除く) (B-III)。
- 明らかな感染転移巣のない非好中球減少カンジダ血症患者の推奨治療期間は、血液培養が陰性化し、カンジダ血症に起因する症状が消失してから2週間である (A-III)。

1. 経験的治療

(1) 血液培養の結果、酵母様真菌として結果が返却され、尿路カンジダ症の合併が否定できる場合

<第一選択薬>

- AMPH-B 1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能（保険適応外）（A-II）
- L-AMB 2.5～5mg/kg 1日1回 点滴静注（B-II）

<代替薬>

- FLCZ 生後14日まで 3～12mg/kg 72時間毎に1回、生後15日以降 3～12mg/kg 48時間毎に1回または1日1回 静注または経口（B-II）

耐性真菌や副作用のために FLCZ や AMPH-B が使用できない場合

- MCFG 1～6 mg/kg 1日1回 点滴静注（保険適応外）（B-III）

菌種が同定された場合は、以下の項を参考に初期治療薬の妥当性や step-down 治療の適応を検討する。

投与期間については3週間が望ましい。

(2). 血液培養の結果、酵母様真菌として結果が返却され、尿路カンジダ症の合併が否定できない場合

<第一選択薬>

- FLCZ 生後14日まで 3～12mg/kg 72時間毎に1回、生後15日以降 3～12mg/kg 48時間毎に1回または1日1回 静注または経口（B-II）

<代替薬>

- AMPH-B 1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能（保険適応外）（A-II）

(3). カンジダ血症は否定されているが、尿培養の結果、酵母様真菌として結果が返却された場合

<第一選択薬>

- FLCZ 生後14日まで 3～12mg/kg 72時間毎に1回、生後15日以降 3～12mg/kg 48時間毎に1回（2日に1回）または1日1回 静注または経口（B-II）

<代替薬>

- AMPH-B 1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能（保険適応外）（A-II）

2. 原因カンジダ種が判明しているカンジダ血症の抗真菌薬選択（標的治療）

① *Candida albicans*

<第一選択薬>

最近アゾール系薬の使用歴がない場合：

- FLCZ 生後 14 日まで 3～12mg/kg 72 時間毎に 1 回、生後 15 日以降 3～12mg/kg 48 時間毎に 1 回または 1 日 1 回 静注または経口(B-II)
- AMPH-B 1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能（保険適応外）（A-II）
- L-AMB 2.5～5mg/kg 1日1回 点滴静注(B-II)

アゾール系薬投与後の場合：

- AMPH-B 1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能（保険適応外）（A-II）
- L-AMB 2.5～5mg/kg 1日1回 点滴静注(B-II)

<代替薬>

- MCFG 1～6 mg/kg 1日1回 点滴静注（保険適応外）（B-III）

② *Candida glabrata*

<第一選択薬>

- AMPH-B 1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能（保険適応外）（A-II）
- L-AMB 2.5～5mg/kg 1日1回 点滴静注(B-II)

<代替薬>

- MCFG 1～6 mg/kg 1日1回 点滴静注（日本保険適応外）（B-III）

③ *Candida parapsilosis*

<第一選択薬>

- FLCZ 生後 14 日まで 3～12mg/kg 72 時間毎に 1 回、生後 15 日以降 3～12mg/kg 48 時間毎に 1 回または 1 日 1 回 静注または経口(B-II)
- AMPH-B 1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能（保

険適応外) (A-II)

- L-AMB 2.5～5mg/kg 1日1回 点滴静注(B-II)

<代替薬>

- MCFG 1～6 mg/kg 1日1回 点滴静注 (保険適応外) (B-III)

④ *Candida tropicalis*

<第一選択薬>

最近アゾール系薬の使用歴がない場合：

- FLCZ 生後14日まで 3～12mg/kg 72時間毎に1回、生後15日以降 3～12mg/kg 48時間毎に1回または1日1回 静注または経口(B-II)

アゾール系薬投与後の場合：

- AMPH-B 1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能 (保険適応外) (A-II)
- L-AMB 2.5～5mg/kg 1日1回 点滴静注(B-II)

<代替薬>

- AMPH-B 1mg/kg 1日1回 点滴静注 (IDSA-GL 推奨投与量、日本保険適応外)、または、1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能 (日本投与量、保険適応外) (A-II)
- L-AMB 3～5 mg/kg 1日1回 点滴静注 (IDSA-GL 推奨投与量)、または 2.5～5mg/kg 1日1回 点滴静注(B-II)

⑤ *Candida krusei*

<第一選択薬>

- AMPH-B 1日目 0.25mg/kg 1日1回 点滴静注、2日目～1mg/kg まで漸増可能 (保険適応外) (A-II)
- L-AMB 2.5～5mg/kg 1日1回 点滴静注(B-II)

<代替薬>

- MCFG 1～6 mg/kg 1日1回 点滴静注 (日本保険適応外) (B-III)

⑥ *Candida lusitanae*

<第一選択薬>

最近アゾール系薬の使用歴がない場合：

- FLCZ 生後 14 日まで 3～12mg/kg 72 時間毎に 1 回、生後 15 日以降 3～12mg/kg 48 時間毎に 1 回または 1 日 1 回 静注または経口(B-II)

中等症以上またはアゾール系薬投与後の場合：

- 1～6 mg/kg 1 日 1 回 点滴静注（保険適応外）(B-III)

⑦ *Candida guilliermondii*

<第一選択薬>

- AMPH-B 1 日目 0.25mg/kg 1 日 1 回 点滴静注、2 日目～1mg/kg まで漸増可能（保険適応外）(A-II)
- L-AMB 2.5～5mg/kg 1 日 1 回 点滴静注(B-II)

その他のカンジダ種として、*C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. lipolytica*, *C. kefyr*, *C. haemulonii*, *C. pelliculosa*, *C. sake*, *C. utilis*, *C. inconspicua*, *C. rugosa*, *C. palmiophila*, *C. stellatoidea*, *C. norvegensis* などが稀に検出されることがある。患者の臨床状況（症状や臨床所見、腎・肝機能、併用薬など）と抗真菌薬感受性結果を参考に治療薬を検討する。

呼吸器検体からカンジダ属が検出された場合の解釈

- 喀痰など気道分泌物のグラム染色あるいは培養検査でカンジダ属が検出されても、ほとんどの場合は定着（コロニゼーション）やコンタミネーションであり、診断的意義はきわめて低い。気道分泌物からのカンジダ検出のみを根拠に抗真菌薬を投与すべきではない（A-III）。
- カンジダ肺炎の確定診断には病理学的証明が必要である。
- カンジダ肺炎においても、主要な原因カンジダ種は *C. albicans* である。
- 抗真菌薬を投与する場合には、原因カンジダ種を同定し、その抗真菌薬感受性を参考にする（A-III）。

肝機能障害時、腎機能障害時、透析時の投与量一覧表

	肝機能障害時	腎機能障害時	透析時投与量	透析終了後に通常用量	設定されていない (参考)	設定されていない (参考)
FLCZ 点滴静注	調節不要 (肝障害のある患者には肝障害を悪化させることがあるため、慎重投与)	クレアチニン・クリアランス (Ccr) 値を参考に用量を調節 ●Ccr (mL/min) ⇒ 用量の目安 ①>50 ⇒ 通常用量 ②≤50 (透析患者を除く) ⇒ 半量 ③透析患者 ⇒ 透析終了後に通常用量	透析終了後に通常用量	設定されていない (参考) ●24時間毎に200-400mg ●CHDF 施行中は600～1000mg 投与により有効血中濃度が得られる、との報告がある (国内承認最大用量は400mg/日)	設定されていない (参考) ●Ccr<10での投与量と同じ ●CAPD 施行例では、1日おきに150mgを2Lの透析液に加え、6時間かけて腹腔内に投与する方法を推奨する報告がある (腹腔透析液中に加えての投与は国内承認外)	
FLCZ カプセル	調節不要 (肝障害のある患者には肝障害を悪化させることがあるため、慎重投与)	Ccr 値を参考に用量を調節 ●Ccr (mL/min) ⇒ 用量の目安 ①>50 ⇒ 通常用量 ②≤50 (透析患者を除く) ⇒ 半量 ③透析患者 ⇒ 透析終了後に通常用量	透析終了後に通常用量	設定されていない (参考) ●24時間毎に200-400mg ●CHDF 施行中は600～1000mg 投与により有効血中濃度が得られる、との報告がある (国内承認最大用量は400mg/日)	設定されていない (参考) ●Ccr<10での投与量と同じ ●CAPD 施行例では、1日おきに150mgを2Lの透析液に加え、6時間かけて腹腔内に投与する方法を推奨する報告がある (腹腔透析液中に加えての投与は国内承認外)	
FLCZ 懸濁液	調節不要 (肝障害のある患者には肝障害を悪化させることがあるため、慎重投与)	Ccr 値を参考に用量を調節 ●Ccr (mL/min) ⇒ 用量の目安 ①>50 ⇒ 通常用量 ②≤50 (透析患者を除く) ⇒ 半量 ③透析患者 ⇒ 透析終了後に通常用量	透析終了後に通常用量	設定されていない (参考) ●24時間毎に200-400mg ●CHDF 施行中は600～1000mg 投与により有効血中濃度が得られる、との報告がある (国内承認最大用量は400mg/日)	設定されていない (参考) ●Ccr<10での投与量と同じ ●CAPD 施行例では、1日おきに150mgを2Lの透析液に加え、6時間かけて腹腔内に投与する方法を推奨する報告がある (腹腔透析液中に加えての投与は国内承認外)	
F-FLCZ 静注	調節不要 (肝障害のある患者には肝障害を悪化させることがあるため、慎重投与)	Ccr 値を参考に用量を調節 Ccr ≤ 50 (ml/min) : 通常用量の半量	透析終了後に通常用量	設定されていない (参考) FLCZ)	設定されていない (参考) FLCZ)	
ITCZ 点滴静注	調節不要	調節不要 (ただし Ccr 30mL/min 未満は禁忌)	調節不要 (ただし Ccr 30mL/min 未満は禁忌)			
ITCZ	調節不要	調節不要	調節不要			

内用液						
ITCZ カプセル	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要
VRCZ 点滴静注	調節不要 【軽度～中等度の肝機能低下 (Chile Pugh 分類クラス A (スコア:5~6) 、 B (スコア:7~9) の肝硬変に相当) がある患者】：投与初日は通常の初日投与量、2 日目以降は：通常の 2 日目意向の投与量の半量 【重度の肝機能低下 (Chile Pugh 分類クラス C (スコア:10~15) の肝硬変に相当) がある患者】：薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。	調節不要 【軽度～中等度の肝機能低下 (Chile Pugh 分類クラス A (スコア:5~6) 、 B (スコア:7~9) の肝硬変に相当) がある患者】：投与初日は通常の初日投与量、2 日目以降は：通常の 2 日目意向の投与量の半量 【重度の肝機能低下 (Chile Pugh 分類クラス C (スコア:10~15) の肝硬変に相当) がある患者】：薬物動態、安全性は検討されていない	調節不要 ただし Ccr 30mL/min 未満は原則禁忌	調節不要 ただし Ccr 30mL/min 未満は原則禁忌	調節不要 ただし Ccr 30mL/min 未満は原則禁忌 (参考) 12時間ごとに4 mg/kgで経口投与	調節不要 ただし Ccr 30mL/min 未満は原則禁忌
VRCZ 錠剤	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要

	ないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。						
MCZ 点滴静注	詳細不明であるが、減量が望ましい可能性がある	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要
MCFG 点滴静注	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要
CPIFG 点滴静注	【中等度の肝機能障害を伴う患者(Child-Pughスコア7～9)に対しては、下記の要領を目安に用量調節をすること】 深在性真菌症：初日70mg、2日目以降35mg 1日1回 食道カンジダ症：35mgを1日1回	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	調節不要
AMPH-B 点滴静注	調節不要	調節不要	全て調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	
AMPH-B 錠剤、シロップ	調節不要	調節不要	消化管からほとんど吸収されないため調節は不要	調節不要	調節不要	調節不要	
L-AMIB 点滴静注	調節不要	調節不要	全て調節不要	調節不要	調節不要	調節不要	
5-FC	調節不要	調節不要	速やかに除かれる。毎透析後25～50mg/kgを1回投与することにより治療上有効な血中濃度が得られた報告がある。	調節不要	Ccr値を参考に1回用量(mg/kg)及び投与間隔を調節 1) >40: 25～50, 6時間(1日4回) 2) 40～20: 25～50, 12時間(1日2回) 3) 20～10: 25～50, 24時間(1日1回) 4) <10: 50, 24時間以上* *: 定期的血中濃度測定により決める	調節不要	設定されていない。

新生児・小児の投与量（成人量も付記）

参考 2012年7月 日現在

	新生児		小児		成人	
	投与量	保険適応	投与量	保険適応	投与量	
FLCZ 点滴静注	[生後14日まで] 小児と同用量 72時間毎 [生後15日以降] 小児と同用量 48時間毎	2011年11月～承認	[治療] 3mg/kg 1日1回静脈内投与 重症・難治例では1日量として 12mg/kgまで増量可 [造血幹細胞移植患者における 深在性真菌症の予防] 12mg/kg 1日1回静脈内投与 (1日量400mgを超えないこ と)	2011年11月～承認	[治療] 50～100mg 1日1回経口投与 重症・難治例では1日量400mgまで 増量可 [造血幹細胞移植患者における深在 性真菌症の予防] 400mg、1日1回経口投与	
FLCZ カプセル	[生後14日まで] 小児と同用量 72時間毎 [生後15日以降] 小児と同用量 48時間毎	2011年11月～承認	[治療] 3mg/kg 1日1回経口投与 重症・難治例では1日量として 12mg/kgまで増量可 [造血幹細胞移植患者における 深在性真菌症の予防] 12mg/kg 1日1回経口投与 (1日量400mgを超えないこ と)	2011年11月～承認	[治療] 50～100mg 1日1回経口投与 重症・難治例では1日量400mgまで 増量可 [造血幹細胞移植患者における深在 性真菌症の予防] 400mg、1日1回経口投与	
FLCZ 懸濁液	[生後14日まで] 小児と同用量 72時間毎 [生後15日以降] 小児と同用量 48時間毎	2012年2月新剤形として 承認取得	[治療] 3mg/kg 1日1回経口投与 重症・難治例では1日量として 12mg/kgまで増量可 [造血幹細胞移植患者における 深在性真菌症の予防] 12mg/kg 1日1回経口投与 (1日量400mgを超えないこ と)	2012年2月新剤形として承認 取得	[治療] 50～100mg 1日1回経口投与 重症・難治例では1日量400mgまで 増量可 [造血幹細胞移植患者における深在 性真菌症の予防] 400mg、1日1回経口投与	
F-FLCZ 静注		適応外		適応外	維持用量： フルコナゾールとして 50～100 mg 1日1回静注 重症又は難治性真菌感染症の場合に は、フルコナゾールとして 400mg まで増量できる。 (但し初日・2日目は維持用量の倍 量を投与する)	

ITCZ 点滴静注	*使用経験がない	適応外	最初2日間 1回 5mg/kg 1日2回 (1日最大量 400mg) 3日目以降 5mg/kg 1日1回 (1日最大量 200mg) 点滴静注	適応外	最初2日間 1回 200mg 1日2回 点滴静注、3日目以降 200mg 1日1回 点滴静注 (14日を超えて投与する場合は ITCZ 経口薬に切り替える。)
ITCZ 内用液	*使用経験がない	適応外	1回 2.5mg/kg 1日2回 または 5mg/kg 1日1回 空腹時経口投与 (1日最大量 200mg)	適応外	20mL (ITCZ) として 200mg) 1日1回 空腹時経口投与 (1回最大量 20mL、1日最大量 40mL)
ITCZ カプセル	*使用経験がない	適応外	1回 2.5mg/kg 1日2回 または 5mg/kg 1日1回 空腹時経口投与 (1日最大量 200mg)	適応外	100~200mg 1日1回 食直後経口投与、 ただし ITCZ 注からの切り替えの場合、1回 200mg 1日2回 食直後経口投与
VRCZ 点滴静注		適応外	2~12歳、または 12~15歳で 体重 50kg 未満: 1日 9mg/kg 1日2回、2日目以降 1回 8mg/kg 1日2回 点滴静注 12~15歳で 体重 50kg 以上: 1日 6mg/kg 1日2回、2日目以降 1回 4mg/kg 1日2回 点滴静注 (国内において実施中の臨床試験における用法用量)	適応外 小児臨床試験進行中	初日: 1回 6mg/kg を 1日2回、2日目以降: 1回 3mg または 1回 4mg /kg を分2 で点滴静注
VRCZ 錠剤		適応外	2~12歳、または 12~15歳で 体重 50kg 未満: 1回 9mg/kg 1日2回、経口投与 1回の上限 350mg とする 12~15歳で 体重 50kg 以上: 1回 200mg 1日2回 経口投与、 (国内において実施中の臨床試験における用法用量)	適応外 小児臨床試験進行中 (剤形 oral suspension)	[40kg 以上] 初日: 1回 300mg を 1日2回 食間投与、2日目以降: 1回 150mg 又は 1回 200mg を 1日2回 食間投与 (初日は 1回 400mg 1日2回、2日目以降は 1回 300mg を 1日2回まで増量可) [40kg 未満] 初日: 1回 150mg を 1日2回 食間投与、2日目以降: 1回 100mg を 1日2回 食間投与 (2日目以降 1回 150mg を 1日2回まで増量可)
MCZ 点滴静注	*使用経験がない	適応外	15~40mg/kg/日を 2~3回に わける 点滴静注	適応外	初回 200mg より開始、以後 1回 200~400mg 1日1~3回 点滴静注 (30~60分) 髄膜炎の場合は髄腔内注入を併用。

MCZ ゲル	*使用経験がない	適応外	適応外	適応外	1日 10~20g (MCZとして200~400mg)を4回(毎食後及び就寝前)に分けて経口投与
MCFG 点滴静注	1~6mg/kg 1日1回点滴静注	適応外	適応外	1~6mg/kg 1日1回点滴静注	100~150mg (眼内炎には300mg、HSCIT予防には50mg)
CPFG 点滴静注		適応外	適応外	【参考】米国添付文書より(生後3カ月~17歳)用量は患者の体表面積に基づく: 初日 70 mg/m ² 1日1回, 2日目から 50 mg/m ² 1日1回(初回及び2日目以降1日最大70 mgを超さない) 点滴静注	初日 70mg 1日1回 2日目から 50mg 1日1回 点滴静注
AMPH-B 点滴静注	1日目 0.25 mg/kg より開始、次回より症状を観察しながら漸増し1日1回 0.5 mg/kgを点滴静注。場合により、1日1.0 mg/kgまたは隔日 1.5 mg/kgまで増量可能。	適応外	適応外	1日目 0.25 mg/kg より開始、次回より症状を観察しながら漸増し1日1回 0.5 mg/kgを点滴静注。場合により、1日1.0 mg/kgまたは隔日 1.5 mg/kgまで増量可能。	1日目 0.25 mg/kg より開始、次回より症状を観察しながら漸増し1日1回 0.5 mg/kgを点滴静注。場合により、1日1.0 mg/kgまたは隔日 1.5 mg/kgまで増量可能。
AMPH-B 錠剤		適応外	適応外		1回1錠 (AMPH-Bとして100 mg)を1日2~4回食後に経口投与
AMPH-B シロップ		適応外	適応外	0.5~1.0 mL (AMPH-Bとして50~100 mg) 1日2~4回	適応外
L-AMB 点滴静注	2.5~5mg/kg 1日1回 点滴静注 状況に応じ、適宜増減できるが、1日総投与量は5 mg/kgまで。	適応外	販売開始時(2006年6月)より使用可*	2.5~5mg/kg 1日1回 点滴静注 状況に応じ、適宜増減できるが、1日総投与量は5 mg/kgまで。	2.5~5mg/kg 1日1回 点滴静注 状況に応じ、適宜増減できるが、1日総投与量は5 mg/kgまで。
5-FC 錠剤	1日 50~200mg/kgを4回に分けて経口投与	適応外	適応外	1日 50~200mg/kgを4回に分けて経口投与	1日 50~200mg/kgを4回に分けて経口投与

* : L-AMB: 添付文書上、「通常、成人には」との文言がないため使用は可能。但し、【小児等への使用】に注意書きがあるため、注意をしながら医師の判断の下の使用となる。
 保険によって削除されることはない。

薬物動態一覽表

薬物動態					
	Cmax (μ g/mL) (用法用量)	T1/2 (hr) (用法用量)	尿中排泄率 (投与後時間)	AUC (用法用量)	タンパク結合率
FLCZ 点滴静注	[成人] 1.33 (50mg 単回) 3.00 (50mg/日×7日、7日 目) [新生児 (早産児、生後 24h 以内)、海外データ] 5.52 (6mg/kg 3 日間間隔、1 日目) 12.80 (6mg/kg 3 日間間隔、 7日目) 9.96 (6mg/kg 3 日間間隔、 13日目)	[成人] 31.6 (50mg 単回) 32.6 (50mg/日×7日、7日目) [小児] 23 (3mg/kg 単回) 15.2 (4mg/kg/日×7日、7日 目) 17.6 (8mg/kg/日×7日、7日 目) [新生児 (早産児、生後 24h 以 内)、海外データ] 73.6 (6mg/kg 3 日間間隔、1 日目) 53.2 (6mg/kg 3 日間間隔、7 日目) 46.6 (6mg/kg 3 日間間隔、13 日目)	約 70% (120h)	[成人] 34.2 (50mg 単回) 42.5 (50mg/日×7日、7日目) [小児] 110 (3mg/kg 単回) 139 (4mg/kg/日×7日、7日目) 197 (8mg/kg/日×7日、7日目) [新生児 (早産児、生後 24h 以内)、 海外データ] 271 (6mg/kg 3 日間間隔、1日 目) 490 (6mg/kg 3 日間間隔、7日 目) 360 (6mg/kg 3 日間間隔、13日 目)	約 10%
FLCZ 経口	[成人 (カプセル)] 0.92 (50mg 単回) 1.88 (100mg 単回) 7.95 (400mg 単回) 30.6 (400mg/日×31日、7 日目) [小児 (ドライシロップ) 海外 データ] 9.77 (8mg/kg 単回) 2.75 (3mg/kg/日反復、1日 目)	[成人 (カプセル)] 28.6 (50mg 単回) 33.4 (100mg 単回) 28.9 (400mg 単回) 42.1 (400mg/日×31日、7日 目) [小児 (ドライシロップ) 海外デ ータ] 19.5 (8mg/kg 単回) 15.5 (3mg/kg/日反復、1日目)	約 70% (120h)	[成人 (カプセル)] 34.7 (50mg 単回) 86.9 (100mg 単回) 351.3 (400mg 単回) [小児 (ドライシロップ) 海外デ ータ] 363 (8mg/kg 単回) 41.6 (3mg/kg/日反復、1日目)	約 10%
F-FLCZ	13.4 (50mg 単回) 24.0 (100mg 単回) 60.3 (250mg 単回) 126.3 (500mg 単回) 205.6 (1,000mg 単回) 32.1 (1,000mg x 14 日)	1.5 (50mg 単回) 2.1 (100mg 単回) 2.1 (250mg 単回) 2.5 (500mg 単回) 2.3 (1,000mg 単回)	算出せず (50mg 単回) 算出せず (100mg 単回) 0.15 (250mg 単回) 0.58 (500mg 単回) 1.29 (1,000mg 単回) *投与量に対する%	13.4 (50mg 単回) 24.0 (100mg 単回) 60.3 (250mg 単回) 126.3 (500mg 単回) 205.6 (1,000mg 単回) 574 (1,000mg x 14 日)	約 98%

	32.7 (1,000mg 点滴静注 4h x 14 日)				594 (1,000mg 点滴静注 4h x 14 日)	
ITCZ 静注	ITCZ : 3.20±1.1 OH-ITCZ : 0.57±0.1 (200mg 単回投与)	ITCZ : 22.0±3.8 OH-ITCZ : 13.5±4.9 (200mg 単回投与)	ITCZ : 0.33±0.08 % OH-ITCZ : 0.45±0.11 % (48 時間 : 200mg 単回投与)	ITCZ : 17.0±4.8 OH-ITCZ : 21.0±9.4 (200mg 単回投与)	99.8%	
ITCZ 内用液	ITCZ : 0.67±0.16 OH-ITCZ : 1.00±0.20 (200mg 空腹時単回投与)	ITCZ : 26.3±5.2 OH-ITCZ : 8.3±1.4 (200mg 空腹時単回投与)	ITCZ : 0.00±0.00 % OH-ITCZ : 0.01±0.01 % (96 時間 : 200mg 単回投与)	ITCZ : 7.9±1.9 OH-ITCZ : 19.1±3.7 (200mg 空腹時単回投与)	99.8%	
ITCZ カプセル	ITCZ : 0.22±0.06 OH-ITCZ : 0.68±0.06 (200mg 食後単回投与)	ITCZ : 27.9±9.9 OH-ITCZ : 9.5±2.1 (200mg 食後単回投与)	ITCZ : 0.11% 未満 (97 時間 : 200mg 食後単回投与)	ITCZ : 4.1±1.3 OH-ITCZ : 15.0±2.5 (200mg 食後単回投与)	99.8%	
VRCZ 点滴静注	0.9 (15.mg/kg 単回) 2.1 (3mg/kg 単回) 4.5 (6mg/kg 単回) 2.2 - 6.9 (初日 400mg 1 日 2 回、その後 200mg 1 日 2 回 x6 日) 4.6 - 6.3 (初日 400mg 1 日 2 回、その後 300mg 1 日 2 回 x6 日)	3.2 (15.mg/kg 単回) 4.4 (3mg/kg 単回) 6.4 (6mg/kg 単回) 6.1 - 9.0 (初日 400mg 1 日 2 回、その後 200mg 1 日 2 回 x6 日) 6.0 - 7.2 (初日 400mg 1 日 2 回、その後 300mg 1 日 2 回 x6 日)	約 80%	2.4 (15.mg/kg 単回) 6.4 (3mg/kg 単回) 18.1 (6mg/kg 単回) 12.0 - 65.0 (初日 400mg 1 日 2 回、その後 200mg 1 日 2 回 x6 日) 30.4 - 51.7 (初日 400mg 1 日 2 回、その後 300mg 1 日 2 回 x6 日)	58%	
VRCZ 経口	0.4 (100mg 単回) 0.9 (200mg 単回) 1.8 (300mg 単回) 2.9 (400mg 単回)	4.8 (100mg 単回) 6.1 (200mg 単回) 6.8 (300mg 単回) 11.9 (400mg 単回)	約 80%	1.8 (100mg 単回) 5.1 (200mg 単回) 11.6 (300mg 単回) 31.0 (400mg 単回)	58%	
MCZ 注	0.96~3.5 (200mg~600mg 1 時間点滴)	ヒトのデータ不明	ヒトのデータ不明	ヒトのデータ不明	98%	
MCZ 経口 (ゲル)	吸収されず	吸収されず	吸収されず	吸収されず	吸収されず	
MCFG	14.30±1.31 (健康成人 150mg 1 時間点滴 単回投与)	14.0±0.9 (健康成人 150mg 1 時間点滴 単回投与)	7.36±1.36% (168 時間)	AUC _{0-∞} : 216.6±23.1 (健康成人 150mg 1 時間点滴 単回投与)	99.8%	
CPIFG	1 日目 8.93、14 日目 11.90 (50mg/日 1 時間点滴終了時) 1 日目 14.44、14 日目 12.41 (1 日目 70mg、2 日目以降 50mg/日 1 時間点滴終了時)	14 日目 13.90 (50mg/日 1 時間点滴終了時) 14 日目 13.77 (1 日目 70mg、2 日目以降 50mg/日 1 時間点滴終了時)	約 41% (投与 27 日後) 単回投与	1 日目 71.09、14 日目 120.03 (50mg/日 1 時間点滴終了時) 1 日目 106.61、14 日目 123.58 (1 日目 70mg、2 日目以降 50mg/日 1 時間点滴終了時)	約 97%	
AMPH-B 点滴静注	1.43 ± 0.2 (0.6 mg/kg 2 時間点滴)	6.8 ± 1.6 (0.6 mg/kg 2 時間点滴)	20.6 ± 3.6 % (168 時間)	AUC ₀₋₂₄ : 13.9 ± 2.0 (0.6 mg/kg 2 時間点滴)	95-99 %	

AMPH-B 経口	吸収されず	吸収されず	吸収されず	吸収されず	吸収されず	吸収されず
L-AMB	16.19 ± 7.41 (2.5 mg/kg 1 時間点滴)	9.8 ± 8.0 (2.5 mg/kg 1 時間点滴)	4.0 ± 3.8% (168 時間)	AUC ₀₋₂₄ : 138.5 ± 56.5 (2.5 mg/kg 1 時間点滴)	血中存在形態は liposome 体の ままが 90 %、liposome からの 遊離 AMPH-B が 10 %	5%未満
5-FC	35.7 ± 1.9 (1.5g 単回投与時)	4.6 ± 0.2 (1.5g 単回投与時)	90% ((1.5g 単回投与 24 時間 以内)	220.5 ± 7.2 (1.5g 単回投与時)		

各薬剤一覧表（作用機序、適応症、用法用量、副作用、禁忌、慎重投与など）

（別表添付）

薬剤情報

フルコナゾール (FLCZ, 商品名：ジフルカン[®]など)

FLCZはトリアゾール系の抗真菌薬で、カプセルおよび注射薬として国内で承認された。FLCZは、真菌細胞膜の脂質成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより、カンジダ属およびクリプトコックス属に抗真菌活性を示し、これらによる真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎の治療に適応を有する。また、小児用法・用量および造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防についても2011年に承認を取得し、経口懸濁液であるドライシロップは2012年2月に承認を取得した。

FLCZの血中濃度半減期は約30時間と長く、1日1回投与で高い血中濃度が維持される。また体液・組織移行性に優れ、唾液、喀痰、肺組織、髄液、硝子体液等へ良好に移行する。ドライシロップの承認により剤型の選択肢が増えたこと、バイオアベイラビリティが約90%と高いことから、小児からカプセル剤の服用が困難な成人まで、幅広い年齢層への対応が可能となった。

ホスフルコナゾール(F-FLCZ, 商品名：プロジフ[®])

F-FLCZはFLCZをリン酸エステル化したプロドラッグの注射薬で、2003年10月に承認を取得した。静脈内投与後は生体内でアルカリホスファターゼによりほぼ完全にFLCZに加水分解される。プロドラッグ化により溶解性が向上したため液量が減少し、ボラス投与が可能となった。また、Loading doseの採用により、血中FLCZ濃度は投与3日目に定常状態に至る。

FLCZで追加された「小児用法・用量」および「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応はない。

カンジダ症に対するFLCZの効果は、カンジダ血症の治療におけるAMPH-Bと同等の有効性¹⁾、造血幹細胞移植患者における真菌感染症予防効果²⁾³⁾をはじめとして、治療・予防ともに数多くの臨床試験成績によって裏付けられている。

FLCZはCYP2C9、2C19および3A4を阻害する。

トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジドとは併用禁忌である。

1) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. N Engl J Med 1994; 331(20):1325-1330.

2) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992; 326(13): 845-851.

3) Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995;171(6): 1545-1552.

薬剤情報

イトラコナゾール (ITCZ, 商品名: イトリゾール[®]など)

ITCZには経口薬と注射薬があり、経口薬にはカプセルと内用液がある。ITCZは脂溶性で水にほとんど溶けないため、消化管からの吸収は不良で蛋白結合率も99.8%と高い。そのためカプセルは特殊な製剤化がなされているが、吸収過程で胃内のpHに影響を受けるため、空腹時や制酸剤併用可では十分な血中濃度が得られない問題があったが、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CD) で水溶化することでより吸収を高め、制酸剤の影響も受けない内用液、注射剤が開発された¹⁾。

ITCZは組織移行が良好であり、肺、肝、腎、脂肪など、ほとんどの臓器に対して血中濃度を上回る濃度の薬剤が移行する。ただし、髄液へはほとんど移行しない。主に肝臓のCYP3A4にて代謝されるため、同酵素を阻害または誘導する薬剤の併用には十分な注意が必要である。

また、ITCZは未変化体だけでなく主要代謝物であるヒドロキシイトラコナゾール (OH-ITCZ) もほぼ同等の抗真菌活性を有することが知られている。

3剤形ともカンジダ属による深在性真菌症の適応症を取得しているが、海外の報告は乏しい。しかし最近我が国において侵襲性カンジダ症に対するITCZの有用性を示す報告が発表されている²⁾。内用液は粘膜カンジダ症に対して有用性を示す報告があり³⁾、また造血器悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の適応も有しており、本適応での使用時には血中濃度モニタリングが推奨されている。注射薬および内用液は真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の適応も有している。

高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、および透析患者での用量調整は設定されていないが、腎障害のある患者、肝障害のある患者には慎重投与となっている。また、注射薬は溶媒であるHP-β-CDの腎毒性が報告されており、Ccr30mL/分未満の患者では投与禁忌となっている。主な副作用は肝機能障害、低カリウム血症で、まれにうっ血性心不全が起こることがあり、その現症、既往歴のある患者は慎重投与である。内用液ではHP-β-CDの作用による消化器毒性に注意が必要である。

深在性カンジダ症に対して、注射薬は投与開始2日間は、1回200mgを1日2回、3日目以降は1回200mgを1日2回投与する。14日を超えて継続する場合は、内用液またはカプセルに切り替える。内用液は1回20mL (イトラコナゾールとして200mg) を1日1回を空腹時に投与するが、1回量は最大20mL、1日量は最大40mLまでの範囲で適宜増減可能である。カプセルは1回100~200mgを1日1回食直後に投与し、適宜増減する。注射剤からの切り替え時は1回200mgを1日2回 (1日400mg) の投与が認められている。3剤形とも小児の適応はない。

- (1) Willems L, van der Geest and de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther.* 2001; 26: 159-169.
- (2) Takesue Y, Oda S, Fujishima S, et al. Clinical efficacy and safety of intravenous itraconazole in the management of invasive candidiasis in patients of surgery and critical care. *J Infect Chemother.* 2012;(Just Accepted in January) .
- (3) Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal Candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med.* 1998; 104: 33-39.

薬剤情報

ボリコナゾール (VRCZ, 商品名: ブイフェンド®)

VRCZはトリアゾール系の深在性真菌症治療薬であり、真菌細胞膜の主要成分であるエルゴステロールの合成を阻害することで抗真菌作用を発揮する。注射薬と錠剤の2剤形を有する。

VRCZはFLCZの有する多くの優れた特徴を保ちながら、FLCZに低感受性あるいは非感受性とされる*C. glabrata*、*C. krusei*を含むカンジダ属に対する抗真菌活性を高め、また、今日問題となっているアスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属、スケドスポリウム属に対する有効性も確認されている。

VRCZは中等度の脂溶性を有するため投与後速やかに体内の各組織に移行し、肺、肝、腎をはじめ、脳、眼などの重要臓器に優れた組織移行を示す。

国内第Ⅲ相臨床試験からVRCZはカンジダ症に対して91.7%(11/12例)が有効と認められており、また海外で実施された非好中球減少カンジダ血症患者の一次治療における有効性の検討においてはAMPH-B→FLCZ投与のレジメと同程度に有効であり、副作用は少なかったことが大規模試験で報告されている¹⁾。

さらに、VRCZは経口投与時の消化管吸収性が良好でバイオアベイラビリティが高いことから(約96%)、静脈内投与と経口投与との間での切り替え(スイッチ療法)が可能であり、患者の状態に応じた剤形の選択が可能である。

VRCZの副作用として羞明、霧視、視覚障害等の症状が知られており、症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意が必要である。腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム(SBECN)の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので、注射剤は重度の腎機能障害症例には原則禁忌である。

VRCZは、肝代謝酵素CYP2C19、2C9および3A4で代謝され、CYP2C19、2C9および3A4の阻害作用を有する²⁾。日本では欧米と異なり約15~20%がCYP2C19のPoor Metabolizerと考えられ³⁾、これらの患者では代謝が延長し血中濃度が高くなる可能性があることから投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。閾値は不明であるが、日本人健康成人において肝機能異常が発現した症例のトラフ血中濃度はすべて4.5μg/mLを超えていたとの報告がある。日本TDM学会はトラフ値が4~5μg/mLを超える場合は肝障害に注意することを促している。

1) Kullberg B J , Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. LANCET 2005; 366 (9495) : 1435~1442.

2) ファイザー社内資料: チトクローム P450 の阻害 (海外 in vitro 試験)

3) Takako Shimizu , Hirohide Ochiai , Fredrik Åsell , et al. Bioinformatics Reserch on Inter-racial Difference in Drug Metabolism I. Analysis on Frequencies of Mutant Alleles and Poor Metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19.

Drug Metab. Pharmacokin. 2003; 18(1): 48-70

薬剤情報

ミコナゾール (MCZ, 商品名：フロリード[®])

MCZ には注射薬および経口薬として非吸収性のゲル剤、腔坐剤がある。

MCZ は他のアゾール系同様、エルゴステロール合成阻害により抗真菌作用を発揮するが、活性酸素を誘導する作用機序も報告されている¹⁾。またイミダゾール環を有しているのが特徴的である。水にほとんど溶けない脂溶性の薬剤で蛋白結合率は 98%と高い。また、低濃度では主として細胞膜ならびに細胞壁に作用して細胞の膜透過性を変化させることにより殺菌作用を示し、高濃度では細胞の壊死的変化をもたらし、殺菌的に作用する²⁾。CYP (3A、2C9) と親和性を有するため、これらで代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性があるため多くの併用禁忌薬、および併用注意薬がある。

主な副作用として、注射薬では悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状、肝機能障害、過敏症状、急性腎不全、QT延長などがある。また、添加物によるショックや皮疹等の副作用が知られており、アレルギー歴や薬物過敏症のチェックが重要である。ゲル剤、腔坐剤は非吸収性のため安全性は高く、副作用の発症頻度はわずか数%である³⁾。

注射薬は、クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスによる真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎の適応症を有しており、ゲル剤は口腔カンジダ症、食道カンジダ症、腔坐剤はカンジダに起因する腔炎及び外陰腔炎の適応症である。

注射薬は急速に代謝されるため、8時間毎の投与が行われることもある。投与方法は、点滴静注の場合は、初回200 mg、以降1回200～400 mgを1日1～3回、髄膜炎に対しては髄腔内注入で1回50～20 mgの1日1回を、1～7日間隔で投与する。

ゲル剤は1日10～20 g (ミコナゾールとして200～400 mg) を4回 (毎食後及び就寝前) に分けて経口投与する。口腔カンジダ症の場合には口腔内にまんべんなく塗布するが、病巣が広範囲に存在する場合には、口腔内にできるだけ長く含んだ後、嚥下する。食道カンジダ症では口腔内に含んだ後、少しずつ嚥下する。小児の適応はない。

- 1) Barasch A, Griffin AV. Miconazole revisited: new evidence of antifungal efficacy from laboratory and clinical trials. *Future Microbiol.* 2008; 3: 265-269.
- 2) フロリードF注200mg 医薬品インタビューフォーム. 2011年7月改訂 (第3版)
- 3) フロリードゲル経口用2% 医薬品インタビューフォーム. 2011年7月作成 (新様式第1版)

薬剤情報

ミカファンギン (MCFG, 商品名: ファンガード[®])

成人および小児に対して適応を有する抗真菌薬で、投与は点滴静注で行われる。成人の場合、予防投与では 50mg、カンジダ症に対しては 100mg～150mg、アスペルギルス症に対しては 150mg で治療を開始し、効果不十分の場合には 300mg まで増量可能である。

ヒトには存在しない真菌細胞壁の主要構成成分である 1,3-β-D-グルカンの生合成過程を阻害する。カンジダ属およびアスペルギルス属の各菌種に対して低い MIC 値で抗真菌活性を示す。C. parapsilosis や C. guilliermondii に対しては比較的高い MIC 値を示すが、臨床効果は他の菌種と同程度であることも報告されている¹⁾。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菌糸先端部を破裂させることで菌糸の伸長を抑制する。トリコスポロン属、クリプトコックス属、接合菌に対しては抗真菌活性を示さない。

無作為化比較試験 (RCT) として、造血幹細胞移植患者を対象とした真菌発症予防、食道カンジダ症、カンジダ血症および侵襲性カンジダ症¹⁾、慢性肺アスペルギルス症²⁾が実施されている。発熱性好中球減少症に対しては RCT は実施されていないが、多くの前向き試験や後ろ向き連続コホート解析で有効性が確認されている³⁾。

高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、透析患者での用量調整は設定されていないが、肝機能障害患者に対する投与は慎重投与となっている。他薬剤との相互作用は比較的少なく、添付文書上でも併用禁忌や併用注意は設定されていない。

安全性は比較的高いと考えられている。主な副作用は肝機能障害で、重大な副作用として、血液障害、ショック、アナフィラキシー様症状、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅班があらわれることがある。

- 1) Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet 2007; 369: 1519-27.
- 2) Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, et al. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. J Infect 2010; 61: 410-8.
- 3) Yoshida M, Tamura K, Imamura M, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical antifungal therapy for suspected fungal infection in neutropenic patients with hematological disorders. Ann Hematol 2012; 91: 449-57.

薬剤情報

カスポファンギン（CPFG，商品名：カンサイダス[®]）

CPFGは世界で最初に承認されたキャンディン系（Pneumocandin B0の誘導体）注射用抗真菌薬である。临床上重要な病原真菌であるカンジダ属およびアスペルギルス属に対して強い抗真菌活性を示す。

その作用機序は真菌細胞膜に存在する(1→3)-β-D-グルカン合成酵素の選択的阻害であり、真菌細胞壁の合成を強力に阻害する。この特有の作用機序から、CPFGは真菌選択性に優れ、安全性が高い。またCYPに対する阻害作用を呈さず、P-糖蛋白の基質でも阻害薬でもなく、他系統の抗真菌薬よりも薬物相互作用の懸念が少ない。

FLCZ、5-FCおよびAMPH-B等の他系統の抗真菌薬に耐性のカンジダ属等に対しても良好な抗真菌活性が期待される。CPFGは播種性カンジダ症および播種性アスペルギルス症の動物モデルで優れた治療効果を示すとともに、ヒト以外の霊長類およびげっ歯類でも良好な薬物動態ならびに安全性プロファイルを有することが示されている。

CPFGの臨床的有用性については、従来の標準治療薬と比較した臨床試験によって証明されている。侵襲性カンジダ症患者を対象とした海外臨床試験においてCPFGの有効性はAMPH-B（0.6～1.0mg/kg/日）あるいはMCFG（100mg/日または150mg/日）に対し有効性の非劣性が認められており¹⁾²⁾、持続性発熱を伴う好中球減少症患者の経験的治療での海外臨床試験においてもL-AMB（3mg/kg/日）に対して有効性の非劣性と、腎毒性および静注部位反応の発現、その他の副作用による中止率が有意に少ない良好な安全性プロファイルが確認されている³⁾。

これらのデータを踏まえて、キャンディン系抗真菌薬としては国内で唯一、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の適応を取得している。各種臨床試験から得られた深在性真菌症に対するCPFGの用法・用量は、初日に負荷用量70mg、2日目からは50mgを1日1回投与であり、投与初日から目標血中濃度に到達することが確認されている。なお中等度の肝障害のある患者Child-Pughスコア7～9では、減量が必要とされている。

- 1) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-2029.
- 2) Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, *et al.* Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 883-893.
- 3) Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, *et al.* Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1391-1402.

薬剤情報

アムホテリシン B デオキシコール酸既存製剤 (AMPH-B, 商品名: ファンギゾン® など)

AMPH-B は 1962 年 (昭和 37 年) に発売された最も歴史のある抗真菌薬のひとつである。注射薬剤とシロップ剤、錠剤があるが、AMPH-B は消化管からほとんど吸収されないため、後者の 2 剤形型はもっぱら消化管のカンジダ除菌、増殖抑制に用いられている。注射剤注射薬は、点滴静注のほか、他の抗真菌薬にはない用法、すなわち気管支内、胸膜内、髄腔内、膀胱内、病巣内皮への各注入および吸入の局所投与が認められている。AMPH-B は組織移行性があまり良くないため、病態によってはこれらの局所投与も考慮する必要がある。

作用メカニズムは、アゾール系、キャンディン系抗真菌薬が真菌細胞に取り込まれた後、酵素阻害により効果を示すのとは異なり、AMPH-B は真菌細胞膜の構成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部でも代謝活性の低い根元部でも殺菌作用を発揮する。アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属をはじめ、接合菌、黒色真菌、輸入真菌などほとんどの真菌は細胞膜にエルゴステロールを有するため、抗真菌スペクトラムは抗真菌薬中最も広域である。また、真菌へ直接作用するため、長期投与などによる 2 次耐性 (獲得耐性) が起こりにくいとされている。

一方、AMPH-B の最大の欠点は副作用面である。点滴注射開始時はアナフィラキシー反応、発熱、悪寒、悪心、嘔気・嘔吐、潮紅等が現れるため、初回 1 mg/body より開始し症状を見ながら時間をかけて標準投与量 (0.5 ~1.0 mg/kg/日) へと漸増することが勧められている。そのほか腎臓へ大きな影響を与えることが知られており、累積投与量が 5 g を超えると不可逆的な腎機能障害が起こる可能性がある、とされている。また電解質異常、特に血中カリウム値の低下も頻度の高い副作用であり、腎機能と電解質のモニタリングは欠かすことはできない。

- 1) 山口英世: 病原真菌と真菌症 改訂 4 版. 南山堂. 東京. 2007.
- 2) ファンギゾン注射用 50 mg 添付文書. 2010 年 8 月改訂 (第 13 版)

アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB, 商品名: アムビゾーム[®] など)

L-AMB は AMPH-B の効果 (殺真菌作用と広いスペクトラム) 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 分子膜中にアムホテリシン B が強固に保持されている。点滴注射後の血中での L-AMB 崩壊は 10 %以下に留まり、フリーのアムホテリシン B の放出が抑えられている¹⁾ ことにより、AMPH-B の最大の欠点である発熱、低カリウム血症、腎機能障害などの副作用が軽減されている。②L-AMB の粒子径は 100 nm 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。一方で付着する真菌が存在しないと消費されず、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。

L-AMB の PK - PD パラメーターは AMPH-B と同様 C_{max}/MIC に依存する。L-AMB は AMPH-B に比べ高用量を短時間に注射できるので、AMPH-B では到達不可能な高い血中濃度が達成可能となり、真菌感染巣への集積も加わって AMPH-B 以上に効果が期待できる。L-AMB は、発熱性好中球減少症患者 (FN) を対象とした AMPH-B²⁾ との二重盲検比較試験において有効性・安全性が確認された。その後、VRCZ³⁾ や CPF⁴⁾ との二重盲検比較試験では対照薬として扱われ、L-AMB は FN 領域での標準治療薬となっている。免疫力が極端に落ちた原因真菌不明の感染状態でのこれらのエビデンスは L-AMB が殺真菌作用を持ち、幅広い抗真菌スペクトラムを持つことを臨床で明らかにしたといえる。L-AMB は侵襲性カンジダ症⁵⁾ (二重盲検比較試験: vs. MCFG) や糸状菌を含む侵襲性アスペルギルス症³⁾ (用量比較試験) に対してもエビデンスを有する。これらを根拠に日米欧および各国の真菌感染症の治療ガイドライン中、L-AMB は各種疾患において高位の推奨度を得ている。一方で、AMPH-B に比して安全性が向上しているといえども、発熱や嘔気・嘔吐、背部痛等の点滴中に生じる副作用、腎機能への影響、低カリウム血症を始めとする電解質異常には注意が十分に必要であるが、初期の適切な対応により避けられることが多い。

1) Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, et al. Plasma protein binding of amphotericin B and pharmacokinetics of bound versus unbound amphotericin B after administration of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 834-840.

2) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 1999; 340: 764-771.

3) Walsh TJ, Papas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002; 346: 225-234.

4) Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1391-1402.

5) Kuse E-R, Chetchotisakd P, Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519-1527.

6) Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: A randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44:1289-97.

薬剤情報

フルシトシン (5-FU, 商品名: アンコチル[®])

真菌細胞膜のシトシン透過酵素により真菌細胞内に取り込まれた後、シトシン脱アミノ酵素により脱アミノ化されて 5-FU へ変換され、DNA 合成を阻害するとともに、異常 RNA を生成することによって蛋白質合成を阻害する。シトシン透過酵素およびシトシン脱アミノ酵素はヒトにはないことから、真菌に選択毒性を示す¹⁾。

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。吸収性と組織移行性に優れ (髄液移行率 80%)、高い組織内濃度を示すが、半減期が 3~6 時間と短く、1 日 4 回の分割投与が必要である。蛋白結合率は低く、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ことから、腎機能障害患者ではクレアチニンクリアランスなどを指標に用量や投与回数を調整する²⁻³⁾。

単剤による治療では比較的早期に耐性化が起こり易いことから、他の抗真菌薬と併用されることが多い。特にアムホテリシン B との併用療法は、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の治療に有用である。主な副作用としては、血液障害、腎機能障害、消化器症状などが認められる³⁾。テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用は禁忌、骨髄抑制を起こすおそれのある薬剤、放射線照射、アムホテリシン B との併用には注意が必要である³⁾。

- 1) 北原隆志、佐々木均. Q15 抗真菌薬の作用メカニズムは?. 河野茂編、深在性真菌症 Q&A 改訂 3 版. 医薬ジャーナル社、大阪、pp61-63、2009
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 協和企画、東京、pp56-57、2007
- 3) アンコチル 500mg 錠添付文書. 2009 年 8 月改訂 (第 4 版、薬事法改正に伴う改訂)