

一般社団法人日本医真菌学会

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

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

■委員長

竹末 芳生 (兵庫医科大学) *

■副委員長

三嶋 廣繁 (愛知医科大学) *

■委員

池亀 和博 (兵庫医科大学)

泉川 公一 (長崎大学) *

井上 健斗 (東京医科歯科大学)

植田 貴史 (兵庫医科大学) *

浮村 聰 (大阪医科大学)

大城 誠 (名古屋第一赤十字病院)

冲中 敬二 (国立がん研究センター東病院) *

掛屋 弘 (大阪市立大学)

岸本 裕充 (兵庫医科大学)

清祐麻紀子 (九州大学)

串間 尚子 (福岡大学筑紫病院)

佐々木淳一 (慶應義塾大学)

志馬 伸朗 (広島大学)

高田 徹 (福岡大学) *

照屋 勝治 (国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター)

時松 一成 (昭和大学) *

長尾 美紀 (京都大学)

中嶋 一彦 (兵庫医科大学)

浜田 幸宏 (東京女子医科大学) *

槇村 浩一 (帝京大学)

松元 一明 (慶應義塾大学) *

真弓 俊彦 (産業医科大学) *

宮崎 義継 (国立感染症研究所)

宮崎 泰可 (長崎大学) *

望月 清文 (岐阜大学)

森 雅亮 (横浜市立大学市民総合医療センター)

安田 満 (岐阜大学)

山岸 由佳 (愛知医科大学)

山下 千鶴 (藤田医科大学)

吉田耕一郎 (近畿大学)

渡辺 哲 (千葉大学真菌医学研究センター)

*コアメンバー

(五十音順)

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

目 次

| | |
|--|----|
| 緒言 | 1 |
| ガイドラインの作成方法 | 3 |
| I. カンジダ属における真菌学 | 5 |
| II. 侵襲性カンジダ症の疫学 | 16 |
| III. 本ガイドラインのために行った多施設共同研究 | |
| 1. Clinical question 1: カンジダ血症患者でルーチンの眼科的検査が必要か? | 23 |
| 2. Clinical question 2: ポリコナゾール治療において、therapeutic drug monitoring (TDM) による antifungal stewardship で副作用の予防やコントロールは可能か? | 31 |
| IV. 抗菌薬 TDM ガイドライン委員会（日本化学療法学会/日本 TDM 学会）と共同研究 | |
| Clinical question 3: ポリコナゾールにおける TDM での目標値は? | |
| a. 成人におけるポリコナゾールの目標トラフ値: systematic review & meta-analysis | 44 |
| b. 小児におけるポリコナゾールの目標トラフ値: systematic review & meta-analysis | 47 |
| V. 治療 | |
| 1. 侵襲性カンジダ症に対する治療 | |
| a. 非好中球減少患者 | |
| Clinical question 4 (systematic review & meta-analysis): 非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬が有用か? | 50 |
| Clinical question 5 (systematic review & meta-analysis): <i>Candida parapsilosis</i> による侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬は適応とならないか? | 62 |
| b. 好中球減少患者 | |
| Clinical question 6 (systematic review & meta-analysis): 好中球減少患者における侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬は第一選択となるか? | 68 |
| Clinical question 7: 好中球減少患者での <i>C. parapsilosis</i> による侵襲性カンジダ症にキャンディン系薬は適応とならないか? | 78 |

| | |
|---|-----|
| Clinical question 8: 好中球減少患者において、カンジダ血症が持続する場合には抗真菌薬以外の補助治療は？ | 80 |
| Clinical question 9: 好中球減少患者でのカンジダ血症の治療期間は血液培養陰性化から少なくとも2週間の治療が必要か | 81 |
| Clinical question 10: 好中球減少患者でのカンジダ血症において中心静脈カテーテルの抜去は推奨されるか | 82 |
| c. カンジダ性眼病変 | |
| Clinical question 11 (systematic review): カンジダ性眼病変に対する抗真菌薬全身投与として、ポリエン系薬は第一選択となるか | 91 |
| Clinical question 12: カンジダ性眼病変に対して抗真菌薬の眼内投与や硝子体手術の適応は？ | 114 |
| d. Breakthrough 真菌感染症 | |
| Clinical question 13: 侵襲性カンジダ症治療中における breakthrough 感染発生時の対応は？ | 122 |
| e. カンジダ血症の management bundle | |
| 139 | |
| 2. 侵襲性カンジダ症疑い例に対するエンピリック治療 | |
| a. 好中球減少患者 | |
| Clinical question 14 (systematic review & meta-analysis): 発熱性好中球減少患者においてカンジダ症も含めた侵襲性真菌感染を疑う場合に、キャンディン系薬は第一選択となるか？ | 140 |
| b. 非好中球減少患者 | |
| Clinical question 15: 非好中球減少患者で侵襲性カンジダ症を疑う場合に、キャンディン系薬は第一選択となるか？ | 161 |
| c. 抗真菌薬エンピリック治療の management bundle | |
| 174 | |
| 3. 各種病態における侵襲性カンジダ症に対する治療 | |
| a. Clinical question 16: 固形臓器移植患者における侵襲性カンジダ症に対する治療は？ | 175 |
| b. Clinical question 17: 原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症に対する治療は？ | 178 |
| c. Clinical question 18: 重度熱傷患者における侵襲性カンジダ症に対する治療は？ | 184 |
| d. Clinical question 19: 新生児における侵襲性カンジダ症に対する治療は？ | 194 |
| 4. 稀な侵襲性カンジダ症に対する治療 | |
| a. Clinical question 20: 慢性播種性カンジダ症（肝、脾）に対する治療は？ | 206 |
| b. Clinical question 21: カンジダ性骨関節感染症に対する治療は？ | 217 |
| c. Clinical question 22: カンジダ性心内膜炎に対する治療は？ | 228 |

| | |
|--|-----|
| d. Clinical question 23: カンジダ属による中枢神経系感染症治療は？ | 239 |
| e. Clinical question 24: カンジダ属による植え込み型心デバイス、 人工血管感染に対する治療は？ | 248 |

5. 皮膚以外の表在性真菌感染症

| | |
|--|-----|
| a. Clinical question 25: 口腔（咽頭）カンジダ症において抗真菌薬の 局所投与は有用か？ | 256 |
| b. Clinical question 26: 食道カンジダ症の治療は？ | 272 |
| c. Clinical question 27: 外陰・陰カンジダ症の治療法として抗真菌薬の 全身投与（経口）は推奨されるか？ | 277 |

VI. 診断、検査

| | |
|--|-----|
| a. Clinical question 28: エンピリック治療における抗真菌治療開始基準 としてβ-D-グルカン是有用か？ | 287 |
| b. Clinical question 29: 疑診例に対するカンジダ遺伝子検査の有用性は？ | 298 |
| c. Clinical question 30: カンジダ属の菌種同定と薬剤感受性検査は必要か？ | 309 |
| d. Clinical question 31: 侵襲性カンジダ症疑い例に対するリスクスコア 評価はエンピリック治療開始基準として有用か？ | 321 |
| e. Clinical question 32: カンジダ血症例での追加血液培養検査は有用か？ | 331 |
| f. Clinical question 33: 好中球減少時のカンジダ血症の際、眼底検査は いつ行うべきか？ | 336 |

VII. 診断、治療を行う上で留意する事項

| | |
|--|-----|
| a. Clinical question 34: ICU入室患者における侵襲性カンジダ症の診断に リスク評価は有用か？ | 338 |
| b. Clinical question 35: 喀痰からカンジダ属が検出された場合の対応は？ | 343 |
| c. Clinical question 36: 腹腔内採取液からカンジダ属が検出された症例 における抗真菌治療の適応 | 349 |
| d. Clinical question 37: 尿からカンジダ属が検出された場合の対応は？ | 363 |

VIII. 非好中球減少患者に対する抗真菌予防投与

| | |
|---|-----|
| a. Clinical question 38: ICU患者における抗真菌薬予防投与は有用か？ | 373 |
| b. Clinical question 39: 固形臓器移植患者における抗真菌薬予防投与は有用か？ | 376 |
| c. Clinical question 40: 原発性免疫不全症における抗真菌薬予防投与は有用か？ | 381 |
| d. Clinical question 41: 低出生体重児や早産児において、 抗真菌薬予防投与は有用か？ | 386 |

IX. 抗真菌薬

| | |
|----------------------------|-----|
| 1. キャンディン系薬 | 395 |
| 2. アゾール系薬 | 402 |
| 3. アムホテリシン B リポソーム製剤 | 409 |
| 4. フルシトシン | 418 |

緒言

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

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

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

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

「侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン」

委員長

竹末 芳生

ガイドラインの作成方法

1. 目的

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

2. 対象

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

3. 基本方針

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

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

4. 留意事項

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

5. 検索方法

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

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

6. 推奨の定義 (区分/等級)

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

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

7. 利益相反 (COI)

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

8. 改訂

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

文献

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

I. カンジダ属における真菌学

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の一つであり、日本医真菌学会創立の母体が、1955年に結成された文部省科学研究費による「カンジダ症総合研究班」であったことから本属真菌感染症の重要性が示されている。カンジダ症の病態・病型は比較的類型化されていることから、現状では一つの疾患名を構成している。しかし、その原因菌種は系統的にも多様である上、従来病原性が知られていなかった菌種による感染例が報告され続けており、新種として記載される病原菌種も増加している。とりわけ、そのような新興カンジダには抗真菌薬耐性傾向を示すものが多いことも問題となっている。かかる状況を踏まえ、カンジダの菌学を総論的に外観したい。

II. カンジダ属とは何か

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、現在までに約 800 種が記載されている^{2,3)}。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。今日も臨床分離の酵母を「酵母様真菌」と呼ぶのはこれに由来するものと考えられる。

III. カンジダの分類と学名

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⁴⁾、推定種数は 150 万⁵⁾ 以上に及ぶ。近年の分子系統解析から、(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^{6, 7)}。

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)} (図 1) 酵母である。

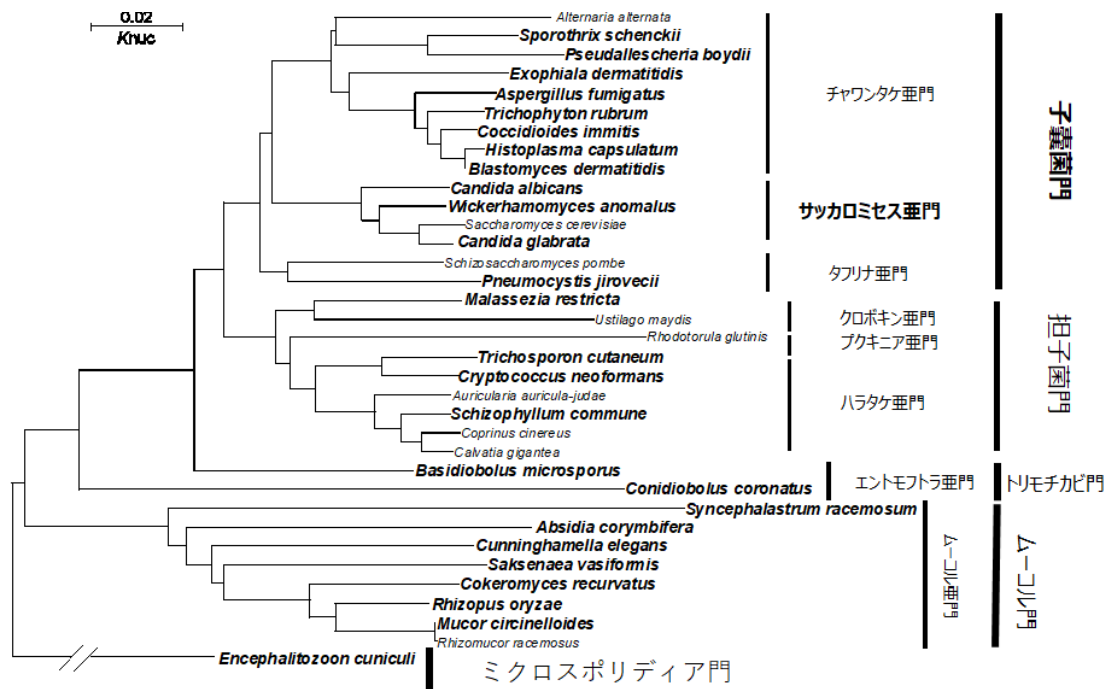


図1 SSUrDNA塩基配列に基づいた医学的に重要な真菌の分子系統

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) がチャワソ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。

より詳細にサッカロマイセス亜門の分子系統を図 2 に示した。先述の通り、*Candida* 属は種々の酵母の「寄せ集め」的な分類群であって、今日の分子系統解析によれば一つの「カンジダ属」の中に、より上位の分類群となる「科」レベルで異なるいくつもの分類群が混在していることがわかる。この状況は科学的に正しくないことが明らかである。表 1 に主要病原カンジダを中心としたサッカロマイセス目の分類と学名³⁾を列挙した。再分類によってカンジダ属に残るのはデバリオマイセス科の一部に限られ、その他の従来カンジダ属として扱われていた菌種の正名⁹⁾は変更されつつあるが、未だに完了していない。一方、再分類の結果カンジダ属ではなくなった菌についても、従来の学名使用が禁止されるわけではなく、実用的には使用することが可能である。しかし今後は、学会・論文発表の際に「正式な」学名の使用が求められる場合生じるものと考えられる。今後本学会を通じた情報の発信が期待される。

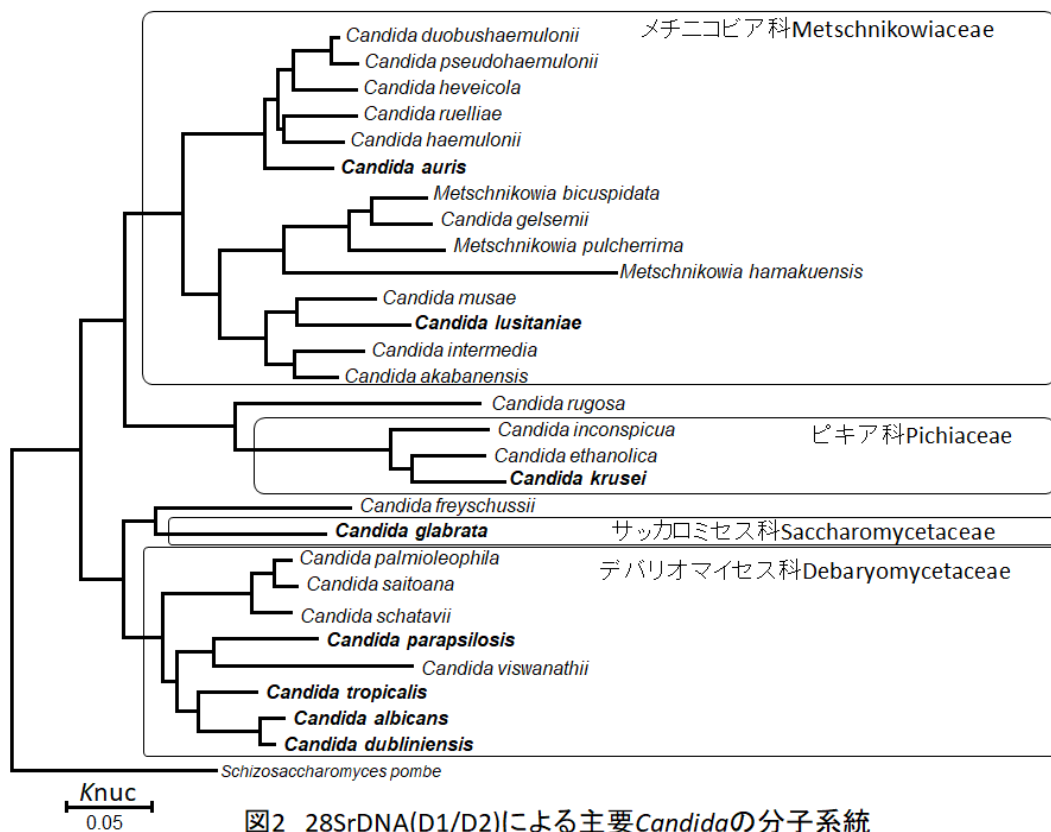


図2 28SrDNA(D1/D2)による主要*Candida*の分子系統

表1 サッカロマイセス目 主要病原真菌の分類と学名

表1 サッカロマイセス目 主要病原真菌の分類と学名

| 科 family | 種名 (正名 correct name) | 従来種名または異名 |
|---------------------------------|----------------------------------|---|
| デバリオマイセス科 Debaryomycetaceae | <i>Candida albicans</i> | 左に同じ |
| | <i>Candida dubliniensis</i> | 左に同じ |
| | <i>Candida tropicalis</i> | 左に同じ |
| | <i>Candida parapsilosis</i> | 左に同じ |
| | <i>Meyerozyma guilliermondii</i> | <i>Candida guilliermondii</i> , <i>Pichia guilliermondii</i> |
| サッカロマイセス科 Saccharomycetaceae | <i>Nakaseomyces glabrata</i> | <i>Candida glabrata</i> |
| | <i>Kluyveromyces marxianus</i> | <i>Candida kefir</i> |
| メチニコピア科 Metschnikowiaceae | <i>Clavispora lusitaniae</i> | <i>Candida lusitaniae</i> |
| | <i>Candida auris</i> | 左に同じ |
| ピキア科 Pichiaceae | <i>Pichia kudriavzevii</i> | <i>Candida krusei</i> , <i>Issatchenkia orientalis</i> |
| ファオマイセス科 Phaffomycetaceae | <i>Wickerhamomyces anomalus</i> | <i>Candida pelliculosa</i> , <i>Pichia anomala</i> , <i>Hansenula anomala</i> |
| ディボダスカス科 Dipodascaceae | <i>Geotrichum candidum</i> | 左に同じ |

従来使用されているカンジダとしての学名を太字で示した。

IV. 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°C 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 1 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°C で発育できる）に帰属することが示されている^{10, 11)}。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¹²⁾。ここで示された発育温度以外の病原因子については長らく二形性のみが知られていたが^{13, 14)}、近年 *C. albicans* の病原因子として *Candidalysin* が見出されその解析が報告されつつある¹⁵⁾。

V. 抗真菌薬耐性とその機序

特定の真菌が特定の抗真菌剤に対して低感受性を示す（自然耐性）例は、*C. krusei* (*P. kudriavzevii*) のフルコナゾール耐性¹⁶⁾ 等の例として知られており、逆に言えば、これらの菌種が同定できれば、感受性試験の結果を待たずして感受性の推定がある程度可能となる。抗真菌薬化学療法施行上、起因菌種の同定が重要であるゆえんである。

しかしそれとは別に、本来当該抗真菌薬に対して感受性が期待される菌種内に出現する耐性菌株が臨床的に問題となっている。アゾール系抗真菌薬に対する耐性機序としてはエルゴステロール生合成経路の標的酵素に関連した遺伝子（*ERG11*、*ERG3*）変異が主因であり、また、キャンディン系抗真菌薬に対する

耐性機序としては、細胞壁骨格を形成する 1,3-β-D- グルカン生合成酵素に関連する遺伝子 (FKS1、FKS2) 変異が主因であるが、これに加えて当該薬剤に対する排出ポンプ系に関する変異が示されている¹⁷⁾。薬剤排出に関与する遺伝子としては、MSF (major facilitator superfamily) トランスポーターに属する MDR1 (BENr) と、ABC (ATP-binding cassette) トランスポーターの PDR family に属する CDR1 および CDR2 の発現上昇が耐性に関与していることが示されている。ここで MSF トランスポーターは、細胞膜両側のプロトン勾配に依存して能動輸送を行い、ABC トランスポーターは ATP 加水分解のエネルギーを利用して能動輸送を行うものである。

次世代シーケンシング (NGS) によってアゾールおよびカンディン系抗真菌薬の MIC がブレイクポイントを超えた *C. albicans* や *C. glabrata* (*N. glabrata*) の臨床分離株臨床分離株を解析した研究^{17,18)} では、調べた結果、明確な耐性株の全てにおいて上記遺伝子変異が認められたが、一部は従来報告されていなかったものであった。また、カンディン耐性株はすべて FKS1 または FKS2 のホットスポット (カンディン系抗真菌薬の結合領域と考えられている) 領域に変異を有していた。一方、アゾール耐性 *C. glabrata* では ERG11 の突然変異は検出されなかったが、排出ポンプ CDR1/2 の過剰発現に関連する転写因子の変異を認めた。このように従来考えられた耐性の分子機序が詳細化されつつある。

一方、細胞内の酸性 pH を維持することで細胞内イオンの恒常性を維持するなど、複数の細胞プロセスに関与している、液胞型プロトン輸送 ATPase (V-ATPase) は真菌のヒト病原性との関連が知られているが、近年 *C. glabrata* において V-ATPase 阻害薬と抗真菌薬の相乗効果が認められた例¹⁹⁾ もある。すなわち、抗真菌薬感受性・耐性に係る機序は細胞機能全体の一表現型でもある点に留意が求められよう。

VI. 新たに問題となる病原カンジダ

新興病原カンジダは抗真菌薬耐性となる傾向が高い。これは、抗真菌薬の開発が既存の病原真菌を標的として行われている事と、真菌が示しうる高い多様性を前提にすれば驚くに当たらない。そのような新興真菌の最右翼は、我が国で見出され世界初のパンデミック真菌として報告されている *C. auris* が挙げられる。

C. auris (カンジダ・アウリス ; *auris* はラテン語で「耳」)は、2005年に国内外耳道炎症例から見出され²⁰⁾、2009年に新種記載²¹⁾された病原酵母である。本菌は高い環境生残性と抗真菌薬耐性傾向を示し、概ね2016年までに南極を除く地上全ての大陸において本菌によるアウトブレイクを生じた²²⁾。国内からは今日までに20株弱が分離されており、耐性傾向は示すものの外耳道炎または中耳炎原因菌に限られており、全身感染例は知られていない。今後インバウンドならびにメディカルツーリズム機会に海外からの汎世界流行株の流入に注意が必要である。また、今般のCOVID-19蔓延下に本菌のアウトブレイクが各国から方向されている^{23,24)}ことも併せて警戒したい。本菌の迅速確実な診断系・分離管理体制ならびに感染例発生時の対応整備が強く求められる。自然界における本菌のニッチは不明であるが、流行地においては広範囲の医療環境、並びに患者皮膚および粘膜上に広く生育している。国内では現在まで耳検体以外からは検出されていない。海外流行地において、本菌は院内環境下に療養している患者の皮膚・粘膜に定着した後、不詳の経路により高率(30%程度)に真菌血症の原因菌となる。英国では、腋窩体温計による伝播が報告された。国内外耳道炎症例の感染経路は不明である。体表部または血液の真菌培養にて検体が得られた場合は、可及的速やかにMALDI-TOF MSまたは分子生物学的方法にて同定を行なうこ

とが必要である²⁵⁾。従来の生化学的同定系は現状において無効である。本菌の国内在来株（東アジア株 *clade II*）以外の型（パンデミック株: 南アジア型 *clade I*、南アフリカ型 *clade III*、および南アメリカ型 *clade IV*）が検出された場合は、次亜塩素酸等を使用して医療環境の消毒を徹底する。感染者に対しては抗菌化学療法が必要だが、後述の通り抗真菌薬に対して低感受性を獲得しやすいことから抗真菌薬感受性測定結果に基づいて適切な抗真菌薬の選択を行うことが必要である。今日までの報告から、90%の本菌は FLCZ 耐性、50%程度は 2 系統以上耐性、また 4%程はいかなる抗真菌薬も効果がないことが知られている。

また、その他の新興カンジダとして近年インドから報告された *Candida blankii* もアゾール系抗真菌薬に耐性²⁶⁾ であり、アウトブレイク例²⁷⁾ が知られていることから注目したい。

VII. おわりに

医真菌としてのカンジダを、菌の分類学、病原性、抗真菌薬耐性の面から述べ、さらに今後警戒すべき新興カンジダについて併せて最新の知見を提供した。深在性カンジダ症をはじめとする日和見型真菌症は、医学・医療の高度化・複雑化に伴ってヒトが生じさせた感染症と言って良い。さらに今般の地球温暖化と国際的人的交流の普遍化は、さらに新たな病原真菌を医療の現場へと導いている様に見える。たゆまぬ臨床と研究の研鑽が求められよう。

文献

- 1) 立川清: 医語語源大辞典. 国書刊行会, 豊島区, 1976.
- 2) Lachance M-A, Boekhout T, Scorzetti G, Fell, JW, Kurtzman CP: *Candida* Boekhout. *In: Kurtzman CP, Fell JW, Boekhout T eds. The Yeasts, a Taxonomic Study. 5th ed.*

- Elsevier, Amsterdam, pp. 987-1278, 2011.
- 3) V. Robert, G. Stegehuis and J. Stalpers: The MycoBank engine and related databases. 2005. <https://www.mycobank.org/> (2021年1月15日接続)
 - 4) Kirk PM, Cannon PF, Minter DW, Stalpers JA eds: Ainsworth & Bisby's Dictionary of Fungi. 10th ed. CABI Europe, UK, 2008.
 - 5) Watson RT et al. (eds.) Global biodiversity assessment-summary for policy-makers. Cambridge University Press, 1995.
 - 6) Adl SM, Bass D, Lane CF, et al: Revisions to the classification, nomenclature, and diversity of eukaryotes. *J Eukaryot Microbiol* 66: 4-119, 2019.
 - 7) 槇村浩一: 医真菌100種. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2019.
 - 8) Wijayawardene NN, Hyde KD, Al-Ani LKT, et al: Outline of Fungi and fungus-like taxa. *Mycosphere* 11: 1060-1456, 2020.
 - 9) 日本植物分類学会・国際命名規約邦訳委員会編: 国際藻類・菌類・植物命名規約 (深圳規約 2018 日本語版). 北隆館, 東京, 2019.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, et al: *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: An emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 40: 1625-1634, 2005.
 - 13) Whiteway M, Bachewich C: Morphogenesis in *Candida albicans*. *Annu Rev Microbiol* 61: 529-553, 2007.
 - 14) Nickerson KW, Atkin AL, Hornby JM: Quorum sensing in dimorphic fungi: farnesol

- and beyond. *Appl Environ Microbiol* 72: 3805-3813, 2006.
- 15) König A, Hube B, Kasper L: The dual function of the fungal toxin candidalysin during *Candida albicans*-Macrophage interaction and virulence. *Toxins (Basel)* 12: 469, 2020.
 - 16) Gómez-Gaviria M, Mora-Montes HM: Current aspects in the biology, pathogeny, and treatment of *Candida krusei*, a neglected fungal pathogen. *Infect Drug Resist* 13: 1673-1689, 2020.
 - 17) Spettel K, Barousch W, Makristathis A, et al: Analysis of antifungal resistance genes in *Candida albicans* and *Candida glabrata* using next generation sequencing. *PLoS One* 14: e0210397, 2019.
 - 18) Al-Baqсами ZF, Ahmad S, Khan Z: Antifungal drug susceptibility, molecular basis of resistance to echinocandins and molecular epidemiology of fluconazole resistance among clinical *Candida glabrata* isolates in Kuwait. *Sci Rep* 10: 6238, 2020.
 - 19) Minematsu A, Miyazaki T, Shimamura S, et al: Vacuolar proton-translocating ATPase is required for antifungal resistance and virulence of *Candida glabrata*. *PLoS One* 14: 0210883, 2019.
 - 20) 山口英世、西山彌生、内田勝久、他: Japan Antifungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査(3): 2005 年度報告. *日臨微生物誌* 19: 128-141, 2009.
 - 21) Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H: *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 53: 41-44, 2009.
 - 22) Chow NA, Muñoz JF, Gade L, et al: Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses. *mBio* 11: e03364-

- 19, 2020.
- 23) Prestel C, Anderson E, Forsberg K, et al: *Candida auris* outbreak in a COVID-19 specialty care unit - florida, July-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70: 56-57, 2021.
- 24) Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, et al: Spread of carbapenem-resistant gram-negatives and *Candida auris* during the COVID-19 pandemic in critically ill patients: One step back in antimicrobial stewardship? Microorganisms 9: 95, 2021.
- 25) Yamamoto M, Alshahni MM, Tamura T, et al: Rapid detection of *Candida auris* based on Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP). J Clin Microbiol 56: e00591-18, 2018.
- 26) Al-Haqqaan A, Al-Sweih N, Ahmad S, et al: Azole-resistant *Candida blankii* as a newly recognized cause of bloodstream infection. New Microbes New Infect 26: 25-29, 2018.
- 27) Chowdhary A, Stielow JB, Upadhyaya G, Singh PK, Singh A, Meis JF: *Candida blankii*: an emerging yeast in an outbreak of fungaemia in neonates in Delhi, India. Clin Microbiol Infect 26: 648.e5-648.e8, 2020.

図表

図 1 SSUrDNA 塩基配列に基づいた医学的に重要な真菌 の分子系統

図 2 28SrDNA(D1/D2)による主要 *Candida* の分子系統

表 1 サッカロマイセス目 主要病原真菌の分類と学名

II. 侵襲性カンジダ症の疫学

カンジダ属は院内における重要な起因菌の一つであり、特に免疫不全患者において重篤な病態を呈しうる真菌感染症である。侵襲性カンジダ症は、カンジダ属による血流感染症（カンジダ血症）と、深部組織感染症（*deep-seated infection*：腹腔内膿瘍、腹膜炎、骨髄炎など）を総称した概念であり、特に前者の血流感染症を契機として、中枢神経系、眼、心臓、肝臓・脾臓、腎臓など様々な臓器に播種しうる^{1,2)}。侵襲性カンジダ症発症の危険因子としては、広域抗菌薬の使用、カンジダ属の定着、中心静脈カテーテル留置、消化器系手術、ステロイドおよびその他の免疫抑制薬の使用、長期の好中球減少、ICUへの長期滞在、移植片対宿主病などが挙げられ、細胞性免疫不全、好中球減少、皮膚・粘膜バリア障害といった免疫不全を有する患者が発症の高リスク群と考えられている³⁻⁶⁾。

カンジダ属は院内における血流感染症の原因菌として上位に位置し、米国の院内血流感染症のサーベイランスでは、原因菌の第4位として報告されている^{1,7,8)}。本邦の疫学研究としてまとまった報告は寡少であるが、厚生労働省院内感染症対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS）が報告している血液由来分離菌の内訳を参照すると、カンジダ属の原因菌種の中で最多を占める *Candida albicans* が第10位に位置し、年による差は多少あるが、毎年2%弱と報告される⁹⁾。他のカンジダ属との割合を考慮すると、カンジダ属全体で、血流感染症の原因菌の4~5%程度を占めると推定される。また、本邦における2003年~2014年の血流感染症を後方視的に解析した報告でも、真菌は血液培養陽性例の4.46%とされており、海外での報告と大きな差はないものと考えられる¹⁰⁾。

一方、日本病理剖検輯報データベースを基にした解析では、全剖検例の約5%に深在性真菌症が認められ、その30%前後をカンジダ属が占めると報告されている¹¹⁾。本報告

は剖検例を対象としたサーベイランスであるため、実臨床上の疫学とは異なる点もあると考えられるが、参照可能な本邦のサーベイランスのいずれにおいても、カンジダ属は血流感染症・深在性真菌症の原因菌種の上位に位置することは疑いなく、臨床上遭遇する頻度の高い侵襲性真菌症の一つと考えられる。

侵襲性カンジダ症の原因菌種の内訳を見ると、以前は *C. albicans* が原因菌種の大半を占めていたものの、2000年代後半より *non-albicans Candida* の割合が増加していることが疫学研究で報告されている。海外の報告ではあるが、SENTRY surveillance の解析を参照すると、1995年～2005年間のカンジダ血症を後方視的に解析した研究では、*C. albicans* が原因菌種の半数以上を占めていたが、それ以降は、いずれの疫学研究でも半数以上を *non-albicans Candida* が占めると報告されており、この傾向は直近まで変化していない¹²⁻¹⁷⁾。Non-*albicans Candida* の中では *C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei* といった菌種が分離菌の上位を占め、その中でも *C. glabrata* が最多であると報告されるが、*C. parapsilosis* や *C. tropicalis* の分離頻度が高い地域も存在し、*non-albicans Candida* の内訳は地域によって若干異なる^{1,15,17)}。

本邦のデータを見ると、先述の後方視的研究では、最多菌種は *C. albicans* で 39.5%、次いで *C. parapsilosis* (23.3%)、*C. glabrata* (13.2%)、*C. tropicalis* (7.1%)、*C. krusei* (3.2%) と報告され、これら5菌種で全体の9割弱を占めると報告される¹⁰⁾。また、JANIS のデータベースを基に評価すると、最多の原因菌種は *C. albicans* であり、その他 *C. parapsilosis*、*C. glabrata*、*C. tropicalis* などの分離頻度が次いで高いという傾向が認められ、海外からの報告と大差はない。しかしながら、JANIS のデータベースでは、菌種まで同定されずに報告されているもの（カンジダ属としての報告例）も多く存在するため、本邦の侵襲性カンジダ症の原因菌種の評価に当たっては、今後も大規模なサーベイランスが必要になると考えられる。

一方、血液悪性疾患や造血幹細胞移植患者といった血液内科領域におけるカンジダ属の分布は、上述のものと異なり、また、抗真菌薬投与下に発症するカンジダ血症 (breakthrough candidemia) も稀ならず経験される病態である。血液内科領域におけるカンジダ属原因菌種の分布は、予防的に使用される抗真菌薬の種類によって施設ごとに異なり、海外の報告でもまとまったものは少ないが、一般的に *C. albicans* の割合が少なく、*non-albicans Candida* がより多くの割合を占めると報告される¹⁸⁻²³⁾。また、breakthrough candidemia を含めた、血液内科領域におけるカンジダ属原因菌種分布に関する本邦の報告は寡少であり、データは単施設の後方視的研究に限られるが、*non-albicans Candida* が大半を占めると報告される^{24,25)}。

また、近年では *C. auris* による血流感染症が世界的に大きな問題となっている。本菌は2009年に楨村・山口らによって初めて耳漏より分離・報告された新種であり、本邦でのこれまでの分離例はいずれも非侵襲性の慢性中耳炎患者からに限定される^{26,27)}。一方、世界的には多数の血流感染症アウトブレイク例の報告があり、薬剤耐性率の高さと相まって高い致死率を呈すると報告されている²⁸⁻³⁰⁾。本邦において血流感染症での分離例は未だ報告されていないが、今後の動向を注視する必要がある。

文献

- 1) McCarty TP, Pappas PG: Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 30: 103-124, 2016. doi:10.1016/j.idc.2015.10.013
- 2) Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ: Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 4: 18026, 2018. doi:10.1038/nrdp.2018.26
- 3) Playford EG, Lipman J, Kabir M, et al: Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med* 35: 2141-2145, 2009. doi:10.1007/s00134-009-1619-9

- 4) Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al: Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 271-276, 2007. doi:10.1007/s10096-007-0270-z
- 5) Falcone M, Tiseo G, Tascini C, et al: Assessment of risk factors for candidemia in non-neutropenic patients hospitalized in Internal Medicine wards: A multicenter study. *Eur J Intern Med* 41: 33-38, 2017. doi:10.1016/j.ejim.2017.03.005
- 6) Hesstvedt L, Gaustad P, Müller F, et al: The impact of age on risk assessment, therapeutic practice and outcome in candidemia. *Infect Dis (Lond)* 51: 425-434, 2019. doi:10.1080/23744235.2019.1595709
- 7) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39: 309-317, 2004. doi:10.1086/421946
- 8) Kullberg BJ, Arendrup MC: Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 373: 1445-1456, 2015. doi:10.1056/NEJMra1315399
- 9) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス ホームページ: <https://janis.mhlw.go.jp>
- 10) Kakeya H, Yamada K, Kaneko Y, et al: National trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia in Japan from 2003 to 2014: A report by the Epidemiological Investigation Committee for Human Mycoses in Japan. *Med Mycol J* 59: E19-E22, 2018. doi:10.3314/mmj.17-00014
- 11) Suzuki Y, Togano T, Ohto H, Kume H: Visceral mycoses in autopsied cases in Japan from 1989 to 2013: Incidence of cases with mucormycetes is increasing. *Med Mycol J* 59: E53-E62, 2018. doi:10.3314/mmj.18-00003
- 12) Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al: International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole,

ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 39: 3254-3259, 2001. doi:10.1128/jcm.39.9.3254-3259.2001

- 13) Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN: Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 68: 278-283, 2010. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.06.015
- 14) Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M: *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents*. 38: 65-69, 2011. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.02.016
- 15) Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M: *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 561-566, 2011. doi:10.1128/AAC.01079-10
- 16) Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, Jones RN, Castanheira M: Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J Clin Microbiol* 51: 2571-2581, 2013. doi:10.1128/JCM.00308-13
- 17) Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN: Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: Results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 6(Suppl 1): S79-S94, 2019. doi:10.1093/ofid/ofy358

- 18) Pagano L, Antinori A, Ammassari A, et al: Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 63: 77-85, 1999. doi:10.1111/j.1600-0609.1999.tb01120.x
- 19) Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al: Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 48: 265-273, 2009. doi:10.1086/595846
- 20) Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med* 43: 652-662, 2017. doi:10.1007/s00134-017-4743-y
- 21) Criscuolo M, Marchesi F, Candoni A, et al: Fungaemia in haematological malignancies: SEIFEM-2015 survey. *Eur J Clin Invest* 49: e13083, 2019. doi:10.1111/eci.13083
- 22) Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I: The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 112: 2493-2499, 2008. doi:10.1002/cncr.23466
- 23) Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al: Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 48: 1695-1703, 2009. doi:10.1086/599039
- 24) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, et al: Micafungin breakthrough fungemia in patients with hematological disorders. *Antimicrob Agents Chemother* 62: e02183-17, 2018. doi:10.1128/AAC.02183-17
- 25) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, et al: Clinical and microbiological characteristics of breakthrough candidemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in a Japanese Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 61: e01791-16, 2017.

doi:10.1128/AAC.01791-16

- 26) Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H: *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 53: 41-44, 2009. doi:10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x
- 27) Sekizuka T, Iguchi S, Umeyama T, et al: Clade II *Candida auris* possess genomic structural variations related to an ancestral strain. *PLoS One* 14: e0223433, 2019. doi:10.1371/journal.pone.0223433
- 28) Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP: *Candida auris*-associated candidemia, South Africa. *Emerg Infect Dis* 20: 1250-1251, 2014. doi:10.3201/eid2007.131765
- 29) Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al: Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 64: 134-140, 2017. doi:10.1093/cid/ciw691
- 30) Lee WG, Shin JH, Uh Y, et al: First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol* 49: 3139-3142, 2011. doi:10.1128/JCM.00319-11

III. 本ガイドラインのために行った多施設共同研究

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

カンジダ血症の主要な合併症として眼病変があげられる。発症頻度は 15～26.5%¹⁻⁴とされており、ガイドラインなどではカンジダ血症患者全例に対し、眼科的精査を推奨している⁵⁻⁷。一方、比較的最近において、2.9%～9.7%⁸⁻¹²と低い眼病変発症率の報告もあり、カンジダ血症患者におけるルーチンの早期眼科的検査の必要性に疑問が投げかけられている。

カンジダ性眼病変は、脈絡膜網膜炎にとどまる場合と、硝子体へ広がった眼内炎とに分類される^{5,6}。また黄斑近傍の病変は視力障害を来す恐れもある。これらの進行性眼病変では、抗真菌薬の選択並びに、硝子体内注射や硝子体切除などの侵襲的な治療の適応を決定する上で早期診断は必須となってくる⁵。

Clinical question「カンジダ血症患者でルーチンの眼科的検査が必要か？」に答えるべく、AMED「侵襲性酵母感染症の病原性解明と疫学・診断法・制御法の研究（宮崎班）」の事業として、多施設共同研究を行い、カンジダ血症における眼病変発症頻度、進行性病変の占める割合などについて報告したので¹³、その内容について解説する。

サマリー

1. 全国 15 施設で、カンジダ血症 1089 例のうち眼科的精査を行った 781 例を対象とした。
2. 血液培養採取から初回眼科的精査までの期間は 5.0±3.9 日であり、早期に診断が行われていた。
3. 眼病変の発症頻度は possible diagnosis も含めて 152/781 例 (19.5%)であった。

4. 硝子体浸潤や黄斑病変などの進行性病変は 43.0 %と高率に認められた。
5. 視覚症状は、聴取可能な意識のある 120 例中 37 例(30.8%)で認められた。黄斑病変を有さない脈絡膜網膜炎症例では 4.8%と低率であったが、黄斑病変を有する脈絡膜網膜炎症例では 46.2%、硝子体浸潤症例では 67.7%と高率に視覚症状を有していた。しかしこのような進行性病変でも逆に言えば、前者では半数、後者では 1/3 の症例で視覚症状を呈していなかった。
6. 以上より、カンジダ血症の約 2 割で眼病変が診断され、早期検査が行われたにも関わらず進行性病変が半数近くを占めていた。また視覚症状を呈さない症例も多く存在したことから、カンジダ血症例ではルーチンの眼科的精査を行い、適切な抗真菌薬への変更や硝子体内注射の適応を検討する (III-A)。
7. その他
 - a. 眼病変を有した症例におけるカンジダ血症原因菌は *Candida albicans* が 77.9%と高率であった。
 - b. 初回眼科的精査で診断された症例は 133 例であり、初回所見を認めなかった症例の内約 4 割で follow-up の眼科的精査が行われ、19 例が新たに診断された。このことから、初回眼所見が認められない場合でも再検査を考慮する(III-A)。
 - c. 硝子体内注射が行われた症例は 2 例のみであり、今後その適応について検討が必要である。

解説

研究対象期間は 2010 年 1 月～2016 年 12 月であり、参加 15 施設は、兵庫医科大学、愛知医科大学、関西労災病院、京都大学、近畿大学、兵庫県立西宮病院、鹿児島大学、神戸大学、西宮市立中央病院、大阪医科大学、大阪市立大学、長崎

大学、奈良県立医科大学、兵庫県立尼崎総合医療センター、宝塚市立病院であった。兵庫医科大学倫理審査委員会で承認（受付番号 2599 号）後、各大学も倫理審査委員会で承認された臨床研究である。

1. カンジダ血症 における真菌性眼病変の発生頻度

カンジダ血症 1089 例中 781 例で眼科的精査が行われ、152/781 例 (19.5%)で眼病変が診断された。初回眼科的精査で診断された症例は 133 例であり、初回所見を認めなかった残りの 648 例のうち、279 例で follow-up の眼科的精査が行われ、19 例が新たに診断された。Follow-up 検査が低率であり見逃しの可能性もあるが、カンジダ血症に対して抗真菌薬治療は行われているため、眼病変が悪化せず治癒したことも考えられる。

診断例は 3 グループに分類した。確定診断の **proven** は 組織診や硝子体液培養でカンジダが証明された場合とし、**probable** は眼内炎診断例(硝子体浸潤)、または脈絡網膜炎で非特異的眼病変の原因となる全身疾患 (DM, 高血圧など) 合併のない場合、**possible** は脈絡網膜に非特異的眼病変を呈する可能性のある全身疾患のある場合とした¹。

眼病変から微生物学的証明がなされた **proven** 例はなく、非特異的眼病変との鑑別診断の必要性の有無から分類した **probable** は 33.8%、**possible** は 66.2%、であった。そのため各施設における眼科医の診断精度の差も考慮し、カンジダ血症における発生頻度は 12.8–19.5%とした (図 1.)。実際、抗真菌薬治療による眼病変改善は **possible** で低率で (オッズ比 0.325, 95%信頼区間 0.141–0.887)、その中に非特異的眼病変症例も含まれていた可能性もある。

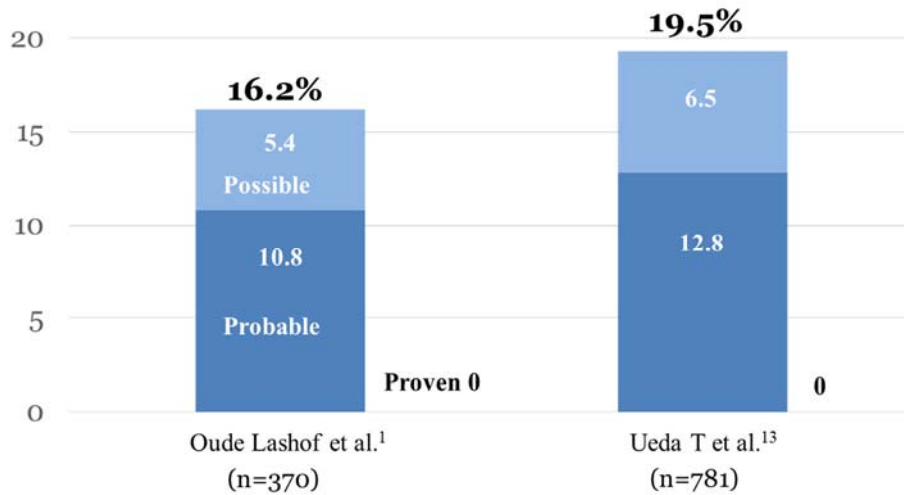


図 1. Large sample size の臨床研究におけるカンジダ血症での真菌性眼病変の発生頻度

2. 進行性病変の占める割合

152 例中 151 例で詳細な眼科的所見が得られた。硝子体浸潤は 32 例 (21.2%)、脈絡膜網膜に留まるが黄斑病変を認めた症例は 33 例で、併せて進行性病変は 43.0%と高率に認められた。

3. カンジダ性眼病変患者における視覚症状

意識レベル低下による症状聴取不能な 32 例を除く 120 例で検討し、37 例 (30.8%)で視覚症状が認められた。黄斑病変を有さない脈絡膜網膜炎では 4.8%に留まったが、硝子体浸潤では 67.7%、黄斑病変を有する脈絡膜網膜炎では 46.2%と高率であった。しかし、進行性眼病変患者でも前者では 1/3、後者では約半数で視覚症状を呈さないこと、さらに人工呼吸器管理など視覚症状の聴取不能患者も少なからず存在することを考慮すると、視覚症状のみで眼科的精査の適応を考慮することは、眼病変の見逃しの危険性があると推察された。

4. カンジダ性眼病変患者での抗真菌薬の選択 (図 2.)

カンジダ性眼病変患者での抗真菌薬の選択を図 2.に示す。アゾール系が 49.3%、liposomal amphotericin B (L-AMB)は 29.6%と高率であった。L-AMB 使用例では約半数で flucytosine (5 FC)が併用されていた。硝子体への移行性が不良なキャンデイン系薬は、カンジダ血症診断時には 120 例 (78.9%)に使用されていたが、眼病変診断後 fluconazole/voriconazole (58 例)、L-AMB (33 例) に変更された。変更されなかった理由としては、黄斑病変を有さない脈絡膜網膜病変 16 例、血液培養から *C. glabrata* 検出 5 例などであった。なお、最終的にアゾール系経口薬へ oral switch を実施した症例は 59/152 例 (38.8%)であった。全治療期間は脈絡膜網膜炎例 (黄斑病変なし 41.5±22.8 日、黄斑病変あり 50.6±33.4 日) と比較し、硝子体浸潤例では 62.6±37.7 日と長期治療を要した。

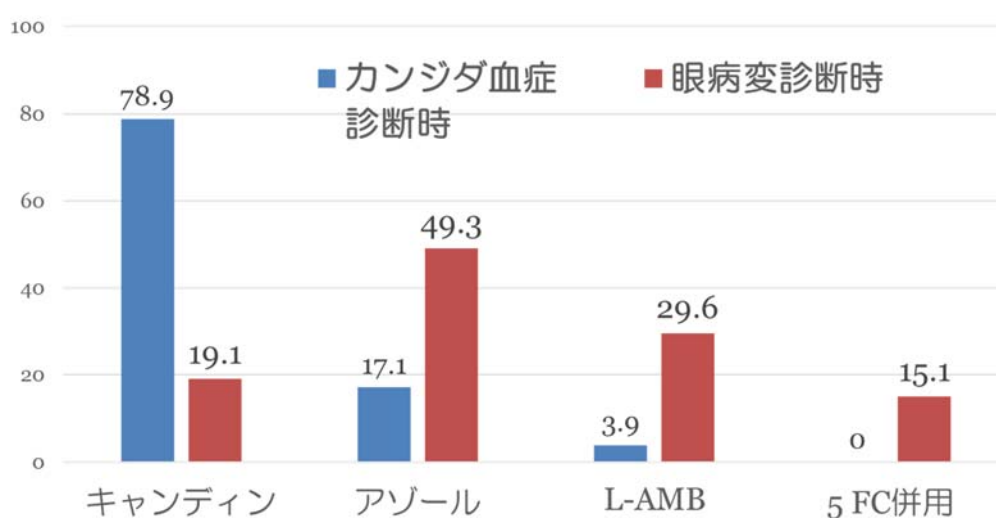


図 2.カンジダ性眼病変診断時における抗真菌薬の選択

5. 硝子体内注射 (アムホテリシン B、VRCZ)、硝子体手術

硝子体浸潤や黄斑病変症例に対し、米国感染症学会のガイドライン⁵では早期からの抗真菌薬硝子体内注射を推奨しているが、今回の検討では 2 例のみであ

った。しかし早期診断並びに適切な抗真菌薬への変更により硝子体切除を必要とした症例はなかった。一方、カンジダ血症が確認されず、視覚異常などで初めて真菌性眼内炎が診断された場合 (intravenous drug user など¹⁴)は、硝子体手術は稀ではなく、この点が先行するカンジダ血症診断例との差になる。

眼病変に対する治療開始後2週間以上の follow-up を行った 136 例中、眼病変の改善が得られた症例は 110 例 (80.1%)であり、硝子体浸潤例でも 24/29 例 (82.8%)と治療は長期化するものの良好な成績が得られた。硝子体内注射による合併症も考慮しながら、既に硝子体病変がかなり進んでいる症例や、抗真菌薬治療でも悪化傾向が認められる症例など¹⁵、眼科医を中心に antifungal stewardship チームと協議しその適応を検討する。

謝辞

本研究は 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)、平成 29 年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発研究事業「侵襲性酵母真菌感染症の病原性解明と疫学・診断法・制御法の研究 (研究代表者 国立感染症研究所 宮崎義継)」による事業である。

文献

- 1) Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. Clin Infect Dis. 2011; 53:262-8.
- 2) Nagao M, Saito T, Doi S, Hotta G, Yamamoto M, Matsumura Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of ocular candidiasis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 73:149-52.

- 3) Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye (Lond)*. 2000;14:30-4.
- 4) Rodríguez-Adrián LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, Miller JW, Garcia CA, Rex JH. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:187-202.
- 5) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-50.
- 6) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group: ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:19-37.
- 7) Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, et al; ACTIONs Project: Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70:587-93.
- 8) Blennow O, Tallstedt L, Hedquist B, Gårdlund B. Duration of treatment for candidemia and risk for late-onset ocular candidiasis. *Infection*. 2013;41:129-34.
- 9) Gluck S, Headdon WG, Tang D, Bastian IB, Goggin MJ, Deane AM. The incidence of ocular candidiasis and evaluation of routine ophthalmic examination in critically ill patients with candidaemia. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43:693-7.
- 10) Vena A, Muñoz P, Padilla B, Valerio M, Sanchez MI, Puig-Asensio M, et al; CANDIPOP Project, GEIH-GEMICOMED (SEIMC), and REIPI. Is routine

- ophthalmoscopy really necessary in candidemic patients? PLoS One. 2017;12:e0183485.
- 11) Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE Jr, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology*. 1994; 101:1302-9.
 - 12) Adam MK, Vahedi S, Nichols MM, Fintelmann RE, Keenan JD, Garg SJ, et al. Inpatient Ophthalmology Consultation for Fungemia: Prevalence of Ocular Involvement and Necessity of Funduscopy Screening. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160:1078-83
 - 13) Ueda T, Takesue Y, Tokimatsu I, et al.: The incidence of endophthalmitis or macular involvement and the necessity of a routine ophthalmic examination in patients with candidemia. *PLoS One* 2019;14:e0216956.
 - 14) Connell PP, O'Neill EC, Amirul Islam FM et al.: Endogenous endophthalmitis associated with intravenous drug abuse: seven-year experience at a tertiary referral center. *Retina* 2010; 30: 1721–1725
 - 15) Durand ML: Endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev*. 2013;19:597-613.

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

ポリコナゾール (VRCZ)治療において、CYP2C19 の遺伝子多型による poor metabolizer は血中濃度異常高値を呈することが報告されている¹。発現頻度はアジア人で高く²、日本で TDM を実施する根拠となっている。ここで、副作用と相関する VRCZ 血中濃度の報告³⁻⁷は多いが、TDM を活用した antifungal stewardship による副作用予防や副作用コントロールの効果に関する臨床研究は少ない。Clinical question「VRCZ 治療において、TDM による antifungal stewardship で副作用の予防やコントロールは可能か?」に答えるべく、AMED「侵襲性酵母感染症の病原性解明と疫学・診断法・制御法の研究（宮崎班）」の事業として、多施設共同研究を行い報告したので⁸、その概略をここで解説する。

サマリー

1. 全国 5 施設で、VRCZ 治療において TDM を実施した 401 例を対象とした。
2. 投与量の遵守率は、負荷投与 66%、維持投与 75 %であった
3. 肝硬変症例において維持投与は半量とすることが推奨されているが、3/13 例 (23.1%)でのみ実施されており、この点は改善が必要である。
4. クレアチニンクリアランス <30 mL/分の患者 26 例中 2 例で VRCZ 注射剤が使用されていた。腎機能低下患者では注射剤の添加剤であるスルホブチルエーテル β シクロデキストリン (SBECD)蓄積が生じる可能性があり、経口／経管投与を選択すべきであった。

5. VRCZ 注により SBECD 蓄積の可能性のある間欠的血液透析 (HD)患者 26 例中 1 例でのみ注射剤が使用されていた。一方、十分な SBECD クリアランスが期待できる持続的血液濾過透析 (CHDF)では 9 例中 5 例 (55.6%)と比較的高率に注射剤が使用されていた。
6. 適切なタイミングでの TDM 実施は 89%であった (中央値 6 日目)。
7. 適切な投与量、タイミングで TDM を行った症例のうち、目標域より低トラフ値を示した症例は少なかったが、高トラフ値は約 3 割の症例で認められたことから、poor metabolizer の存在が推察された
8. 用量を変更せず投与ルートを変更した症例において、経口投与では有意に低トラフ値を示し、bioavailability は 84%であった。このことより oral switch 時には再度 TDM によるトラフ濃度確認の必要性が示された
9. 初回 TDM 結果により、高トラフ値を呈した 108 例中 103 例 において何らかの対応が行われた (中止 32 例、減量 71 例)。しかし低トラフ値 44 例においては中止 4 例、増量 19 例と対応は 52%に留まり、TDM の活用に関し効果発現より副作用予防が主となっている傾向がみられた
10. 初回トラフ値が目標域から外れた症例のうち、VRCZ 治療継続した症例に対し用量調節を行い、その後のトラフ値は約 90%で目標域が達成された
11. TDM に基づく用量調節、中止などの antifungal stewardship により、肝障害発生は 6.0%と従来の報告と比較し低率に抑えることができた。
12. 一方、視覚症状 (発症頻度 9.5%) は治療開始早期 (中央値 4 日) に既に発症しており、TDM はその後に行われたため (中央値 6 日)、予防効果は期待できない。
13. 副作用発生時に測定したトラフ値は副作用と有意の相関を認め、カットオフ値は肝障害 3.5 µg/mL、視覚症状 4.2 µg/mL であった。

14. 肝障害例において 15/24 例 (62.5%)で VRCZ は中止されたが、視覚症状は VRCZ 治療継続にかかわらず改善または治癒することが報告されており、中止は 10/38 例 (26.3%)と有意に低率であった。
15. 副作用発症後も VRCZ 治療を継続した症例では、副作用発現時のトラフ値を参考に用量を調節することにより、90%以上で治療を完遂可能であった。ただし視覚症状は減量を行うことなく治療継続でも自然寛解が得られた。
16. VRCZ 使用例でのトラフ値に基づく治療中止/継続の判断や用量調節は、副作用予防並びに副作用発現後の治療継続に有用であり、TDM を用いた antifungal stewardship の効果が示された (III-A)。

解説

研究対象期間は 2015 年 4 月 1 日～2018 年 3 月 31 日であり、参加施設は、鹿児島大学、京都大学、東京女子医科大学、兵庫医科大学、長崎大学であった。兵庫医科大学倫理審査委員会で承認（受付番号 2996 号）後、各大学も倫理審査委員会で承認された臨床研究である。VRCZ 治療において感染症の専門家が直接治療、または antimicrobial stewardship チームが介入し、TDM を実施した症例を対象とし、TDM 結果による用量調節実施状況や副作用予防効果について検討した。なお予防投与例は除外した。

1. VRCZ における投与設計、投与経路

a. 遵守状況

適切な投与量は通常の推奨 1 回投与量⁹±0.5 mg/kg と定義し、負荷投与は 4.5–6.5 mg/kg 1 日 2 回、維持投与は 2.5–4.5 mg/kg 1 日 2 回とした。検討対象は 401 例で、投与量の遵守率は、負荷 65.8%、維持 75.1%であった。

b. 肝硬変患者

肝硬変症例における減量は 3/13 例 (23.1%)でのみ行われており、この点は改善が必要である。添付文章では Child Pugh 分類クラス A、B の肝硬変に相当する肝機能障害例に対しては、負荷投与は肝障害のない症例と同量とするが、維持投与は半量に減量することが勧められている。ただし Child Pugh C のような重度肝機能障害例での勧告は行われていない。近年このような減量によっても VRCZ の蓄積が報告されており、Wang ら¹⁰は、負荷投与は半量とし、維持投与は Child Pugh クラス A、B では 1/3、C では 1/4 に減量することを勧めている。

c. 腎機能障害患者

VRCZ は腎排泄型ではないため、経口投与であれば腎機能障害患者における用量調整の必要はない。しかし、注射剤では添加剤スルホブチルエーテル β - シクロデキストリン (SBECD) は腎排泄型であり、腎機能障害患者で蓄積が生じる可能性がある。SBECD 蓄積による毒性は不明であるものの、クレアチニンクリアランス <30 mL/分では原則禁忌とされている。今回の検討では <30 mL/分を呈した 26 例中 2 例で注射剤が使用されており、このような症例では経口投与または経管投与を選択すべきであった。

d. 腎代替療法患者

間欠的に行われる血液透析 (HD)では、VRCZ 注は 26 例中 1 例 (3.8%)でのみ使用されていたが、持続的血液濾過透析 (CHDF)では 9 例中 5 例 (55.6%)と比較的高率に使用されていた。HD による VRCZ の除去はわずかであるが、SBECD のクリアランスは 3 時間透析で 4.5 L/h と十分な除去効果が認められる¹⁵。しかし間欠的血液透析においては血液浄化を行っている時間帯でのみクリアランスされるため、VRCZ 反復投与を行った場合、腎機能正常者と比較し SBECD の濃度は増加する¹¹。しかし、HD 患者における SBECD 蓄積を考慮した VRCZ 減量

は、VRCZ 自身が腎や透析以外で主に消失するため薬効が損なわれてしまう。そのため HD においても常用量の経口投与が推奨されるが、経口投与が不能でかつ他の抗真菌薬の選択が難しい場合は、VRCZ 注による副作用を注意深く観察しながら投与を行うこともやむをえない⁹。しかし可能であれば HD でなく常用量で SBECD の蓄積のない CHDF を選択する¹²。

2. 初回 TDM による antifungal stewardship: VRCZ 中止並びに継続例での用量調節

TDM は定常状態になる治療開始 5 日目以降に行うことが推奨されているが^{9,13}、より早期に定常状態に達するとの報告^{14,15}もあり、また休日のため 1 日早く測定することも考慮し、適切な TDM のタイミングは 4-10 日として検討を行った。またトラフ値は、有効性の面から $\geq 1-2\mu\text{g/mL}$ 、安全性の面から $< 4-5\mu\text{g/mL}$ が推奨されており、目標域を広くとり $1-5\mu\text{g/mL}$ とした^{9,16}。

TDM は 88.5%において適切なタイミングで行われていた (中央値、治療 6 日目)。推奨投与量が使用され、推奨される時期に TDM が行われた症例において、トラフ目標域を達成した症例は 63.7%に留まった。 $< 1\mu\text{g/mL}$ の低値症例は 6.6%と少なかったが、 $\geq 5\mu\text{g/mL}$ と高濃度となった症例は 29.6%と高率に認められ、poor metabolizer の存在が推察された。

初回 TDM 結果により VRCZ 中止や用量調節が、高トラフ値例では 95.4% (中止 32 例、減量 71 例)、低トラフ値では 52.2%(中止 4 例、増量 19 例)に実施され、用量調節後の follow-up TDM は、減量した症例では 89.5%、増量した症例では 100%に行われ、87.3%の症例で目標トラフ値が達成された (表 1)。

表 1. 初回トラフ値に基づく用量調整とその後のトラフ値

| 投与量 | 用量調節後のトラフ値 (µg/mL) | | | 計 | 次回TDM 非実施 |
|--------------|--------------------|-------------|------------|------------|--------------|
| | <1 | 1-5 | ≥5 | | |
| 用量調節 (n=120) | 3 (2.7%) | 96 (87.3%) | 11 (10.0%) | 110 (100%) | 10 |
| 増量 (n=95) | 1 (1.2%) | 74 (87.0%) | 10 (11.8%) | 85 (100%) | 10 |
| 減量 (n=25) | 2 (8.0%) | 22 (88.0%) | 1 (4.0%) | 25 (100%) | 0 |
| 同量 (n=220) | 18 (11.6%) | 128 (82.6%) | 9 (5.8%) | 155 (100%) | 65 |

3. VRCZ における bioavailability

VRCZ は bioavailability が高く、経口投与も行われる¹。本研究では注射から経口、または経口から注射に用量を変更することなく、投与経路を変更した症例におけるトラフ濃度を比較した (図 2.)。1 例を除き経口で低値傾向を示し、注射投与では中央値 3.0µg/mL、経口投与では中央値 2.30µg/mL であり (P = 0.005)、bioavailability は 83.9%であった。Veringa ら¹⁷も同様な検討を行い、bioavailability は平均 83.0%であったとしている。注射と経口での濃度差はさらに大きいとの報告もあり¹⁸、oral switch した場合は再度 TDM での確認が必要であることが示された。

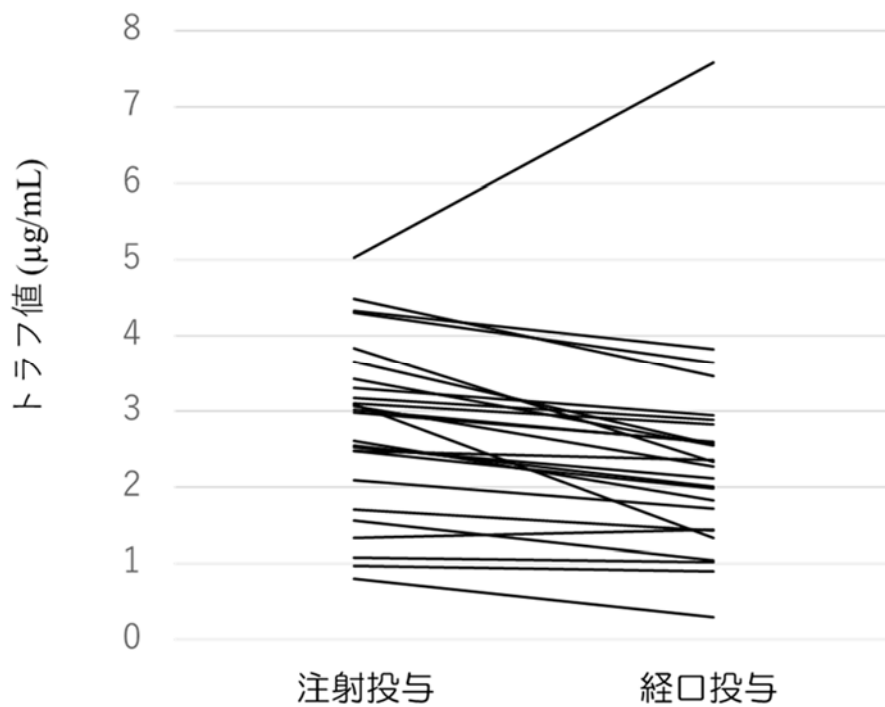


図 2. VRCZ における bioavailability

4. トラフ値と副作用の関係

副作用は肝障害 6.0%と、従来の報告の 16.9%–51%³⁻⁷ と比較し低率であった。視覚症状は 9.5%であり羞明が 1/3 を占めた(表 2)。

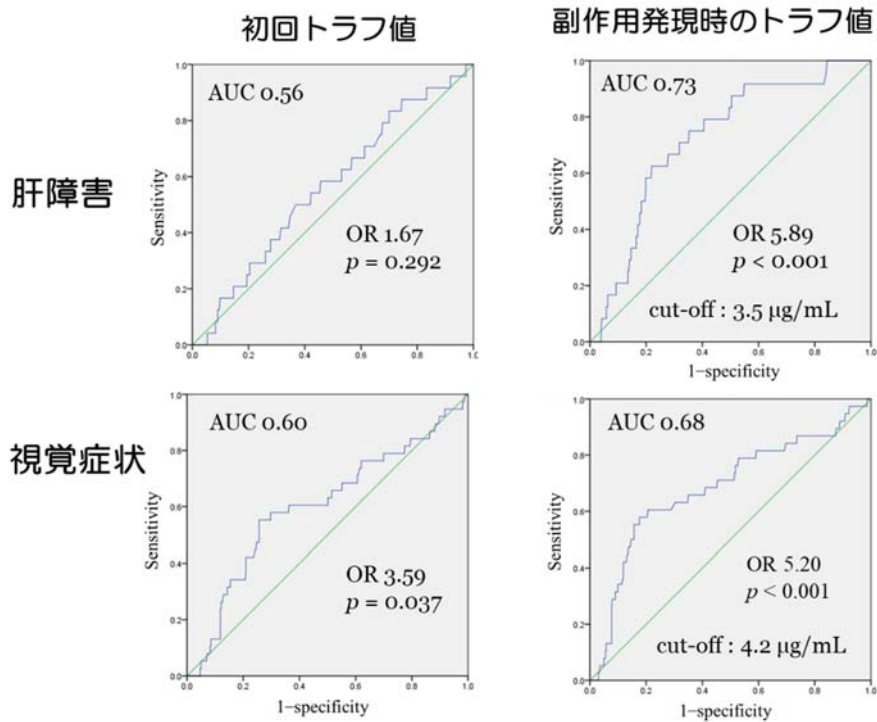
表 2. 視覚症状の詳細

| 症状 | 患者 (%) |
|-------|------------|
| 羞明 | 14 (36.8%) |
| 霧視 | 5 (13.2%) |
| 黄視 | 3 (7.9%) |
| 幻視 | 5 (13.2%) |
| 幻覚 | 2 (5.3%) |
| 色覚異常 | 3 (7.9%) |
| 視覚異常 | 3 (7.9%) |
| 視野異常 | 4 (10.5%) |
| ちかちか感 | 3 (7.9%) |

副作用発現を予測するトラフ値の Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を図 1 に示す。初回トラフ値においては肝障害発現では有意の相関はなく、視覚障害では予測能は低いものの有意の差が認められた。この違いに関し、肝障害の発症時期は、治療開始後 10 日（中央値）であり TDM 結果でトラフ高値であっても減量により肝障害は予防された。一方、視覚症状は治療開始 4 日後（中央値）と、TDM が行われた 6 日目（中央値）以前に既に発症していたため、用量調節による予防は不能で、初回におけるトラフ値と視覚症状にある程度の相関がみられたと推察した。

一方、副作用発現時におけるトラフ値は中等度の予測能を示し、カットオフは肝障害では $3.5\mu\text{g/mL}$ 、視覚症状では $4.2\mu\text{g/mL}$ であった。Systematic review において、カットオフ $\geq 4\mu\text{g/mL}$ 並びに $\geq 5\mu\text{g/mL}$ で肝障害との有意の相関が認められており¹⁹、抗菌薬 TDM ガイドライン⁹では $\geq 4-5\mu\text{g/mL}$ を肝障害リスクとした。しかし、アジア人では $\geq 3\mu\text{g/mL}$ との報告もあり²⁰、今回の結果も併せ、副作用予防を重視し日本人では $\geq 3-4\mu\text{g/mL}$ が減量の指標になると考えた。

図 1. 副作用発現を予測するトラフ値の Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線



肝障害例では 15/24 例 (62.5%) で 3 日以内に VRCZ は中止されたが、視覚症状例での中止は 10/38 例 (26.3%) と有意に低率であった。これは視覚症状や幻覚は治療継続にかかわらず多くの症例で改善または治癒することが報告されており²¹⁻²³、antifungal stewardship チームがこのことを考慮し継続を指示したことが推察される。

5. 副作用発現し、VRCZ が継続使用された症例に対する antifungal stewardship

VRCZ 投与が継続された症例の内、肝障害例では 8/9 例 (88.9%) で減量され、治療完遂された。一方、視覚症状例では減量実施は 11/28 例 (39.3%) に留まったにも関わらず 27/28 例で症状は改善した (オピオイド使用していた 1 例は改善せず)。

6. 結論

VRCZ 使用例でのトラフ値に基づく用量調節や治療中止/継続の判断は副作用予防並びに副作用発現後の治療継続に有用で、TDM を用いた antifungal stewardship による副作用対策の効果が示された (III-A)。ただし、肝障害、視覚症状において発生時期や自然寛解の可能性で対応や結果に相違がみられた。

謝辞

本研究は 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)、平成 29 年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発研究事業「侵襲性酵母真菌感染症の病原性解明と疫学・診断法・制御法の研究 (研究代表者 国立感染症研究所 宮崎義継)」による事業である。

文献

- 1) Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. Clin. Pharmacokinet. 2006; 45: 649–63.
- 2) Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, et al.: Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. Ther Drug Monit. 1998; 20: 243-7.
- 3) Saito T, Fujiuchi S, Tao Y, et al.: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: experience in Japan. Infection 2012; 40: 661–667.
- 4) Luong ML, Hosseini-Moghaddam SM, et al.: Risk factors for voriconazole hepatotoxicity at 12 weeks in lung transplant recipients. Am J Transplant 2012; 12: 1929–1935.

- 5) Xing Y, Yuanming Xing, Lu Chen, et al.: Meta-analysis of the safety of voriconazole in definitive, empirical, and prophylactic therapies for invasive fungal infections. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 798.
- 6) Racil Z, Winterova J, Kouba M, et al.: Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in haematological patients: real life multicentre experience. *Mycoses* 2012; 55: 483–492.
- 7) Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, et al.: Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34: 91-4.
- 8) Hamada Y, Ueda T, Miyazaki Y, et al.: Effects of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: A multicentre study conducted in Japan. *Mycoses*. 2020; 63:779-786
- 9) Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, et al: Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013; 19:381-92
- 10) Wang T, Yan M, Tang D, et al: Using Child-Pugh Class to Optimize Voriconazole Dosage Regimens and Improve Safety in Patients with Liver Cirrhosis: Insights from a Population Pharmacokinetic Model-based Analysis. *Pharmacotherapy*. 2020 Oct 16. Online ahead of print
- 11) Hafner V, Czock D, Burhenne J, et al: Pharmacokinetics of sulfobutylether-beta-cyclodextrin and voriconazole in patients with end-stage renal failure during treatment with two hemodialysis systems and hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun;54(6):2596-602
- 12) Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2015; 19:32

- 13) Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen MJ, Oliver SD. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56 Suppl 1(Suppl 1):10-6.
- 14) Karthaus M, Lehrnbecher T, Lipp HP, Kluge S, Buchheidt D. Therapeutic drug monitoring in the treatment of invasive aspergillosis with voriconazole in cancer patients--an evidence-based approach. *Ann Hematol.* 2015;94:547-56.
- 15) 花井雄貴、木村伊都紀、横尾卓也、他：抗心筋薬ポリコナゾールを安全に使用するための薬物動態パラメータの検討。 *医療薬学* 2013; 39:571-80
- 16) John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ: Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15:881-895
- 17) Veringa A, Geling S, Span LF, V, et al.: Bioavailability of voriconazole in hospitalised patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 49:243-246.
- 18) A. Pascual, C. Csajka, T. Buclin, *et al.*: Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012;55: 381-390
- 19) Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M: Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother.* 2012; 18:501-7
- 20) Jin H, Wang T, Falcione BA, et al: Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:1772-85
- 21) T. J. Walsh, P. Pappas, D. J. Winston 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: 225-34

- 22) Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 4793-9.
- 23) Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al.: Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 2546-53.

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

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

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

1. 安全性に関する systematic review, メタ解析

P (患者) : TDM 実施の成人患者

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

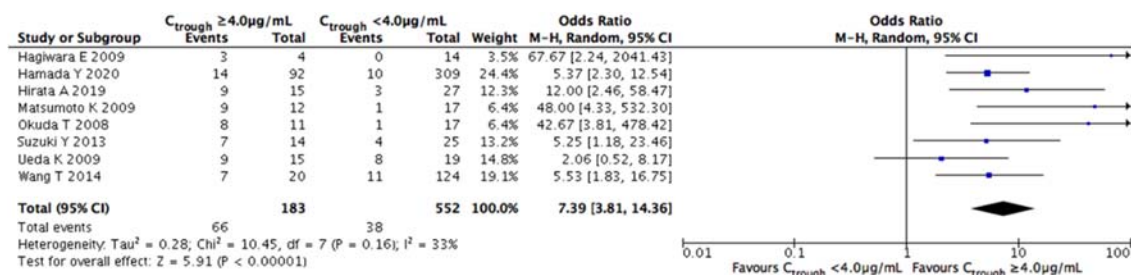
C (対照) : トラフ濃度 カットオフ (3, 4, 5, 6 $\mu\text{g/mL}$) 以上

O (アウトカム) : 肝障害発現率、神経障害 (視覚障害、幻覚)

a. 肝障害発現に関するメタ解析

いずれのカットオフ値でも有意の差を認めたが、トラフ濃度 4 $\mu\text{g/mL}$ で最も高いオッズ比が得られた (OR = 7.39 [95%信頼区間 3.81-14.36])。次いで 3 $\mu\text{g/mL}$ (OR = 5.66 [95%CI 3.21-9.99]), 5 $\mu\text{g/mL}$ (OR = 5.54 [95%CI 3.07-9.99])であり, 6 $\mu\text{g/mL}$ で最も低い OR であった。

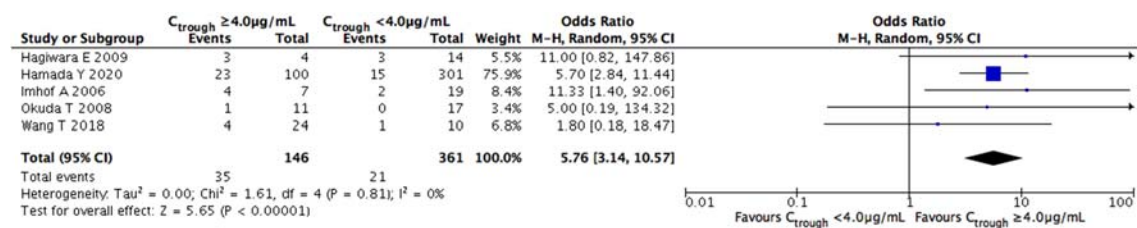
図 1. 肝障害に関する、トラフ濃度 4 $\mu\text{g/mL}$ をカットオフとした場合のメタ解析



b. 神経障害発現に関するメタ解析

カットオフ値をトラフ値 4 $\mu\text{g/mL}$ に設定した場合に、最も高いオッズ比が得られ (OR = 5.76 [95%CI 3.14–10.57]), 次いで 5 $\mu\text{g/mL}$ で OR = 5.02 [95%CI 1.30–19.34]であった。

図 2. 神経障害に関する、トラフ濃度 4 $\mu\text{g/mL}$ をカットオフとした場合のメタ解析



2. 治療成績に関する systematic review, メタ解析

P (患者) : TDM 実施の成人患者

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

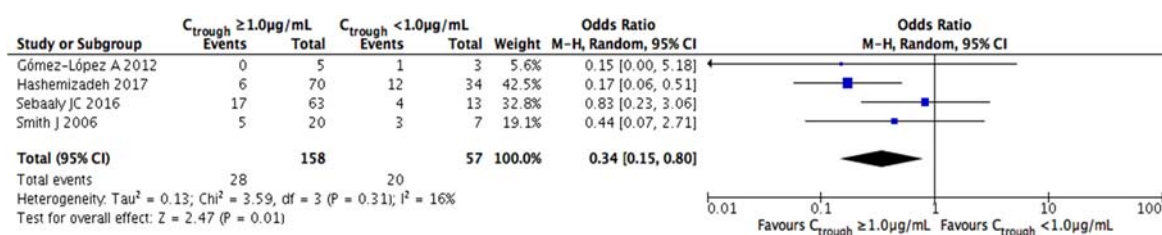
C (対照) : トラフ濃度 カットオフ (0.5, 1, 2 $\mu\text{g/mL}$) 未満

O (アウトカム) : 治療成功、死亡

a. 治療成功に関するメタ解析

トラフ値 0.5 $\mu\text{g/mL}$ と 1 $\mu\text{g/mL}$ でほぼ同等の OR が得られた (OR = 3.48 [95%CI 1.45–8.34] ; OR = 3.35 [95%CI 1.52–7.38])。しかし 2 $\mu\text{g/mL}$ では有意差を認めなかった (OR = 2.07 [95%CI 0.96–4.46])

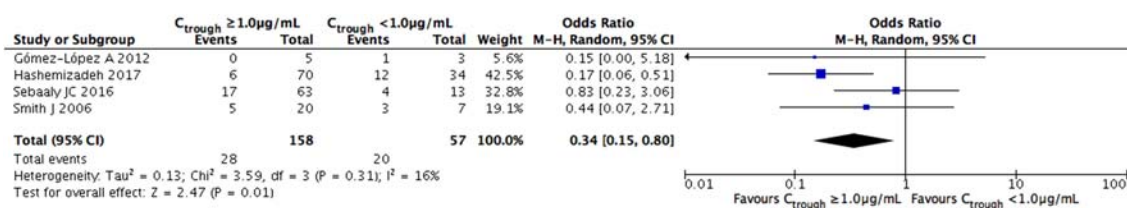
図 3 治療成功に関する、トラフ濃度 1 $\mu\text{g/mL}$ をカットオフとした場合のメタ解析



b. 死亡に関するメタ解析

今までのメタ解析では有意のカットオフ値は示されていないが、今回のメタ解析で初めて、トラフ濃度が $1\mu\text{g/mL}$ において $\text{OR} = 0.34$ [95%CI 0.15–0.80] と有意な全死亡率の低下を認めた。

図 4. 死亡に関する、トラフ濃度 $1\mu\text{g/mL}$ をカットオフとした場合のメタ解析



結語

肝障害、神経障害においてトラフ $\geq 4\mu\text{g/mL}$ がリスクとなった。トラフ濃度 $\geq 1\mu\text{g/mL}$ は、治療成功、死亡率改善の因子であり、 $1\text{--}4\mu\text{g/mL}$ をトラフ目標値に設定した (I)。

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

成人では VRCZ の目標トラフ値は、多くの検討がなされ、systematic review、meta-analysis において、治療成功では $\geq 1-2 \mu\text{g/mL}$ 、安全性からは $< 4-5 \mu\text{g/mL}$ （アジア人では $< 3 \mu\text{g/mL}$ ）が報告されている¹⁻⁵⁾。しかし、小児での systematic review、meta-analysis は最近まで行われていなかった。このたび、日本から Hanai ら⁶⁾が報告したので、その概要を紹介する。

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

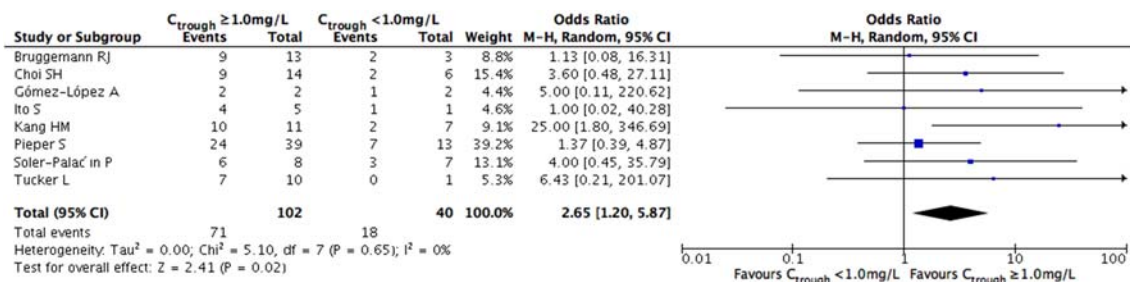


図. VRCZ における治療成功に関するトラフ濃度 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ と $< 1 \mu\text{g/mL}$ を示した症例でのメタ解析

文献

- 1) Xing Y, Yuanming Xing, Lu Chen, et al: Meta-analysis of the safety of voriconazole in definitive, empirical, and prophylactic therapies for invasive fungal infections. BMC Infect Dis 2017; 17: 798.
- 2) Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M: Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. J Infect Chemother 2012; 18: 501-7.
- 3) Jin H, Wang T, Falcione BA, et al: Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 1772-85.
- 4) Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, et al: Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2016; 71: 1786-99.
- 5) Rosanova MT, Bes D, Serrano Aguilar P, et al: Efficacy and safety of voriconazole in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. Infect Dis (Lond) 2018; 50: 489-94.

- 6) Hanai Y, Hamada Y, Kimura T, et al: Optimal trough concentration of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* 2020; 27: 151-60.

V. 治療

1. 侵襲性カンジダ症に対する治療

a. 非好中球減少患者

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

P: 非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症

I: キャンディン系薬

C: キャンディン系薬以外

O: 臨床効果、副作用

サマリー

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

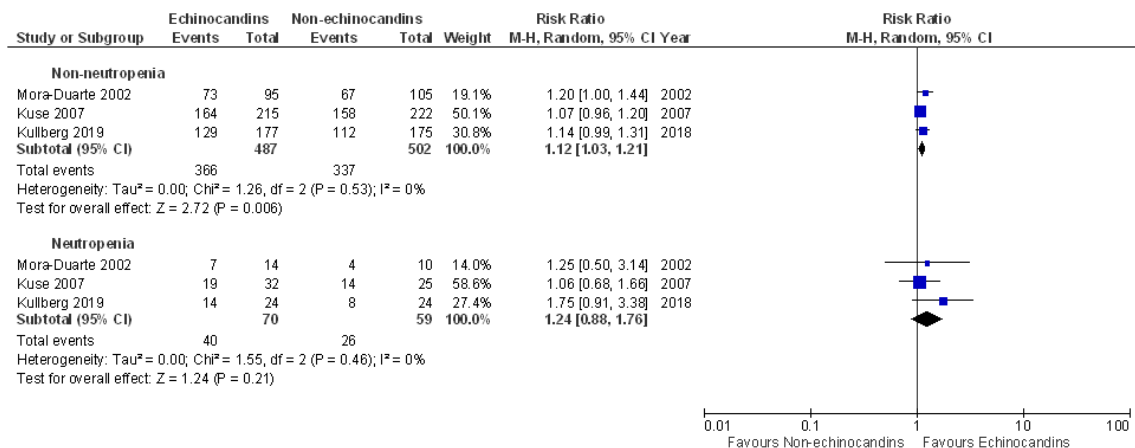


図 1. 非好中球減少患者並びに好中球減少患者における治療成功のメタ解析：
キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

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

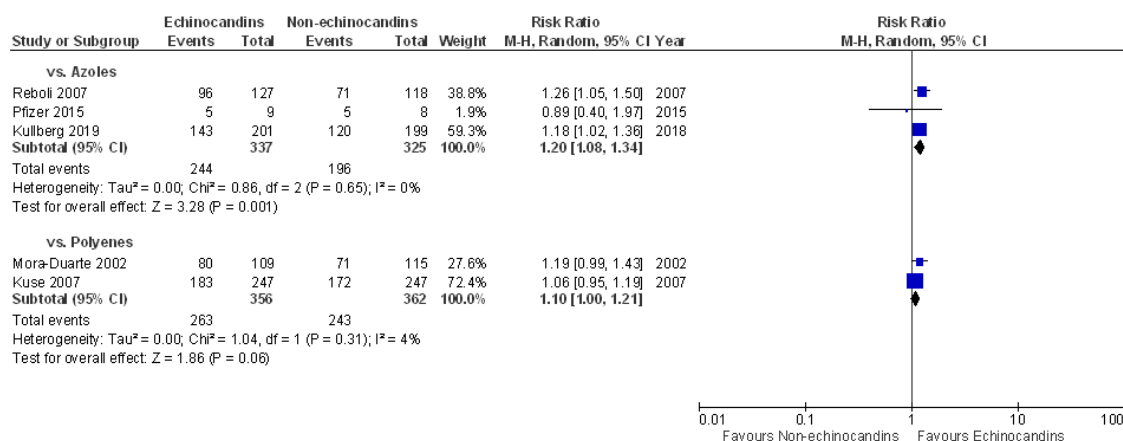


図 2. 治療成功のメタ解析：キャンディン系薬 vs. アゾール系薬またはポリエン系薬

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

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

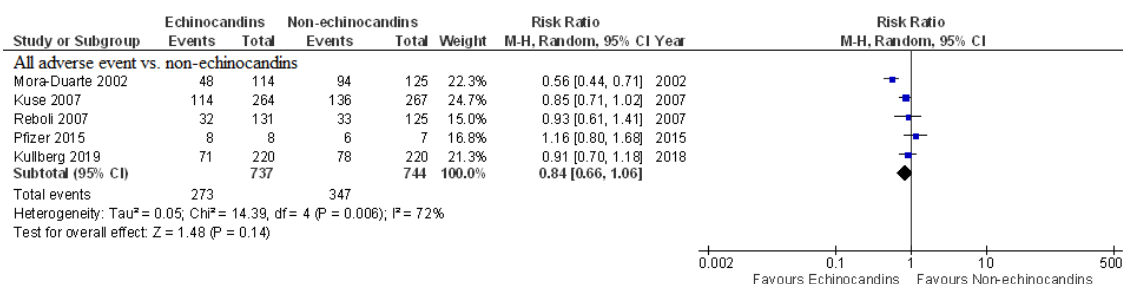


図 3. 副作用のメタ解析：キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

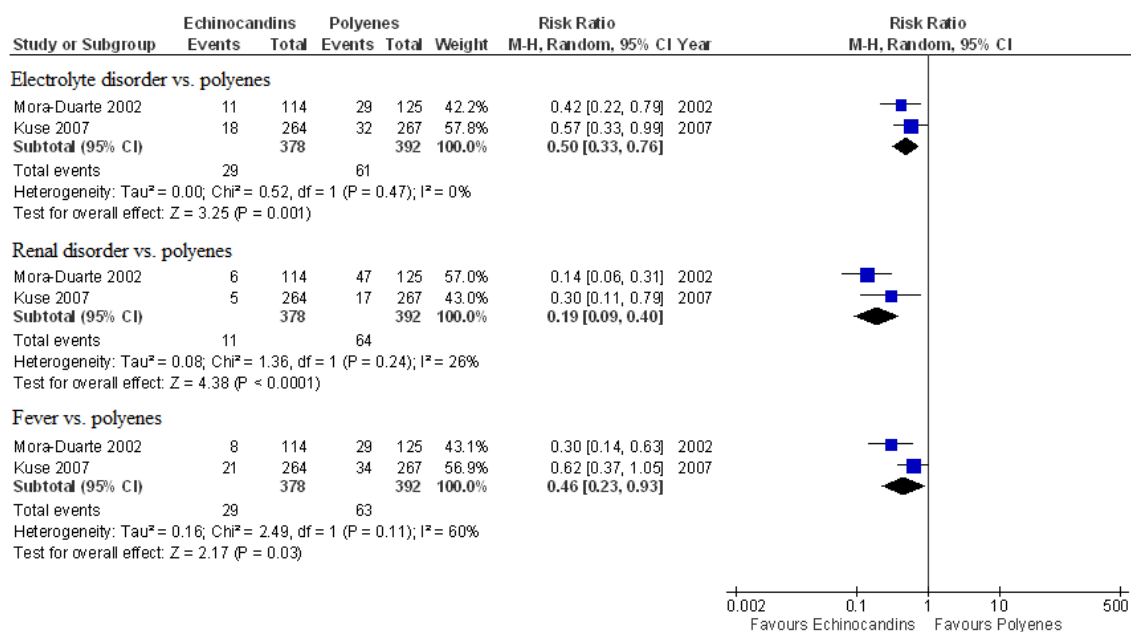


図 4. 副作用（電解質異常、腎障害、発熱）のメタ解析：キャンディン系薬 vs. ポリエン系薬

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

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

Limitation

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

解説

これまで国内外の侵襲性カンジダ症の治療に関するガイドラインは RCT や症例対照研究などに基づいて作成されてきた。本 CQ ではエビデンスレベルとして最も信頼性の高い RCT を用いたメタ解析を実施した。非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症に対するキャンディン系薬とその他の抗真菌薬の臨床効果および副作用発現について論文ならびに臨床試験を検索した結果、RCT 5 試験が抽出された¹⁾。5 試験の患者背景として、非好中球減少患者が 88.0-97.1%、カンジダ菌血症患者が 67.4-100%含まれた。そのため、非好中球減少患者と好中球減少患者を分けることが可能であった 3 試験²⁻⁴⁾をさらに抽出して、非好中球減少患者におけるキャンディン系薬とその他の抗真菌薬の治療成功率についてメタ解析を実施した (図 1)。

その結果、キャンディン系薬はその他の抗真菌薬と比べ有意に治療成功率が高かった (RR=1.12, 95% CI=1.03-1.21, $p=0.006$)。一方、好中球減少患者では有意な差はなかった (RR=1.24, 95% CI=0.88-1.76, $p=0.21$)¹⁾。次に、サブ解析として、対照となる各抗真菌薬のクラス別比較を行った。サブ解析では対照薬をアゾール系薬とポリエン系薬に 2 分したため、全体数から症例数が少なくなるエラーリスクを考慮し、好中球、非好中球減少双方の患者を合わせて、すなわち最初に抽出した RCT 5 試験を用いて検討を行った (図 2)。

キャンディン系薬はアゾール系薬と比べ治療成功率が有意に高く (RR=1.20, 95% CI=1.08-1.34, $p=0.001$)、ポリエン系薬とは有意な差はなかった (RR=1.10, 95% CI=1.00-1.21, $p=0.06$)¹⁾。

次に RCT 5 試験からカンジダ血症のみを抽出して解析を実施した。キャンディン系薬はその他の抗真菌薬と比べ治療成功率に有意な差はなかった (RR=1.10, 95% CI=0.98-1.23, $p=0.12$)。キャンディン系薬はアゾール系薬に対して治療成功率は有意に高く (RR=1.16, 95% CI=1.03-1.30, $p=0.01$)、ポリエン系薬に対しては有意な差はなかった (RR=1.05, 95% CI=0.90-1.22, $p=0.57$)。さらに、侵襲性カンジダ症に対する治療効果を菌種別に検討したところ、*Candida albicans* に関してはキャンディン系薬が 148 例、アゾール系薬が 145 例集まり^{4,5)}、キャンディン系薬はアゾール系薬と比べ治療成功率が有意に高いことが示された (RR=1.25, 95% CI=1.07-1.45, $p=0.005$)¹⁾。一方で、キャンディン系薬 (125 例) とポリエン系薬 (146 例)^{2,3)}の治療成功率に有意な差はなかった。その他の菌種 (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*) については例数が少なく抗真菌薬の組み合わせによる有意な差はなかった¹⁾。

次に、非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症に対するポリエン系薬とアゾール系薬の臨床効果および副作用発現を比較するために、新たに論文なら

びに臨床試験結果を検索し、抽出された RCT 3 試験を用いてメタ解析を実施した⁶⁾。3 試験共にポリエン系薬として Conventional amphotericin B (AMPH-B) が使用されていた⁷⁻⁹⁾。AMPH-B はアゾール系薬より治療成功率が有意に高かった (RR=0.90、95% CI=0.82-1.00、 $p=0.04$)⁶⁾。

有効性に関するメタ解析の結果より、非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症に対してキャンディン系薬はアゾール系薬より有意に治療成功率が高く、ポリエン系薬とは同等であることが明らかとなった。キャンディン系薬はカンジダ属に対して、*in vitro* ならびに *in vivo* で素早い殺菌効果を示し¹⁰⁻¹²⁾、フルコナゾールは静菌的な効果を示すため^{13,14)}、キャンディン系薬が濃度依存的¹⁵⁾に殺菌効果を発揮した可能性が考えられる。Kumar ら¹⁶⁾や Gafter-Gvili ら¹⁷⁾も、キャンディン系薬やポリエン系薬はカンジダ属に対して殺菌効果を示し、アゾール系薬は静菌効果を示すため、キャンディン系薬やポリエン系薬の方が治療成功率が高くなると考察している。Andes らは RCT の結果を集めて侵襲性カンジダ症の治療成功率に関する多変量解析を実施した¹⁸⁾。その結果、治療成功にはキャンディン系薬の使用 (OR=2.33、95% CI=1.27-4.35、 $p=0.01$)、中心静脈カテーテルの抜去 (OR=1.69、95% CI=1.23-2.33、 $p=0.001$)、APACHEIIスコア低値 (OR=0.94、95% CI=0.93-0.96、 $p=0.0001$) が示され、キャンディン系薬の使用が治療成功率を有意に改善することを報告した。Pieralli らはフルコナゾールによる初期治療が 90 日死亡率を有意に高率にすることを示した¹⁹⁾。また、初期治療以外でフルコナゾールは感受性がある場合にキャンディン系薬からの step down 療法で用いられていた¹⁹⁾。したがって、非好中球減少患者の侵襲性カンジダ症に対してキャンディン系薬やポリエン系薬はアゾール系薬よりも有用であることが示唆された。

次に、副作用発現に関しては非好中球減少患者のみに限定したメタ解析が出

来なかったため、非好中球減少患者が 88.0-97.1%含まれた RCT 5 試験を用いてメタ解析を実施した。図 3 に示すように、キャンディン系薬はその他の抗真菌薬と比べ、副作用発現率に有意な差はなかった (RR=0.84、95% CI=0.66-1.06、 $p=0.14$)¹⁾。サブ解析で、電解質異常の発現率はキャンディン系薬の方がその他の抗真菌薬と比べ有意に低かったが (RR=0.56、95% CI=0.37-0.85、 $p=0.006$)、胃腸障害、肝障害、腎障害、発熱では有意な差はなかった¹⁾。また、キャンディン系薬とアゾール系薬の比較では副作用発現率に有意な差はなかった (RR=0.97、95% CI=0.81-1.18、 $p=0.79$)。キャンディン系薬はポリエン系薬に比べ副作用発現全体において有意な差はなかったが (RR=0.69、95% CI=0.46-1.04、 $p=0.08$)、電解質異常 (RR=0.50、95% CI=0.33-0.76、 $p=0.001$)、腎障害 (RR=0.19、95% CI=0.09-0.40、 $p<0.0001$)、発熱 (RR=0.46、95% CI=0.23-0.93、 $p=0.03$) の発現率はキャンディン系薬で有意に低かった¹⁾。さらに、アゾール系薬と AMPH-B の副作用発現に関するメタ解析の結果、アゾール系薬は腎障害の発現率が有意に低かった (RR=0.26、95% CI=0.10-1.68、 $p=0.006$)⁶⁾。

安全性に関するメタ解析の結果より、キャンディン系薬はポリエン系薬より電解質異常、腎障害、発熱の発現率が有意に低く、アゾール系薬との副作用発現率に有意な差がないことが明らかとなった。さらに、アゾール系薬と AMPH-B の比較において、アゾール系薬は副作用発現率が有意に低いことが示された。Cochrane Library の報告において²⁰⁾、リポソーマルアムホテリシン B (L-AMB) は AMPH より急性腎障害の発現率が有意に低いことが示され (RR=0.49、95% CI=0.40-0.59)、その発現頻度は AMPH-B が 0.9-50% (平均：23.8%)、L-AMB が 0-30.4% (平均：9.9%) であった²⁰⁾。このように AMPH-B の副作用発現頻度は高く使用しないことが推奨される。L-AMB とミカファンギン (MCFG) の副作用発現の比較においては、MCFG の方が腎障害の発現率が有意に低いことが

示されている^{3,21)}。キャンディン系薬の MCFG (100 or 150 mg/day) と カスポファンギン (初日 70 mg/day、2 日目以降 50 mg/day) の RCT では、有効性・安全性は同等であったことが報告されている²²⁾。

以上より、非好中球減少患者における侵襲性カンジダ症では有効性および安全性の面からキャンディン系薬を推奨した。ポリエン系薬はキャンディン系薬と同等の臨床効果を示したが、副作用を考慮して使用すべきである。FLCZ、VRCZ、ITCZ などのアゾール系薬は臨床効果で他の抗真菌薬に劣るため、血行動態が安定しアゾール系薬前投与のない場合の代替薬、もしくは原因カンジダ菌種が感受性を示せば経口 step down 時の位置付けとした。

文献

- 1) Tashiro S, Osa S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, Taguchi K, Mayumi T, Miyazaki Y, Takesue Y, Matsumoto K. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother.* 2020; 26: 1164-1176.
- 2) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2020-9.
- 3) Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and

- invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369: 1519-1527.
- 4) Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, Sobel JD, Herbrecht R, Rahav G, Jaruratanasirikul S, Chetchotisakd P, Van Wijngaerden E, De Waele J, Lademacher C, Engelhardt M, Kovanda L, Croos-Dabrera R, Fredericks C, Thompson GR. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 1981-1989.
 - 5) Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2472-2482.
 - 6) Osa S, Tashiro S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, Taguchi K, Mayumi T, Miyazaki Y, Takesue Y, Matsumoto K. Azoles versus conventional amphotericin B for the treatment of candidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother*. 2020; 26: 1232-1236.
 - 7) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, 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: 1325-1330.
 - 8) Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, Salit I, Miller M, Williams K, Conly JM, Singer J, Ioannou S. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic

- patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16: 337-345.
- 9) Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schlamm HT, Oborska IT, Hilton F, Hodges MR. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005; 366: 1435-1442.
- 10) Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003; 362: 1142-1151.
- 11) Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Candelario M, Sein T, Bell A, Lyman CA, McMillian CL, Bacher J, Walsh TJ. Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43: 2148-2155.
- 12) Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam Micol*. 2003; 20: 121-136.
- 13) Lewis RE, Lund BC, Klepser ME, Ernst EJ, Pfaller MA. Assessment of antifungal activities of fluconazole and amphotericin B administered alone and in combination against *Candida albicans* by using a dynamic in vitro mycotic infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 1382-1386.
- 14) Klepser ME, Wolfe EJ, Jones RN, Nightingale CH, Pfaller MA. Antifungal pharmacodynamic characteristics of fluconazole and amphotericin B tested against *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41: 1392-1395.
- 15) Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Bohrmuller J, Marchillo K, Lepak A. In vivo

- comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 2497-2506.
- 16) Kumar A, Zarychanski R, Pisipati A, Kumar A, Kethireddy S, Bow EJ. Fungicidal versus fungistatic therapy of invasive *Candida* infection in non-neutropenic adults: a meta-analysis. *Mycology.* 2018; 9: 116-128.
 - 17) Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1011-1021.
 - 18) Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ; Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1110-1122.
 - 19) Pieralli F, Dentali F, Giusti M, Ciarambino T, Mazzone A, Concia E, Sanguinetti M, Nallino MG, Morana I, Santini C, Gussoni G, Zagarri E, Manfellotto D; FADOI—IFI Registry Group. Clinical characteristics, management and outcome of patients with invasive candidiasis hospitalized in Internal Medicine Units: findings from a registry by the Italian Scientific Society FADOI. *Infection.* 2020. doi: 10.1007/s15010-020-01535-z.
 - 20) Botero Aguirre J, Restrepo Hamid A. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (11): CD010481. doi: 10.1002/14651858.cd010481.pub2
 - 21) Dupont BF, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L, Stucker F, Yeldandi V. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B.

Crit Care. 2009; 13: R159.

- 22) Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 883-893.

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

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

I: キャンディン系薬

C: キャンディン系薬以外

O: 臨床効果

サマリー

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

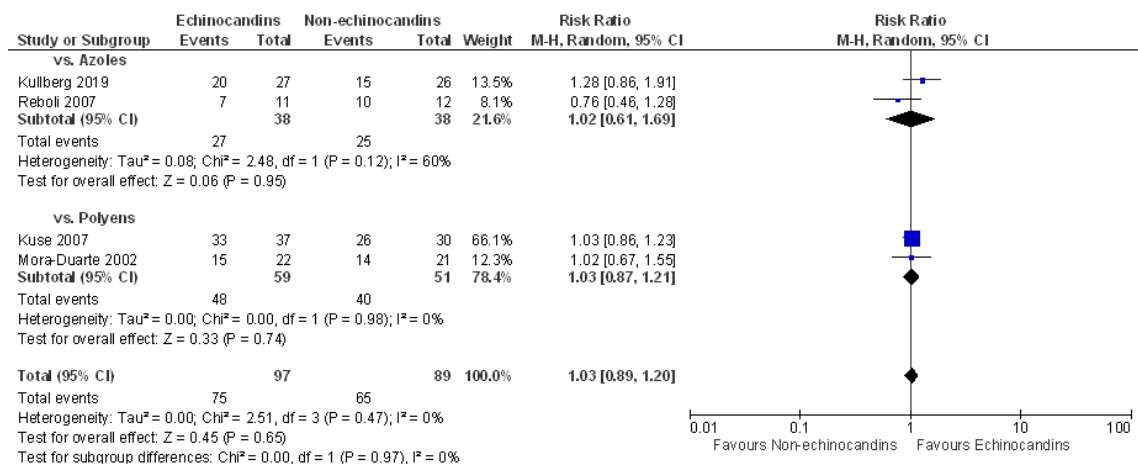


図 1. *C. parapsilosis* による侵襲性カンジダ症に対する臨床効果：キャンディン系薬 vs. アゾール系薬またはポリエン系薬

Limitation

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

解説

C. parapsilosis が原因の侵襲性カンジダ症に対する臨床効果では非好中球減少患者のみを対象とした RCT はなかったため、Kullberg ら¹⁾ (非好中球減少患者 88.0%含む) と Reboli ら²⁾ (非好中球減少患者 97.1%含む) の RCT を用いてメタ解析を実施した³⁾。キャンディン系薬が 97 例、その他の抗真菌薬が 89 例抽出され解析した結果、両群間で治療成功率に有意な差はなかった (RR=1.03、95% CI =0.89-1.20、 $p=0.97$)。キャンディン系薬 (38 例) とアゾール系薬 (38 例) 間においても (RR=1.02、95% CI=0.61-1.69、 $p=0.95$)、キャンディン系薬 (59 例) とポリエン系薬 (51 例) 間においても (RR=1.03、95% CI=0.87-1.21、 $p=0.74$) 有意な差はなかった。

キャンディン系薬は他のカンジダ属に比べ、*C. parapsilosis* に対して感受性が低い^{4,5)}、*C. parapsilosis* による血流感染症に対する治療失敗率はアゾール系薬で 32% (20/62)、キャンディン系薬で 35% (13/37) とほぼ同程度であったことが報告されている⁶⁾。同様に、*C. parapsilosis* によるカンジダ菌血症 (307 例) における 30 日死亡率はキャンディン系薬で 9.9%、フルコナゾールで 9.5%であり有意な差はなかった⁷⁾。また、*C. albicans*、*C. tropicalis* による侵襲性カンジダ症に対して anidulafungin はフルコナゾールと比べ有意に治療効果があったが、*C. parapsilosis* に対しては anidulafungin で治療成功率 64% (7/11)、フルコナゾールで 83% (10/12) とフルコナゾールで高い傾向にあった²⁾。*C. parapsilosis* による侵襲性カンジダ症に対する有効率は Isavuconazole で 58% (15/26)、ミカファン

ギンで 74% (20/27) でありミカファンギンで高い傾向にあった¹⁾。いずれの試験においても有意な差は報告されていない。

C. parapsilosis は *C. albicans* より病原性が弱いため⁸⁾、*C. parapsilosis* 以外のカンジダ属による侵襲性カンジダ症と比較して致死率、APACHEIIスコアともに有意に低いことが報告されている^{9,10)}。また、*C. parapsilosis* の出現は血管内デバイスの使用と関連し⁸⁾、バイオフィーム形成能が高いことが知られている¹¹⁻¹³⁾。したがって、*C. parapsilosis* による血流感染症では中心静脈カテーテルの抜去により治療失敗率は有意に改善されることが報告されている⁶⁾。このように *C. parapsilosis* の病原性、中心静脈カテーテルの早期抜去により、キャンディン系薬と他の抗真菌薬間で治療効果に有意な差が出なかった可能性が考えられる。

侵襲性カンジダ症における *C. parapsilosis* の持続陽性率はリポソーマルアムホテリシン B (L-AMB) で 10% (3/29)、ミカファンギンで 14% (5/35) であった報告¹⁴⁾、*C. parapsilosis* による侵襲性カンジダ症に対してカスポファンギンはアムホテリシン B デオキシコール酸塩より持続菌血症の症例数が多い報告¹⁵⁾、キャンディン系薬による侵襲性カンジダ症の治療において *C. parapsilosis* の持続陽性率は他のカンジダ属より高かった報告がある¹⁶⁾。すなわち、キャンディン系薬は *C. parapsilosis* 対しては他のカンジダ属と同等の殺菌効果を示していない可能性があり、キャンディン系薬の効果が不十分もしくは原因カンジダ菌種が *C. parapsilosis* と判明していれば L-AMB の適応を考える必要がある。今後、*C. parapsilosis* による侵襲性カンジダ症の治療薬選択に関してはさらなる検討が必要である。

文献

1) Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C,

- Sobel JD, Herbrecht R, Rahav G, Jaruratanasirikul S, Chetchotisakd P, Van Wijngaerden E, De Waele J, Lademacher C, Engelhardt M, Kovanda L, Croos-Dabrera R, Fredericks C, Thompson GR. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 1981-1989.
- 2) Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2472-2482.
 - 3) Tashiro S, Osa S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, Taguchi K, Mayumi T, Miyazaki Y, Takesue Y, Matsumoto K. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother*. 2020; 26: 1164-1176.
 - 4) Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 561-566.
 - 5) Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among Candida bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 396-399.
 - 6) Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, Montejo M, García-Rodríguez J, Pemán J, Ruiz Pérez de Pipaón M, Cuenca-Estrella M; CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC); REIPI. Initial use

- of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 1413-1421.
- 7) Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, Baddley J, Ostrosky-Zeichner L, Pappas P, Fisher BT. Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis*: a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 3536-3539.
 - 8) Tóth R, Nosek J, Mora-Montes HM, Gabaldon T, Bliss JM, Nosanchuk JD, Turner SA, Butler G, Vágvölgyi C, Gácsér A. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32: e00111-18.
 - 9) Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ; Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1110-1122.
 - 10) Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE; NIAID Mycoses Study Group. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 634-643.
 - 11) Vitális E, Nagy F, Tóth Z, Forgács L, Bozó A, Kardos G, Majoros L, Kovács R. *Candida* biofilm production is associated with higher mortality in patients with candidaemia. *Mycoses.* 2020; 63: 352-360.
 - 12) Tumbarello M, Fiori B, Trecarichi EM, Posteraro P, Losito AR, De Luca A,

- Sanguinetti M, Fadda G, Cauda R, Posteraro B. Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PLoS One*. 2012; 7: e33705.
- 13) Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. *Trends Microbiol*. 2011; 19: 241-7.
- 14) Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369: 1519-1527.
- 15) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 2020-9.
- 16) Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 883-93.

b. 好中球減少患者

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

サマリー

P: 好中球減少患者の侵襲性カンジダ症

I: キャンディン系薬

C: その他の治療

O: 治療失敗

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

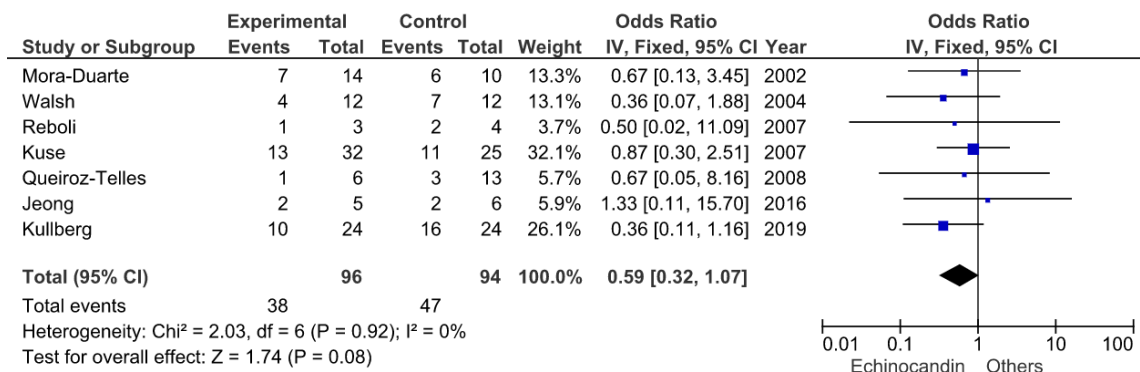


図. 好中球減少患者におけるカンジダ血症に対する治療失敗リスクのメタ解析

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

Limitation

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

解説

侵襲性カンジダ症患者において好中球減少は予後悪化の因子として知られる¹⁻³⁾。しかし、好中球減少患者における侵襲性カンジダ症のみを対象としたランダム化比較試験 (RCT) は行われていない。Kanji らはポリエン系薬に関する好中球減少患者における侵襲性カンジダ症および経験的治療を対象としたランダム化比較試験のメタ解析を実施し (n=225) 非ポリエン系薬の方が良好な outcome を示す可能性 (OR 0.73、95%CI 0.42-1.29) を示したものの、有意な差は認めな

かった⁴⁾。また彼らのメタ解析では cAMPH が用いられた RCT も含まれており、L-AMB に限定した臨床効果の評価は行われていない。

ポリエン系薬における副作用やアゾール系におけるカンジダ属に対するスペクトラムが不十分であることへの懸念、非好中球減少患者を対象としたキャンディン系の臨床効果の高さなどから、好中球減少患者における侵襲性カンジダ症に対して、キャンディン系薬が使用される機会が多いが、明確なエビデンスはない。そこでキャンディン系薬の clinical question 「好中球減少患者における侵襲性カンジダ症に、キャンディン系薬を第一選択として用いることは推奨されるか」に対するエビデンスに基づいた結論を導くために、カンジダ血症及びその他の侵襲性カンジダ症を patient、キャンディン系薬を intervention、他の抗真菌薬を control、outcome を治療失敗とし、systematic review、メタ解析を行った。侵襲性カンジダ症を対象とした研究では臨床的な改善および微生物学的な改善のいずれもが得られていない症例は治療失敗と定義され、経験的治療を対象とした研究では深在性真菌症の改善、ブレイクスルーのないこと、治療終了後 1 週間後の生存、解熱、副作用等による治療中断がないことのいずれかが達成されていない場合を治療失敗と定義されていた。(表 1) 副作用に関しては、それぞれの研究における詳細な評価が困難であり非好中球減少患者におけるカンジダ血症でのメタ解析を参考に勧告を行った⁵⁾。

1. 好中球減少患者でのカンジダ血症における抗真菌薬の選択：本ガイドラインで実施した systematic review、メタ解析

Pubmed を 2019 年 9 月 25 日まで検索した。検索用語は candidemia、candidaemia、candida bloodstream infection とし、英文でのカンジダ血症におけるキャンディン系薬と他の抗真菌薬の効果を比較する RCT の中から、好中球減少

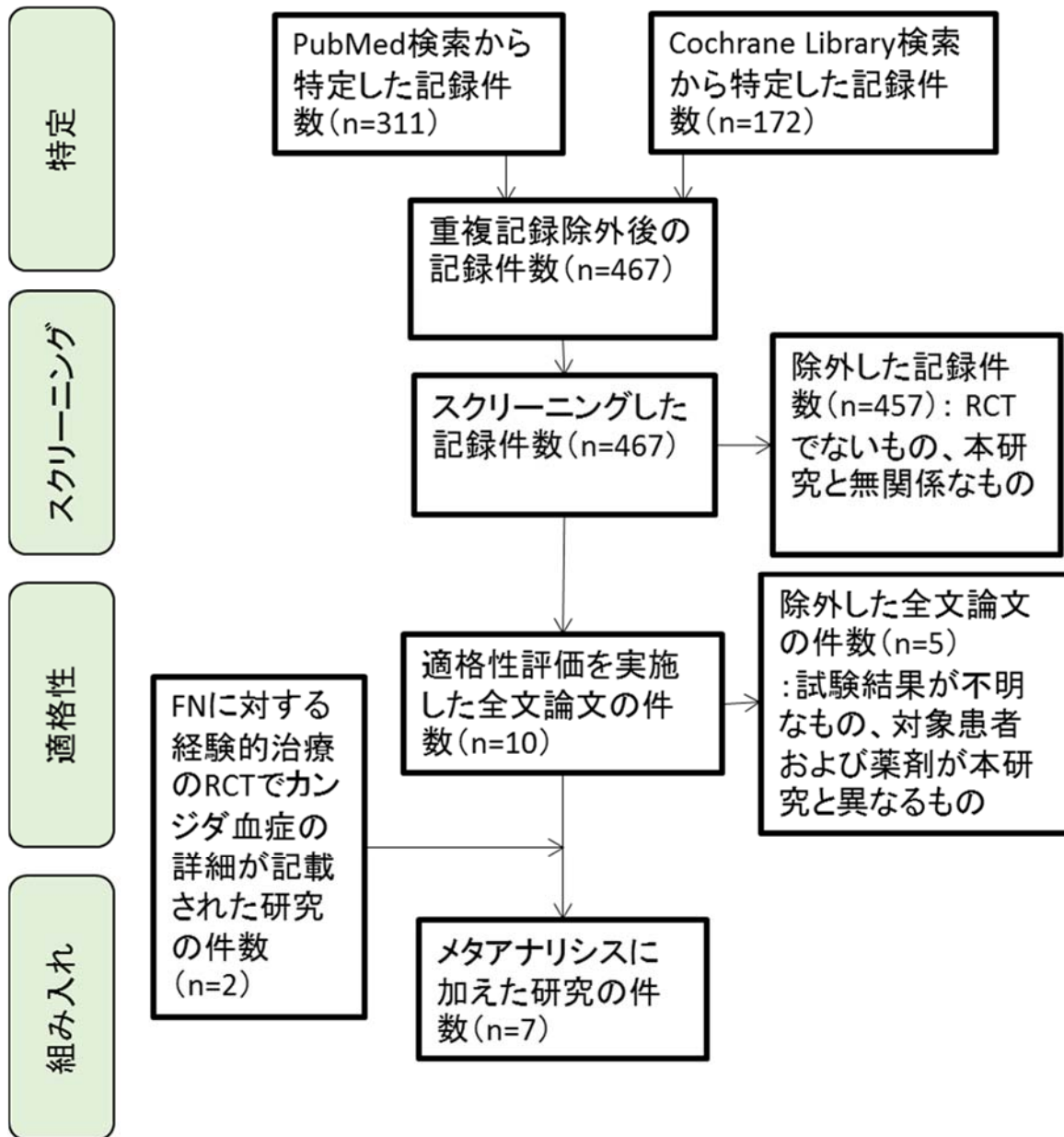
患者の詳細な情報が得られる文献を採用した（図 1）。Primary outcome は臨床効果（治療失敗）とした。

a. キャンディン系薬と他の抗真菌薬を比較した RCT

7 つの RCT が選択され（表 1, 図 2）、これらの研究から好中球減少患者の臨床効果に関するデータを抽出し検討した。5 つは侵襲性カンジダ症を対象としたランダム化比較試験⁶⁻¹⁰で、2 つは発熱性好中球減少症に対し抗真菌薬を用いた Empiric 治療の RCT^{11,12}の中で、侵襲性カンジダ症の症例の情報が記載されたものを採用した。主な研究としてそれぞれの群の失敗率が Micafungin (MCFG) : 41% (13/32)、Liposomal amphotericin B (L-AMB) : 44% (11/25) という報告や⁸、Caspofungin (CPFG) : 42% (10/24)、Isavuconazole (ISVZ) : 67% (16/24) といった報告¹⁰がある。

7 つの RCT データのメタ解析 (n=190) を実施したところオッズ比 (OR) 0.59 [95%信頼区間 (95% CI) 0.32-1.07] とキャンディン系薬が他系統抗真菌薬よりも治療失敗のリスクが低い傾向が示唆されたが有意な因子ではなかった（図 3, 4）。しかし両群とも 100 例に満たず、より大規模な研究による検討が必要である。

図 1. 論文を組み入れるまでの流れ



検索語 : candidemia, candidaemia, candida bloodstream infection

表 1 好中球減少患者におけるカンジダ血症へのキャンディン系薬治療に関するランダム化比較試験

| Study | Duration of study | Population randomised | Intervention | Comparison | Successful Outcome | Antifungal drug | Neutropenic Patients with documented Candidemia and IC Per Arm | Non-Neutropenic patients with Candidemia and IC per arm | Successful Outcome of Candidemia and IC in Non-Neutropenic Patients (%) | Successful Outcome of Candidemia and IC in Neutropenic Patients (%) |
|--|-------------------|--|---|--|--------------------|-----------------|--|---|---|---|
| Mora-Duarte et al 2002 N Engl J Med 2002;347:2020-2029. | 1997-2001 | Patients with clinical evidence of infection and a positive blood or sterile site culture | Caspofungin 70mg followed by 50mg IV daily | AmB NN: 0.6-0.7mg/kg IV daily N: 0.7- 1.0mg/kg IV daily | Global response | Caspofungin | 14/109 | 95/109 | 80 (84.2) | 7 (50.0) |
| | | | | | | AmB | 10/115 | 105/115 | 71 (67.6) | 4 (40.0) |
| Walsh et al 2004 N Engl J Med 2004;351:1391-1402. | 2000-2002 | Patients who received CTx or HSCT and had neutrophil <500/mm ³ and received parenteral ABx for at least 96 hours and fever | Caspofungin 70mg followed by 50mg IV daily | Liposomal AmB 3mg/kg IV daily titrated to 3mg/kg IV daily | composit endpoint | Caspofungin | | | | 8/12 |
| | | | | | | L-amB | | | | 5/12 |
| Reboli et al N Engl J Med 2007;356:2472-2482 | 2003-2004 | Patients with confirmed Candidemia and IC | Anidulafungin 200mg IV followed by 100mg IV daily | Fluconazole 800mg followed by 400mg daily | Global response | Fluconazole | 4/118 | 114/118 | 67 (58.8) | 2 (50.0) |
| | | | | | | Anidulafungin | 3/127 | 124/127 | 94 (75.8) | 2 (66.7) |
| Kuse et al. Lancet 2007;369:1519-1527 | 2003-2004 | Clinical signs of systemic of candida infection or confirmed Candidemia and IC | Micafungin 100mg IV daily | Liposomal AmB 3mg/kg IV daily | Global response | Micafungin | 32/247 | 215/247 | 164 (76.3) | 19/32 (59.4) |
| | | | | | | L-AmB | 25/247 | 222/247 | 158 (71.2) | 14/25 (56.0) |
| Queiroz-Telles et al Pediatr Inf Dis J 2008; 27:820-826 | 2003-2005 | Pediatric patients (<16 years old) with clinical signs of and confirmed Candidemia and IC | Micafungin 2mg/kg IV daily (≤40kg) or 100mg IV daily (>40kg) | Liposomal AmB 3mg/kg IV daily titrated to 3-6mg/kg IV daily | Global response | Micafungin | 6/48 | 42/48 | 30 (71.4) | 5 (83.3) |
| | | | | | | L-AmB | 13/50 | 37/50 | 28 (75.7) | 10 (76.9) |
| Jeong et al Ann Hematol 2016;95:337 | 2012-2014 | Patients who received CTx for hametological malignancy and had neutrophil <500/mm ³ and received parenteral ABx for at least 72 hours and fever | Micafungin 100mg IV daily | Itraconazole 200 mg twice daily for 2 days and 200 mg once daily for 12 days | composit endpoint | Micafungin | | | | 3/5 |
| | | | | | | Itraconazole | | | | 4/6 |
| Kullberg et al., Clin Infect Dis. 2019 30;68 (12):1981 | 2007-2015 | patients 18≥ years of age with clinical signs of and confirmed Candidemia and IC | Isavuconazole 600mg IV daily on days 1 and 2 followed by 200mg IV daily | Caspofungin 70mg followed by 50mg IV daily | Global response | Isavuconazole | 24/199 | 175/199 | 112/175 (64.0) | 8/24(33.3) |
| | | | | | | Caspofungin | 24/201 | 177/201 | 129/177 (72.9) | 14/24(58.3) |

表 1 好中球減少患者におけるカンジダ血症へのキャンディン系薬治療に関するランダム化比較試験（続き）

| Study | Definition of successful treatment |
|--|--|
| Mora-Duarte et al 2002 N Engl J Med 2002;347:2020-2029. | <p>Favorable:</p> <ul style="list-style-type: none"> the resolution of all symptoms and signs of candida infection and culture-confirmed eradication (or presumptive eradication for certain nonblood infections) <p>Unfavorable:</p> <ul style="list-style-type: none"> the infection was clinically or microbiologically unresponsive if the study drug was withdrawn before there was documented improvement, or if toxic effects necessitated a change in antifungal therapy |
| Walsh et al 2004 N Engl J Med 2004;351:1391-1402. | <p>If all five of the following criteria were met</p> <ul style="list-style-type: none"> successful treatment of any baseline fungal infection absence of any breakthrough fungal infection during therapy or within seven days after the completion of therapy survival for seven days after the completion of therapy no premature discontinuation of study therapy because of drug related toxicity or lack of efficacy resolution of fever (defined as a temperature below 38° C for at least 48 hours) during neutropenia |
| Reboli et al N Engl J Med 2007;356:2472-2482 | <p>If there was both</p> <p>clinical success: defined as the resolution of signs and symptoms of invasive candidiasis and no need for additional systemic antifungal therapy</p> <p>microbiologic success :defined as the eradication of candida species present at baseline, as determined on follow-up culture, or the presumed eradication, if culture data were not available for a patient with a successful clinical response</p> |
| Kuse et al. Lancet 2007;369:1519-1527 | <p>If there was both a clinical and mycological response at the end of therapy</p> <p>Clinical response: a complete or partial resolution of symptoms</p> <p>mycological response: eradication or presumed eradication. (Eradication was presumed to have occurred when the patient had a complete clinical response but a repeated biopsy for culture was contraindicated)</p> |
| Queiroz-Telles et al Pediatr Inf Dis J 2008; 27:820-826 | <p>If there was both clinical and mycologic response at the end of therapy</p> <p>Clinical response: a complete or partial resolution of signs and symptoms</p> <p>mycologic response: as eradication or presumed eradication. (An outcome of presumed eradication required complete resolution of all attributable signs and symptoms, and repeat culture or biopsy was contraindicated (cases of noncandidemia))</p> |
| Jeong et al Ann Hematol 2016;95:337 | <p>If the patient met all of the following criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> did not have a breakthrough invasive fungal infection (IFI) survived for 7 days after therapy ended no premature discontinuation because of adverse events or lack of effects defervescence during granulocytic nadir successful treatment of any baseline fungal infection |
| Kullberg et al., Clin Infect Dis. 2019 30;68 (12):1981 | <p>If there was both mycological eradication and clinical cure or improvement</p> <p>Clinical</p> <p>Success /Resolution of all attributable clinical symptoms and physical findings/Partial resolution of attributable clinical symptoms and physical findings</p> <p>Failure /No resolution of any attributable clinical symptoms and physical findings and/or worsening/ Not done or missing</p> <p>Not applicable/No attributable signs and symptoms present at baseline and no symptoms attributable to IFD developed post-baseline</p> <p>Mycological</p> <p>Success Eradication/ Presumed eradication</p> <p>Failure /Persistence/ Presumed persistence/ Not done or missing</p> <p>Not applicable /No mycological evidence available at baseline</p> |

図 2. バイアスの評価

| Study or Subgroup | Risk of Bias | | | | | | |
|-------------------|--------------|---|---|---|---|---|---|
| | A | B | C | D | E | F | G |
| Mora-Duarte | | | | + | | | + |
| Walsh | | + | + | + | | | + |
| Reboli | | + | | | | + | + |
| Kuse | | | + | + | | + | + |
| Queiroz-Telles | | | + | + | | + | - |
| Jeong | + | + | - | - | | + | + |
| Kullberg | + | | + | + | | + | + |

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

図3. 好中球減少患者におけるカンジダ血症に対する治療失敗リスクのメタ解析

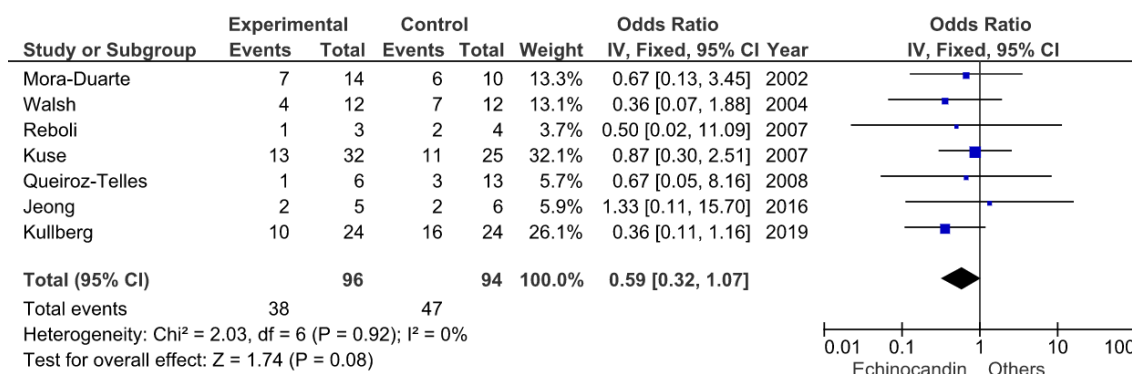
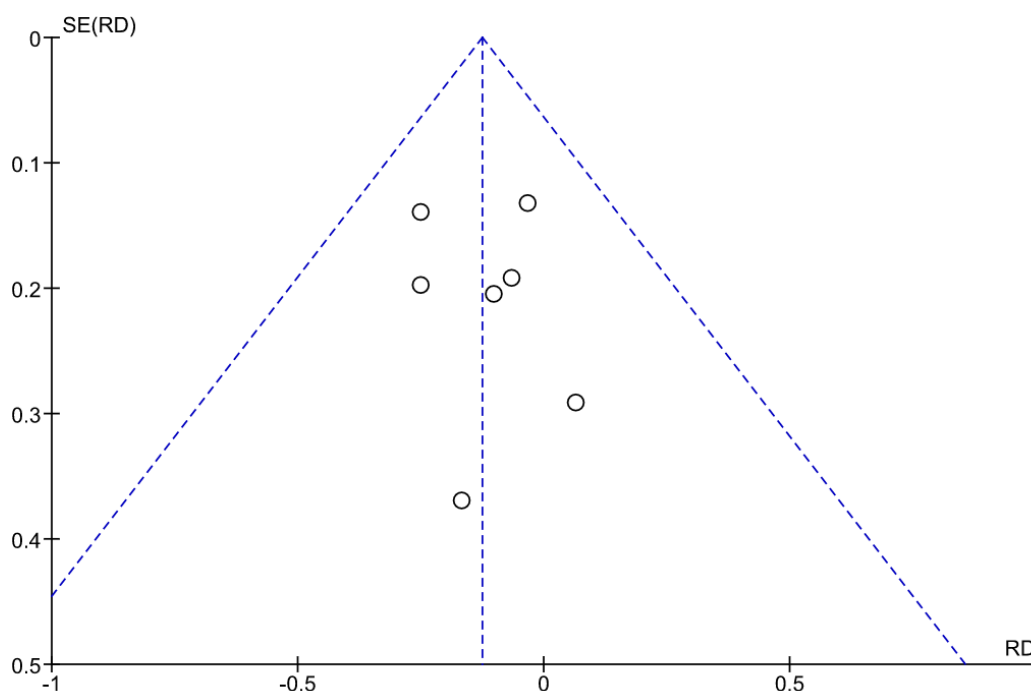


図4. 治療効果の比較（キャンディン系 vs. その他の薬剤）に組み入れた7試験のファンネルプロット



2. 予防抗真菌薬等の抗真菌薬投与下の抗真菌薬の選択

近年、急性白血病や骨髄異形成症候群における寛解導入療法や同種造血幹細胞移植における前処置後など、高度の好中球減少が予測される場合には抗真菌薬の予防が推奨されている^{13, 14}。抗真菌薬の予防投与下で breakthrough したカ

ンジダ血症の過半数は予防投与されていた抗真菌薬への感受性を有しているという報告もあるが^{15, 16)}、キャンディン系薬投与下の *Trichosporon sp.* の breakthrough のように、予防抗真菌薬に無効の菌種が breakthrough することもある¹⁵⁾。また、(F-) FLCZ 予防投与下では VRCZ など他のアゾール系抗真菌薬への交差耐性も報告されている^{17, 18)}。このため、抗真菌薬投与下の breakthrough が疑われる際には抗真菌薬のクラススイッチが推奨される。

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

サマリー

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

解説

C. parapsilosis は好中球減少との関連性が低いとの報告があるなど¹⁹⁾、治療薬に関し好中球減少期に限定した研究は少なく、エビデンスに基づいた推奨は困難である。*C. parapsilosis* はキャンディン系薬に対する最小発育阻止濃度 (MIC) が高めであることが知られ²⁰⁻²³⁾、キャンディン系薬への曝露と *C. parapsilosis* 血症増加との関連を示唆する報告もある²⁴⁻²⁶⁾。このため *In vitro* における治療抵抗性が懸念されており、理論的な考えのもと *Fluconazole* による治療が推奨されてきた。しかし、キャンディン系薬を用いた主な臨床研究では、キャンディン系薬による治療に伴う予後悪化は報告されていない²⁷⁻³⁰⁾。但し、これらの報告はいずれもランダム化比較試験に基づくものではない点に注意が必要である。*C. parapsilosis* の約 1/3 が *Fluconazole* 耐性であった一方、エキノキャンディンへの耐性は認めなかったという最近の報告²⁶⁾もあり (本研究では CLSI M27-S3 を判定に使用)、感受性試験結果の確認は重要である。

現在 CLSI のガイドライン (M60 ED1) では 2 μ g/mL 以下を感受性、8 μ g/mL 以上を耐性と *C. parapsilosis* のブレイクポイント MIC は他の菌種より高めに設定

されている。このブレイクポイントでは多くの臨床株が感受性と報告される³¹⁻
³³⁾。EUCASTはMicafunginのブレイクポイントMICとして0.002mg/L以下を感
受性としていたが2020年2月の改訂 (Version10.0) でブレイクポイントMICを
2mg/Lと設定しCLSIと同等の基準となった。なお、EUCASTはCaspofunginの
ブレイクポイントMICを設定していないが、Micafunginのブレイクポイント
MICに準じた判定の使用を推奨している。

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

サマリー

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

解説

好中球数の回復は予後改善と関連する可能性を示唆する研究もあるが³⁾、ヒトを対象とした顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の治療的投与の有効性を示唆する研究は乏しい。しかし、好中球減少時の深在性真菌感染症は感染症関連合併症のリスクが高いとする臨床的判断への対応として、G-CSF の治療的使用を考慮するよう推奨しているガイドラインもある^{34, 35)}。顆粒球輸注に関して、その有効性を支持する研究に乏しい³⁶⁾。しかし 29 名のカンジダ血症における顆粒球輸注の有効性を検討した単施設研究では、輸注群の重症度が高かったにも関わらずカンジダ血症による寄与死亡率は輸注群 48%、非輸注群 45%と同等であり³⁷⁾、顆粒球輸注が実施可能な施設における長期の好中球減少が予期される症例では選択肢となる。

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

サマリー

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

解説

治療期間は原則として個々の症例ごとに臨床経過や微生物学的経過を評価して検討する必要がある。過去に実施された非好中球減少患者を中心とした大規模ランダム化比較試験の多くが血液培養陰性化から14日間を最低限の治療期間としており^{6-8, 10, 38-42}、本ガイドラインでは血液培養陰性後最低14日間の治療を推奨する。14日間の治療が行われた場合、晩期の眼合併症がなかったという報告もある⁴³が、この研究も好中球減少患者を対象としたものではない。また、一般的に好中球数が500/ μ L以上に回復するまでは抗真菌薬を継続することも推奨されている⁴⁴が、これを裏付ける十分なエビデンスはない。好中球回復期に播種性病変が顕在化することがあり注意する^{45, 46}。なお、血管内カテーテル未抜去や腹腔内膿瘍の未ドレナージなどソースコントロールができていない場合の治療期間として推奨できるエビデンスはない。感染性心内膜炎や化膿性関節炎などの播種性病変を合併した場合の治療期間はそれぞれの項目を参照のこと。臨床現場においてこの治療期間を設定するためには、血液培養陰性化の確認のため連日もしくは隔日での血液培養採取が推奨される。

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

サマリー

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

解説

好中球減少期のカテーテル抜去の必要性に関しては十分なエビデンスがなく、議論がある。カンジダ血症は常にカテーテルが侵入門戸となるわけではなく、長期の好中球減少をきたす症例では、以下の病態で消化管粘膜が侵入門戸となりうるということが知られている^{44, 47, 48)}。①広域抗菌薬の長期投与もしくは繰り返し投与によってカンジダが腸管内に定着する。②抗がん剤や放射線治療によって消化管粘膜の破綻をきたす。③好中球減少に伴う腸管粘膜における自然免疫の低下に伴って粘膜表面から血管内にカンジダが侵入する。

一般的にはカンジダ血症ではカテーテルの抜去が予後を改善させることが知られているが⁴⁹⁾、カテーテル以外を侵入門戸とする場合には早期のカテーテル抜去と予後に関連性がなかったとする報告がある⁵⁰⁾。800名以上で行われたランダム化比較試験⁵¹⁾やがん患者での後方視的検討⁵²⁾など、早期カテーテル抜去

が生存率に有意な影響を及ぼさなかったという報告もあり、好中球減少患者におけるカテーテル抜去の有効性は不明である。また、血小板減少に伴う出血傾向など、抜去・入替のリスクが存在する場合も少なくない。このため、すべての好中球減少患者において中心静脈カテーテルの抜去・入替は推奨せず、個々の症例における抜去の利益、不利益を考慮した上で抜去の可否を検討することを推奨する。しかし、血管内カテーテルなどの異物はカンジダが **biofilm** を形成するなど二次的な感染巣となる危険性があり⁵³⁾、できるだけ抜去を考慮することが望ましい。

カテーテルを温存する場合など **biofilm** の関与が懸念される場合には、カンジダの **biofilm** に対してより良い活性を有するキャンディン系薬や liposomal amphotericin B の投与を検討する⁵⁴⁻⁵⁷⁾。

カテーテル刺入部の皮膚に炎症所見のないカテーテル関連血流感染症疑い患者において、ガイドワイヤを用いて抗菌薬コーティングされたカテーテルを入れ替えた場合、新たな場所への入れ替えた場合とカテーテル関連血流感染症の頻度に差がないこと示す報告があるものの⁵⁸⁾、ガイドワイヤを用いた交換の可否に関する情報は乏しい。

文献

- 1) Nucci M, Silveira MI, Spector N, et al. Risk factors for death among cancer patients with fungemia. *Clin Infect Dis.* 1998;27(1):107-11.
- 2) Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(11):1071-8.
- 3) Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, et al. A prospective, cohort, multicentre study

- of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):O50-7.
- 4) Kanji JN, Laverdiere M, Rotstein C, Walsh TJ, Shah PS, Haider S. Treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: systematic review of randomized controlled treatment trials. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(7):1479-87.
 - 5) Yamashita C, Takesue Y, Matsumoto K, et al. Echinocandins versus non-echinocandins for empirical antifungal therapy in patients with hematological disease with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother.* 2020;26(6):596-603.
 - 6) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine.* 2002;347(25):2020-9.
 - 7) Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine.* 2007;356(24):2472-82.
 - 8) Kuse ER, 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(9572):1519-27.
 - 9) Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(9):820-6.
 - 10) Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):1981-9.
 - 11) Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin

- B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *The New England journal of medicine*. 2004;351(14):1391-402.
- 12) Jeong SH, Kim DY, Jang JH, et al. Efficacy and safety of micafungin versus intravenous itraconazole as empirical antifungal therapy for febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized, controlled, prospective, multicenter study. *Ann Hematol*. 2016;95(2):337-44.
 - 13) Maertens JA, Girmenia C, Bruggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018.
 - 14) Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3043-54.
 - 15) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, et al. Micafungin Breakthrough Fungemia in Patients with Hematological Disorders. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(5).
 - 16) Orasch C, Mertz D, Garbino J, et al. Fluconazole non-susceptible breakthrough candidemia after prolonged low-dose prophylaxis: a prospective FUNGINOS study. *J Infect*. 2018;76(5):489-95.
 - 17) Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):1735-45.
 - 18) Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among

- fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol.* 2012;50(4):1199-203.
- 19) Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48(12):1695-703.
- 20) Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol.* 2013;51(12):4167-72.
- 21) Garcia-Effron G, Canton E, Peman J, Dilger A, Roma E, Perlin DS. Epidemiology and echinocandin susceptibility of *Candida parapsilosis sensu lato* species isolated from bloodstream infections at a Spanish university hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(11):2739-48.
- 22) Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol.* 2008;46(1):150-6.
- 23) Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;85(2):200-4.
- 24) Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect.* 2008;56(2):126-9.
- 25) Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):532-8.
- 26) Mesini A, Mikulska M, Giacobbe DR, et al. Changing epidemiology of candidaemia:

- Increase in fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*. *Mycoses*. 2020;63(4):361-8.
- 27) Colombo AL, Ngai AL, Bourque M, et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-albicans *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):1864-71.
- 28) Fernandez-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1413-21.
- 29) Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, et al. Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis*: a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3536-9.
- 30) Kontoyiannis DP, Bassetti M, Nucci M, et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia caused by *Candida parapsilosis*: Analysis of pooled data from six prospective clinical studies. *Mycoses*. 2017;60(10):663-7.
- 31) Chen YC, Kuo SF, Chen FJ, Lee CH. Antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from patients with candidemia in southern Taiwan, 2007-2012: impact of new antifungal breakpoints. *Mycoses*. 2017;60(2):89-95.
- 32) Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol*. 2012;50(11):3435-42.
- 33) Shields RK, Nguyen MH, Press EG, et al. Rate of FKS Mutations among Consecutive *Candida* Isolates Causing Bloodstream Infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(12):7465-70.

- 34) Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212.
- 35) Crawford J, Caserta C, Roila F, Group EGW. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v248-51.
- 36) Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood*. 2015;126(18):2153-61.
- 37) Safdar A, Hanna HA, Boktour M, et al. Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of *Candida* species bloodstream infections. *Cancer*. 2004;101(12):2859-65.
- 38) 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. *The New England journal of medicine*. 1994;331(20):1325-30.
- 39) Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis*. 2003;36(10):1221-8.
- 40) Kullberg BJ, 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):1435-42.
- 41) 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(7):883-93.
- 42) Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1676-84.
- 43) Blennow O, Tallstedt L, Hedquist B, Gardlund B. Duration of treatment for candidemia and risk for late-onset ocular candidiasis. *Infection*. 2013;41(1):129-34.
- 44) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
- 45) Anttila VJ, Ruutu P, Bondestam S, et al. Hepatosplenic yeast infection in patients with acute leukemia: a diagnostic problem. *Clin Infect Dis*. 1994;18(6):979-81.
- 46) Sallah S, Semelka RC, Wehbie R, Sallah W, Nguyen NP, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. *British journal of haematology*. 1999;106(3):697-701.
- 47) Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026.
- 48) Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis*. 2001;33(12):1959-67.
- 49) Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):1110-22.
- 50) Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Lepe-Jimenez JA. Impact on hospital mortality of catheter

- removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):206-13.
- 51) Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2010;51(3):295-303.
- 52) Velasco E, Portugal RD. Factors prompting early central venous catheter removal from cancer patients with candidaemia. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(1):27-31.
- 53) Sheppard DC, Filler SG. Host cell invasion by medically important fungi. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2014;5(1):a019687.
- 54) Shuford JA, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. Evaluation of caspofungin and amphotericin B deoxycholate against *Candida albicans* biofilms in an experimental intravascular catheter infection model. *J Infect Dis.* 2006;194(5):710-3.
- 55) Seidler M, Salvenmoser S, Muller FM. Liposomal amphotericin B eradicates *Candida albicans* biofilm in a continuous catheter flow model. *FEMS Yeast Res.* 2010;10(4):492-5.
- 56) Kucharikova S, Sharma N, Spriet I, Maertens J, Van Dijck P, Lagrou K. Activities of systemically administered echinocandins against in vivo mature *Candida albicans* biofilms developed in a rat subcutaneous model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2365-8.
- 57) Tobudic S, Kratzer C, Lassnigg A, Presterl E. Antifungal susceptibility of *Candida albicans* in biofilms. *Mycoses.* 2012;55(3):199-204.
- 58) Parbat N, Sherry N, Bellomo R, et al. The microbiological and clinical outcome of guide wire exchanged versus newly inserted antimicrobial surface treated central venous catheters. *Crit Care.* 2013;17(5):R184.

c. カンジダ性眼病変

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

PICO

P: カンジダ性眼病変

I: ポリエン系薬

C: その他の抗真菌薬

O: 治療効果、副作用

I. Systematic review

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

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

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

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

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

II. サマリー

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

討はほとんど行われていない (III-B)。

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

表 1.眼内炎に対する各抗真菌薬別の治療効果

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

表 2. 脈絡網膜炎に対する各抗真菌薬別の治療効果

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

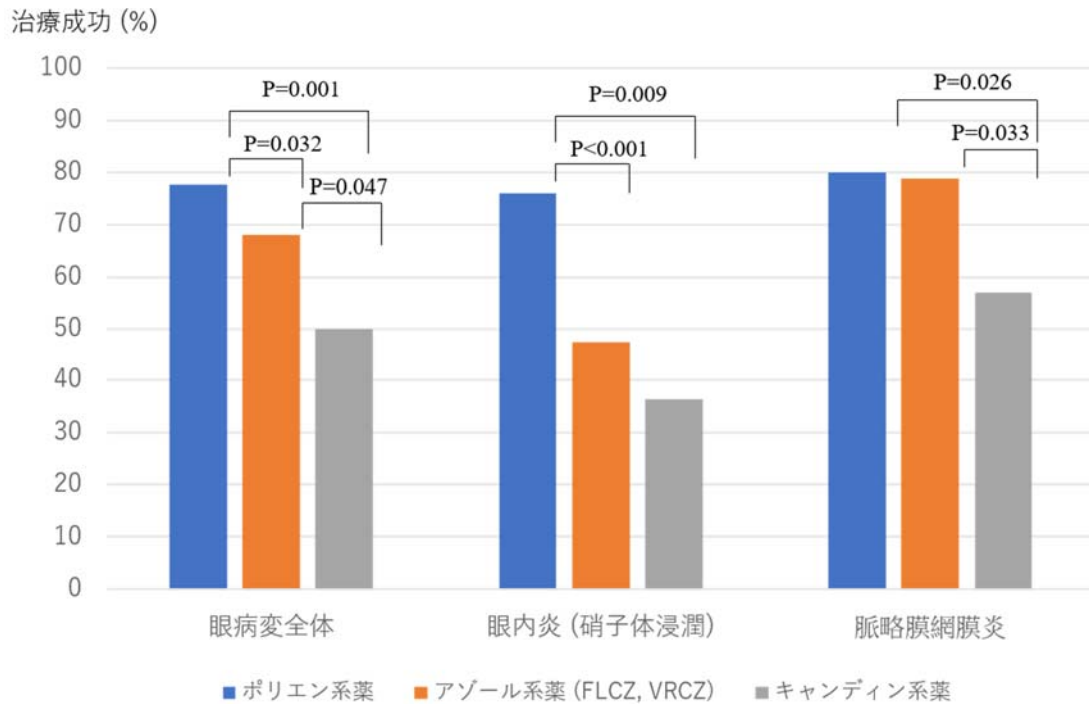


図 1. 各抗真菌薬におけるカンジダ性眼病変の治療成績

表 3. 全身投与された各抗真菌薬の眼移行性 (ヒトでの検討)

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

ND: not detectable

Limitation

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

III. 解説

1. 抗真菌薬の選択

「カンジダ性眼病変に対する全身投与として、アムホテリシン製剤は有用か？」を明らかにするために、2019 年 11 月 18 日までに Pubmed よる文献検索をした。文献用語は candidemia and (endophthalmitis or chorioretinitis)、ocular candidiasis、fungal endophthalmitis として、英文 526 報が選択された。それらのうち、カンジダ性眼病変に対して抗真菌薬の全身投与を行い、初期治療から抗真菌薬硝子体内投与もしくは硝子体手術を行った症例を除外した 525 例 (98 報) を評価した。ランダム化比較試験 (RCT) は 1 報のみで¹⁾、その他は後方視的比較試験も行われておらず、観察研究や症例報告であり、内訳は prospective observational study 4 報²⁻⁵⁾、retrospective study 23 報⁶⁻²⁸⁾、症例報告 61 報²⁹⁻⁸⁹⁾、review 8 報⁹⁰⁻⁹⁷⁾ および systematic review が 1 報⁹⁸⁾であった。Review に関して、引用文献が他の文献として重複している症例は除外して評価した。評価症例の内、眼病変の治療効果が評価されていない 89 例、並びに 5-FC 以外の抗真菌薬の併用を行った 2 例を除く 434 例を検討対象とした (硝子体浸潤を示す眼内炎 199 例、脈絡網膜炎 235 例)。眼病変治療目的の抗真菌薬投与後に、他の抗真菌薬への変更例や侵襲的治療 (抗真菌薬眼内投与、硝子体手術) に移行した症例は効果不良例と評価した。抗真菌薬別の臨床結果の内訳は表 1-2, 図 1 に示す。原因菌真菌まで記載されていない

症例もあり、原因真菌別の評価はできなかった。

IDSА ガイドラインでは硝子体浸潤を伴わない脈絡網膜炎に関しては、FLCZ/VRCZ の低感受性株の場合は FLCZ/VRCZ が推奨され、FLCZ/VRCZ が耐性株の場合に L-AMB+5FC が推奨されている。更に、黄斑病変や硝子体浸潤を伴う場合には、上記の抗真菌薬に加えて、侵襲的治療（抗真菌薬眼内投与、硝子体手術）が推奨されている⁹⁹⁾。カンジダ眼病変の原因菌は *C.albicans* が多く報告されているため⁷⁾、硝子体浸潤を伴う眼病変に対しても抗真菌薬の全身投与は FLCZ/VRCZ が推奨されることになる。しかし、ポリエー系は高い硝子体濃度は期待できないが（表 3）¹⁰⁰⁾、systematic review の結果、ポリエー系は検討症例が最も多く、良好な成績が確認されたことから、カンジダ眼病変および眼内炎に対してはポリエー系薬を第 1 選択薬として推奨し(II)、5-FC を併用する。ただし、cAMPH は副作用が高率のため¹⁰¹⁾、サブ解析でポリエー系薬以外の抗真菌薬よりも高い効果が示された L-AMB が勧められる。ただ、L-AMB においても眼内炎治療中に腎機能障害が認められ、FLCZ に変更したとの報告もあるため³²⁾、L-AMB 使用時には腎機能障害に留意する。L-AMB の移行性について、ヒトでの報告は認められていないが、cAMPH 1mg/kg、L-AMB 5mg/kg を眼血液関門が障害されたエンドトキシン誘発ブドウ膜炎のウサギに全身投与した場合、16 時間後の眼房水のアムホテリシン B 濃度は、L-AMB 群は cAMPH 群と比較して高濃度であったことが報告されている（ $1.21\pm 0.58 \mu\text{g/mL}$ vs $0.11\pm 0.09 \mu\text{g/mL}$, $p=0.009$ ）¹⁰²⁾。

5-FC は硝子体内への移行は比較的良好であること（表 3）¹⁰³⁾、cAMPH と併用する事で相乗効果を示すことが報告されている¹⁰⁴⁾。IDSА のガイドラインにおいても、ポリエー系薬には硝子体移行性が良好な 5-FC の併用が推奨されている⁹⁹⁾。ただ、*C.albicans* 感染モデルのウサギの研究において、5-FC 単剤投与は FLCZ

単剤と比べて、有効率が低率であることから、耐性菌の発現と有効性の観点から 5-FC は単剤では投与すべきではないとされている¹⁰⁴⁾。

アゾール系の FLCZ、VRCZ に関しては硝子体移行性が良好であることが報告されている (表 3)^{105, 106)}。しかし、硝子体浸潤を伴うような眼内炎に対しては、FLCZ/VRCZ が効果不良でポリエン系への切り替えで改善した症例^{41, 42, 52, 54)}、FLCZ 効果不良で侵襲的治療 (抗真菌薬眼内投与、硝子体手術) に移行した症例^{3, 22, 23, 33, 37, 40, 45, 60, 63, 65, 66, 69, 83, 85)}などが報告されており、systematic review の結果、眼内炎例ではアゾール系はポリエン系と比較して治療成功は低率であった (表 1、図 1)。そのため、眼内炎に対しては、ポリエン系薬が使用できない場合は FLCZ、VRCZ も代替薬として考慮するが、原因真菌の感受性があれば経口スィッチの際、有用であるとした(III-A)。一方、脈絡網膜炎に対して、FLCZ はポリエン系と同様の使用経験数と臨床効果が認められたことから (表 2、図 1)、FLCZ を第 1 選択薬として推奨した (II)。VRCZ に関しては RCT で VRCZ 投与群と cAMPH を 3~7 日投与後 FLCZ に変更した群で臨床効果が同等であったことが報告されており¹⁾、VRCZ も使用可能である (III-A)。VRCZ は投与開始早期に視覚障害や羞明などを訴えることがあるため¹⁰⁷⁾、投与する際には眼内炎による眼症状との鑑別に注意を要する。また、脈絡網膜炎例に関して、黄斑病変など視覚症状がある場合は L-AMB も考慮する (III-A)。一方、ITCZ の眼移行性は不良であり(表 3)¹⁰⁸⁾、臨床的検討はほとんど行われていない (III-B)。

キャンディン系は脈絡網膜への移行性は報告されているものの、硝子体への移行性は不良である(表 3)^{109, 110)}。キャンディン系薬の治療報告に関して、脈絡網膜炎に対して MCFG の 3 週間投与で軽快した症例¹²⁾、*C.glabrata* が原因の眼内炎に対して腎不全のためポリエン系の投与が難しく CPGF の 4 週間投与で軽快した症例⁶¹⁾ が報告されている。しかし、眼内炎に対してキャンディン系のみ投

与で症状が悪化した症例も報告されており^{55,89)}、systematic reviewの結果、キャンディン系薬は眼内炎例でとくに治療成績が不良であり、脈絡膜網膜炎でも他の抗真菌薬より治療成功が低率であった(表1-2、図1)。そのため、カンジダ眼病変に対して、キャンディン系薬は推奨しない(III-C)、とくに硝子体浸潤例では治療成功が低率であったことから、使用しないことを強く推奨する(IV)。

進行した硝子体病変や抗真菌全身投与による効果不良な症例においては、硝子体内注射や、場合により硝子体切除を行うことにより視力喪失など重大な合併症を防ぐことが可能となる(II)【カンジダ性眼病変に対する治療は？ b.抗真菌薬眼内投与、硝子体手術の項参照】。

2. 治療期間

治療期間について、IDSAのガイドラインでは治療期間は少なくとも4~6週間であり、中止時期は繰り返しの眼科検査での病巣の消退により決定されるとしている⁹⁹⁾。Oudeらは眼病変群においても血液培養陰性からの投与期間の中央値は14日だったとしているが、その範囲は0~57日と長期治療の症例も認められている¹⁾。また、眼病変の症状の持続期間に関して、Rodríguez-Adriánらは、17例の網膜病変の完全な消退までの期間は平均33日(5~90日)で、長期間の症状が持続するも認められた³⁾。日本の多施設研究においては、退院後に眼科のfollow-upがでできなかった症例や治療28日以内に死亡した症例を除いた症例での治療期間は48.7±30.5日で4週間以上の投与は81/104例(77.9%)あり、病巣別の投与期間として、脈絡膜網膜炎例(黄斑病変なし41.5±22.8日、黄斑病変あり50.6±33.4日)と比較し、硝子体浸潤例では62.6±37.7日と長期治療を要した。眼病変診断後の眼科のfollow-upの期間に関しても、脈絡膜網膜炎例(黄斑病変なし38.7±20.6日、黄斑病変あり48.5±38.9日)と比較し、硝子体浸潤例で

は 52.1±37.4 日であり、療期間および眼科の follow-up の期間のいずれも硝子体浸潤群で長期であったことを報告している⁷⁾。治療中止後の眼科的管理に関して、抗真菌療法の終了後 2 週間および 6 週間まで眼底検査を行い、臨床的症狀が認める場合には 12 週間後まで経過観察することも報告されている¹⁾。これらの報告により、IDSA のガイドラインと同様に治療期間は少なくとも 4～6 週間であるが、定期的な眼科的精査により、眼病変が治癒するまで治療を継続する (III-A)。とくに硝子体浸潤例では治療は長期化する。また、全身状態のみで治療を中止してはいけない。

文献

- 1) Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, et al. Ocular manifestations of candidemia. Clin Infect Dis. 2011; 53: 262-268.
- 2) Parke DW 2nd, Jones DB, Gentry LO. Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. Am J Med Sci. 1978; 275: 265-269.
- 3) Rodríguez-Adrián LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, Miller JW, Garcia CA, Rex JH. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology. Medicine (Baltimore). 2003; 82: 187-202.
- 4) Fisher RG, Gary Karlowicz M, Lall-Trail J. Very low prevalence of endophthalmitis in very low birthweight infants who survive candidemia. J Perinatol. 2005; 25: 408-411.
- 5) Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? Eye (Lond). 2000; 14: 30-34.
- 6) Popovich K, Malani PN, Kauffman CA, Cinti SK. Compliance with Infectious

- Diseases Society of America guidelines for ophthalmologic evaluation of patients with candidemia. *Infect Dis Clin Pract* 2007; 15: 254–256.
- 7) Ueda T, Takesue Y, Tokimatsu I, et al. The incidence of endophthalmitis or macular involvement and the necessity of a routine ophthalmic examination in patients with candidemia. *PLoS One*. 2019. 23; 14: e0216956.
 - 8) Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology*. 1994; 101: 1302-9.
 - 9) Menezes AV, Sigesmund DA, Demajo WA, Devenyi RG. Mortality of hospitalized patients with *Candida* endophthalmitis. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 2093-2097.
 - 10) Geraymovych E, Conduff JH, Braich PS, Leffler CT, Brar VS. Prevalence and factors predictive of intraocular fungal infection in patients with fungemia at an academic urban tertiary care center. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 1853-1858.
 - 11) Tanaka H, Ishida K, Yamada W, Nishida T, Mochizuki K, Kawakami H. Study of ocular candidiasis during nine-year period. *J Infect Chemother*. 2016; 22: 149-156.
 - 12) Huynh N, Chang HY, Borboli-Gerogiannis S. Ocular involvement in hospitalized patients with candidemia: analysis at a Boston tertiary care center. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012; 20: 100-103.
 - 13) Dozier CC, Tarantola RM, Jiramongkolchai K, Donahue SP. Fungal eye disease at a tertiary care center: the utility of routine inpatient consultation. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1671-1676.
 - 14) Son HJ, Kim MJ, Lee S, et al. Risk factors and outcomes of patients with ocular involvement of candidemia. *PLoS One*. 2019; 14: e0222356.
 - 15) Jampol LM, Sung J, Walker JD, et al. Choroidal neovascularization secondary to

- Candida albicans* chorioretinitis. *Am J Ophthalmol.* 1996; 121: 643-9.
- 16) Deutsch D, Adler S, Teller J, Savir H. Endogenous candidal endophthalmitis. *Ann Ophthalmol.* 1989; 21: 260-265.
 - 17) Dupont B, Drouhet E. Cutaneous, ocular, and osteoarticular candidiasis in heroin addicts: new clinical and therapeutic aspects in 38 patients. *J Infect Dis.* 1985; 152: 577-591.
 - 18) Sorrell TC, Dunlop C, Collignon PJ, Harding JA. Exogenous ocular candidiasis associated with intravenous heroin abuse. *Br J Ophthalmol.* 1984; 68: 841-845.
 - 19) Meyers BR, Lieberman TW, Ferry AP. *Candida* endophthalmitis complicating candidemia. *Ann Intern Med.* 1973; 79: 647-53.
 - 20) Fishman LS, Griffin JR, Sapico FL, Hecht R. Hematogenous *Candida* endophthalmitis--a complication of candidemia. *N Engl J Med.* 1972; 286: 675-681.
 - 21) Martínez-Vázquez C, Fernández-Ulloa J, Bordón J, et al. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1130-1133.
 - 22) del Palacio A, Cuétara MS, Ferro M, et al. Fluconazole in the management of endophthalmitis in disseminated candidosis of heroin addicts. *Mycoses.* 1993; 36: 193-199.
 - 23) Kauffman CA, Bradley SF, Vine AK. *Candida* endophthalmitis associated with intraocular lens implantation: efficacy of fluconazole therapy. *Mycoses.* 1993; 36: 13-17.
 - 24) McQuillen DP, Zingman BS, Meunier F, Levitz SM. Invasive infections due to *Candida krusei*: report of ten cases of fungemia that include three cases of endophthalmitis. *Clin Infect Dis.* 1992; 14: 472-478.

- 25) Schmid S, Martenet AC, Oelz O. Candida endophthalmitis: clinical presentation, treatment and outcome in 23 patients. *Infection*. 1991; 19: 21-24.
- 26) Gallo J, Playfair J, Gregory-Roberts J, Grunstein H, Clifton-Bligh P, Billson F. Fungal endophthalmitis in narcotic abusers. Medical and surgical therapy in 10 patients. *Med J Aust*. 1985; 142: 386-388.
- 27) J R Griffin, T H Pettit, L S Fishman, R Y Foos .Blood-borne Candida endophthalmitis. A clinical and pathologic study of 21 cases . *Arch Ophthalmol* 1973; 89: 450-456.
- 28) Akler ME, Vellend H, McNeely DM, Walmsley SL, Gold WL. Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 657-64.
- 29) Yamamiya A, Kitamura K, Ishii Y, Mitsui Y, Yoshida H. Severe Acute Pancreatitis with Candida Endophthalmitis. *Intern Med*. 2019; 58: 2529-2533.
- 30) Stein J, Latz S, Ellinger J, et al. Fungaemia caused by obstructive renal candida bezoars leads to bilateral chorioretinitis: a case report. *BMC Urol*. 2018; 18: 21.
- 31) Park TY, Yang YJ, Shin SP, et al. Candidemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an immunocompetent patient: A case report and literature review. *Saudi J Gastroenterol*. 2018; 24: 135-137.
- 32) Yamamoto S, Ikeda M, Fujimoto F, et al. Bilateral Candida endophthalmitis accompanying Candida lusitanae bloodstream infection: A case report. *J Infect Chemother*. 2018; 24: 147-149
- 33) Suzuki R, Kuroda H, Matsubayashi H, Ishii A, Toyoda F, Kawarai Lefor A, Sugawara H. Candidemia from an upper urinary tract infection complicated by candida endophthalmitis. *Intern Med*. 2015; 54: 2693-2698.
- 34) Mayercik VA, Eller AW, Pihlblad MS. Fungal endophthalmitis developing in asthmatic individuals treated with inhaled corticosteroids. *Arch Ophthalmol*. 2011;

129: 952-953.

- 35) Vela JI, Roselló N, Díaz-Cascajosa J, Crespí J, Buil JA. Combined retinal detachment and candida chorioretinitis. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010.
- 36) Ozdek S, Urgancioglu B, Ozturk S. Recurrent endogenous Candida. *Ann Ophthalmol (Skokie).* 2009; 41: 118-20.
- 37) Toshikuni N, Ujike K, Yanagawa T, et al. Candida albicans endophthalmitis after extracorporeal shock wave lithotripsy in a patient with liver cirrhosis. *Intern Med.* 2006; 45: 1327-1332.
- 38) Jang GJ, Kim KS, Shin WS, Lee WK. Treatment of candida chorioretinitis with voriconazole. *Korean J Ophthalmol.* 2005; 19: 73-76.
- 39) Cassoux N, Bodaghi B, Lehoang P, Edel Y. Presumed ocular candidiasis in drug misusers after intravenous use of oral high dose buprenorphine (Subutex). *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 940-941.
- 40) Mialhes P, Labetoulle M, Naas T, et al. Unusual etiology of visual loss in an HIV-infected patient due to endogenous endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7: 641-645.
- 41) Gross M, Winkler H, Pitlik S, Weinberger M. Unexpected candidemia complicating ureteroscopy and urinary stenting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998; 17: 583-6.
- 42) Na SK, Park KJ, Kim HJ, Lee SC. Hematogenous endophthalmitis in a patient with candidemia. *Korean J Intern Med.* 1997; 12: 242-244.
- 43) Luttrull JK, Wan WL, Kubak BM, Smith MD, Oster HA. Treatment of ocular fungal infections with oral fluconazole. *Am J Ophthalmol.* 1995; 119: 477-481.
- 44) Maddaluno R, Nobili C, Cocucci P, Bianchi B. Candida chorioretinitis in meningococcal meningitis. *Clin Ter.* 1995; 146: 153-156.

- 45) Nomura J, Ruskin J. Failure of therapy with fluconazole for candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis*. 1993; 17: 888-889.
- 46) Borne MJ, Elliott JH, O'Day DM. Ocular fluconazole treatment of *Candida parapsilosis* endophthalmitis after failed intravitreal amphotericin B. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111: 1326-1327.
- 47) Aguado JM, Barros C, Fernandez-Guerrero M. Cutaneous, ocular, and osteoarticular candidiasis in patients who are not heroin addicts. *J Infect Dis*. 1987; 155: 1082-1083.
- 48) Kinyoun JL. Treatment of *Candida* endophthalmitis. *Retina*. 1982; 2: 215-22.
- 49) Blumenkranz MS, Stevens DA. Therapy of endogenous fungal endophthalmitis: miconazole or amphotericin B for coccidioidal and candidal infection. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98: 1216-1220.
- 50) Aguilar GL, Blumenkranz MS, Egbert PR, McCulley JP. *Candida* endophthalmitis after intravenous drug abuse. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97: 96-100.
- 51) Weinstein AJ, Johnson EH, Moellering RC Jr. *Candida* endophthalmitis. A complication of candidemia. *Arch Intern Med*. 1973; 132: 749-752.
- 52) Onozawa K, Miyake N, Iwasaki N, et al. A case of *Candida albicans* fungus balls in the urinary tract appeared during the course of antifungal treatment for *Candida* endophthalmitis. *J Infect Chemother*. 2015; 21: 687-690.
- 53) Datta N, Arendrup MC, Saunte JP. First report of *Candida palmioleophila* endogenous endophthalmitis. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: e517-518.
- 54) Rosenberger E, Youssef DA, Safdar S, Larzo CR, Myers J. Third case of *Candida dubliniensis* endogenous endophthalmitis in North America: case report and review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2014; 34: 945-950.
- 55) Mochizuki K, Murase H, Yasuda Y, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H.

- Discrepancy of in-vitro data and clinical efficacy of micafungin against *Candida tropicalis* endophthalmitis. *J Infect Chemother*. 2012; 18: 786-769.
- 56) Biju R, Sushil D, Georgy NK. Successful management of presumed *Candida* endogenous endophthalmitis with oral voriconazole. *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57: 306-308.
- 57) Tappeiner C, Goldblum D, Zimmerli S, Fux C, Frueh BE. Donor-to-host transmission of *Candida glabrata* to both recipients of corneal transplants from the same donor. *Cornea*. 2009; 28: 228-230.
- 58) Contreras I, Arruabarrena C, Figueroa MS. Treatment of bilateral candidal endophthalmitis with intravenous caspofungin. *Retin Cases Brief Rep*. 2007; 1: 175-177.
- 59) Weinstein O, Levy J, Lifshitz T. Recurrent *Candida albicans* endophthalmitis in an immunocompromised host. *Can J Ophthalmol*. 2007; 42: 154-155.
- 60) Grueb M, Rohrbach JM, Zierhut M. Amphotericin B in the therapy of *Candida glabrata* endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2006; 25: 1243-1244.
- 61) Sarria JC, Bradley JC, Habash R, Mitchell KT, Kimbrough RC, Vidal AM. *Candida glabrata* endophthalmitis treated successfully with caspofungin. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: e46-8.
- 62) Kusaka S, Hayashi N, Ohji M, Ikuno Y, Gomi F, Tano Y. Macular hole secondary to fungal endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 732-3.
- 63) Recchia FM, Shah GK, Eagle RC, Sivalingam A, Fischer DH. Visual and anatomical outcome following submacular surgery for choroidal neovascularization secondary to *Candida* endophthalmitis. *Retina*. 2002; 22: 323-329.
- 64) Alexandridou A, Reginald AY, Stavrou P, Kirkby GR. *Candida* endophthalmitis after

- tattooing in an asplenic patient. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 518-519.
- 65) Mootha VV, Schluter ML, Das A. Intraocular hemorrhages due to warfarin fluconazole drug interaction in a patient with presumed *Candida* endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 94-95.
- 66) Sikić J, Vukojević N, Katusić D, Sarić B. Bilateral endogenous *Candida* endophthalmitis after induced abortion. *Croat Med J.* 2001; 42: 676-678.
- 67) Ko YC, Liu CJ, Chung YM, Tsai WC. Bilateral endogenous *Candida* endophthalmitis as the presenting manifestation of diabetes mellitus. *Eye (Lond).* 2001; 15: 238-240.
- 68) Dedi R, Kumar A, Chang B, Wright MJ, Brownjohn AM. Candidal endophthalmitis in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 637-638.
- 69) Vose M, Beatty S, Charles SJ. *Candida* endophthalmitis: an unusual complication of prolonged intravenous access. *Postgrad Med J.* 2001; 77: 119-120.
- 70) Ohnishi Y, Tawara A, Murata T, Sakamoto T, Arakawa T, Ishibashi T. Postmortem findings two weeks after oral treatment for metastatic *Candida* endophthalmitis with fluconazole. *Ophthalmologica.* 1999; 213: 341-344.
- 71) Chung YM, Lin JC, Liu JH. Endogenous *Candida* endophthalmitis: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1994; 53: 239-242.
- 72) Guex-Crosier Y, Chave JP, Herbort CP. Postpartum *Candida* endophthalmitis treated with fluconazole. *Ophthalmologica.* 1993; 206: 214-215.
- 73) Langenhaeck M, Zeyen T. Fungal endophthalmitis: a report of two cases. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1993;250:63-6.
- 74) Daily MJ, Dickey JB, Packo KH. Endogenous *Candida* endophthalmitis after intravenous anesthesia with propofol. *Arch Ophthalmol.* 1991 Aug;109(8):1081-4.
- 75) Nahata MC, Davidorf FH, Caldwell JH, Weiss ET. *Candida* endophthalmitis

- associated with total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1981; 5: 150-153.
- 76) Cantrill HL, Rodman WP, Ramsay RC, Knobloch WH. Postpartum *Candida* endophthalmitis. *JAMA.* 1980; 243: 1163-1165.
- 77) Elliott JH, O'Day DM, Gutow GS, Podgorski SF, Akrabawi P. Mycotic endophthalmitis in drug abusers. *Am J Ophthalmol.* 1979; 88: 66-72.
- 78) BONATTI WD, JAEGER EA, FRAYER WC. ENDOGENOUS FUNGAL ENDOPHTHALMITIS. CLINICAL COURSE IN A SUCCESSFULLY TREATED CASE. *Arch Ophthalmol.* 1963; 70: 772-774.
- 79) Bernbeck B, Janssen G, Winterhalter S, Schneider DT, Wessalowski R. Long time survival after reduced chemotherapy in a 15-year-old patient with AML and *Candida krusei* sepsis and eye involvement. *Klin Padiatr.* 2009; 221: 384-385.
- 80) Tedeschi M, Varano M, Schiano Lomoriello D, Scassa C, Parisi V. Photodynamic therapy outcomes in a case of macular choroidal neovascularization secondary to *Candida* endophthalmitis. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17: 124-127.
- 81) Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 2522-2524.
- 82) Rothe C, Ignatius R, Zeitz M, Schneider T. An unusual case of deep candidosis presenting as an infiltrating tumour of the chest wall. *J Infect.* 2006; 53: e239-42.
- 83) Williams MA, McMullan R, Hedderwick S, Mulholland DA, Best RM. Diagnosis and treatment of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmologica.* 2006; 220: 134-136.
- 84) Feman SS, Nichols JC, Chung SM, Theobald TA. Endophthalmitis in patients with

- disseminated fungal disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002; 100: 67-70.
- 85) Tsai CC, Chen SJ, Chung YM, Yu KW, Hsu WM. Postpartum endogenous *Candida* endophthalmitis. *J Formos Med Assoc.* 2002; 101: 432-6.
- 86) A Hvidberg-Hansen Endogenous mycotic retinopathy. Report of a case . *Acta Ophthalmol.* 1972; 50: 515-519.
- 87) Cohen M, Montgomerie JZ. Hematogenous endophthalmitis due to *Candida tropicalis*: report of two cases and review. *Clin Infect Dis.* 1993; 17: 270-272.
- 88) Ramsey MS, Willis NR. Endogenous *Candida* endophthalmitis. *Can J Ophthalmol.* 1972; 7: 126-131.
- 89) Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:e27–8.
- 90) Bisbe J, Miro JM, Latorre X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis.* 1992; 15: 910-923. Review.
- 91) Joshi N, Hamory BH. Endophthalmitis caused by non-*albicans* species of *Candida*. *Rev Infect Dis.* 1991; 13: 281-7. Review.
- 92) Edwards JE Jr, Foos RY, Montgomerie JZ, Guze LB. Ocular manifestations of *Candida* septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. *Medicine (Baltimore).* 1974; 53: 47-75. Review.
- 93) Freeman JB, Davis PL, MacLean LD. *Candida* endophthalmitis associated with intravenous hyperalimentation. *Arch Surg.* 1974; 108: 237-240. Review.
- 94) Michelson PE, Stark W, Reeser F, Green WR. Endogenous *Candida* endophthalmitis. Report of 13 cases and 16 from the literature. *Int Ophthalmol Clin.* 1971; 11: 125-

147. Review.
- 95) Osthoff M, Hilge R, Schulze-Döbold C, Bogner JR. Endogenous endophthalmitis with azole-resistant *Candida albicans*--Case report and review of the literature. *Infection*. 2006; 34: 285-288.
- 96) Hamada Y, Okuma R, Katori Y, et al. Bibliographical investigation (domestic and overseas) on the treatment of endogenous *Candida* endophthalmitis over an 11-year period. *Med Mycol J*. 2013; 54: 53-67.
- 97) Charlier C, Hart E, Lefort A, et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 384-410.
- 98) Breazzano MP, Day HR Jr, Bloch KC, et al. Utility of Ophthalmologic Screening for Patients With *Candida* Bloodstream Infections: A Systematic Review. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 137: 698-710.
- 99) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-50.
- 100) Fisher JF, Taylor AT, Clark J, Rao R, Espinel-Ingroff A. Penetration of amphotericin B into the human eye. *J Infect Dis*. 1983; 14:164.
- 101) Walsh T J, Finberg R W, Arndt, et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 340: 764-771, 1999.
- 102) Goldblum D, Rohrer K, Frueh BE, Theurillat R, Thormann W, Zimmerli S. Ocular distribution of intravenously administered lipid formulations of amphotericin B in a rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3719–23.

- 103) O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Stern WH, Freeman JM. Intraocular penetration of systemically administered antifungal agents. *Curr Eye Res.* 1985;4:131-4.
- 104) Louie A, Liu W, Miller DA, et al. Efficacies of high-dose fluconazole plus amphotericin B and high-dose fluconazole plus 5-fluorocytosine versus amphotericin B, fluconazole, and 5-fluorocytosine monotherapies in treatment of experimental endocarditis, endophthalmitis, and pyelonephritis due to *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 2831–40.
- 105) 山下 陽子 , 望月 清文 , 鳥崎 真人, その他. 内因性真菌性眼内炎におけるフルコナゾールの眼内移行. *臨眼* 1993, 47, 647-651.
- 106) Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:42-7.
- 107) Hamada Y, Ueda T, Miyazaki Y, et al.: Effects of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: A multicentre study conducted in Japan. *Mycoses.* 2020; 63:779-786
- 108) Mochizuki K, Niwa Y, Ishida K, Kawakami H. Intraocular penetration of itraconazole in patient with fungal endophthalmitis. *Int Ophthalmol.* 2013; 33:579-81.
- 109) Mochizuki K, Sawada A, Suemori S, et al. Intraocular penetration of intravenous micafungin in inflamed human eyes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4027-30.
- 110) Spriet I, Delaere L, Lagrou K, Peetermans WE, Maertens J, Willems L.

Intraocular penetration of voriconazole and caspofungin in a patient with fungal endophthalmitis. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:877-8.

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

サマリー

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

5. 硝子体手術

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

Limitation

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

解説

内因性真菌性眼内炎は真菌の全身感染症から血行性に真菌が眼内に伝播し、網脈絡膜に感染し発症する。医療の高度化とともに 1980 年代半ばから増加した疾患で、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 *Candida* 属が 9 割を占め、*Aspergillus* 属、*Cryptococcus* 属、*Fusarium* 属などがこれに次ぐ。*Candida* 属のうち、*C. albicans* によるものが最も多く、次いで *C. tropicalis*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. krusei* などが検出される¹⁾。臨床経過は亜急性または慢性に進行し、通常両眼性で、性差はなく、新生児を含めあらゆる年齢層で発症する。カ

カンジダ血症における眼病変の発症頻度は 2.9～26.5%である。カンジダ血症の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、脈絡網膜炎では 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^{2,3)}。

1. 抗真菌薬眼内投与あるいは硝子体手術の適応

IDSA ガイドライン⁴⁾および ESCMID ガイドライン⁵⁾では、重症の眼内炎（高度の硝子体混濁）症例において早期の硝子体手術と硝子体内へのアムホテリシン B 硝子体内投与が有効とされている。なお、抗真菌薬の全身投与は、抗真菌薬の硝子体内投与後あるいは硝子体手術前後で必ず継続する。薬剤の選択、投与方法および投与期間は前項に準じる。

（1）抗真菌薬眼内投与

a. 目的と利点

真菌病巣が内境界膜を穿破し硝子体内まで進展した症例では、抗真菌薬の硝子体内濃度をその薬効を発揮するに足る程度まで高めることが重要である。しかし全身投与された薬剤の硝子体内への移行は、血液眼関門の存在のため通常不良である。硝子体内投与の利点は、この関門の影響を受けずに期待した薬剤濃度を得ることが可能で、しかも全身的副作用の心配がほとんどないことにある。

b. 適応

抗真菌薬の硝子体内投与が検討されるべき症例^{2,4)}としては、

①視力障害を来す危険性のある病巣が中心窩あるいはその近傍に存在する症例

②抗真菌薬の全身投与にて眼病変が改善せず全身状態不良で硝子体手術が不可能あるいは手術を拒否した症例

③抗真菌薬による合併症にて全身投与の継続が困難な症例

④硝子体手術終了時あるいは硝子体手術後再発例

などで考慮される。

c. 合併症

硝子体内投与の合併症として、水晶体損傷、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離、感染あるいは高眼圧などがある。

(2) 硝子体手術

a. 目的

硝子体手術は、硝子体中に病巣が進展し、抗真菌薬の効果が不十分な場合に選択される。硝子体手術の目的は、①病巣の除去、②抗真菌薬の眼内移行性の亢進および③原因真菌の採取である。

b. 適応

硝子体手術の適応^{2,6)}として、

①適切な抗真菌薬の全身投与にもかかわらず眼内炎が悪化・遷延する症例（投与後 48～72 時間）

②網膜前膜が中心窩近くにあり癒痕収縮で網膜剥離や黄斑円孔を生じる危険性がある症例

③視神経乳頭から増殖血管膜が生じた症例

④乳頭炎と網膜血管炎を合併し抗真菌薬に抵抗する症例

⑤中心窩に大きな病巣（2 分の 1 乳頭径以上）があり抗真菌薬が著効しない症例

⑥初診時すでに高度の硝子体混濁あるいは網膜剥離を有する症例などがあげられる。

c. 注意点

虹彩後癒着による散瞳不良例では眼底周囲の視認性が低下するため周辺部の増殖性変化を見落とすことがあるので注意を要する⁷⁾。両眼に病巣がみられる場合には、片眼だけでも視力回復を目指して、早期に硝子体手術を行うことがある。早期とは真菌性眼内炎（中等度～高度の硝子体炎）診断後 1 週間以内とされる^{6,8)}。ただし、患者の全身状態を考慮し手術適応を決定する。また、精神的苦痛ならびに経済的負担を強いることになるので、患者および家族の意向も重要である²⁾。

本疾患に対する硝子体手術では、通常硝子体基底部に原因病巣がないので前方の硝子体を徹底的に除去することはなく単純硝子体切除術で済むことが多い⁷⁾。しかしながら牽引性網膜剥離や増殖硝子体網膜症などを伴う重症例では、シリコンオイルを注入したり、数回の手術を要したりすることがある^{2,7)}。増殖膜の処理に際し、網膜前増殖組織は網膜下増殖組織と連続しているので、完全な切除は困難である⁷⁾。癒着の強固な部位では、残すあるいは必要最低限の範囲で意図的に周囲網膜を円形に切開し牽引を解除する⁷⁾。一方、術後視力不良例（眼前手動弁以下）が多いので、網膜剥離を生じる前に手術を行うことが望ましい⁸⁾。また若年者では周辺部病変がなく眼底観察が困難な状態でなければ水晶体は温存する⁷⁾。

d. その他

なお、手術に際し、抗真菌薬の術中眼内灌流液への添加あるいは術終了時硝子体内投与が併用されることがある（事項参照）。

2. 選択すべき抗真菌薬は？

眼内投与にあたっては、眼組織（とくに網膜）に対して薬剤の副作用が生じない投与量が用いられる（表1）²⁾。また原因真菌が検出された症例では感受性結果に基づき薬剤を選択する。

a. ポリエン系

欧米では、全身的副作用の軽減あるいは進行した眼内炎に抗真菌薬の全身投与とともに AMPH-B デオキシコール酸（d-AMPH）硝子体内投与が行われる⁴⁾。投与量として 5～10 μ g/0.1mL が推奨されている。AMPH-B リポソーム製剤（L-AMB）の硝子体内投与量として 5～10 μ g/0.1mL が報告されているが臨床に用いた報告は少ない。

b. アゾール系

アゾール系薬の FLCZ や VRCZ の眼内移行は良好であるが硝子体内投与が行われることがある。投与量として、FLCZ では 100 μ g/0.1mL、VRCZ では 50～

100 μ g/0.1mL が用いられている。一方、ITCZ は FLCZ や VRCZ に比し眼内移行は低く、また硝子体内投与として用いた報告は少ない。

c. キャンディン系

キャンディン系薬である MCFG や CPGF は *C glabrata* に良好な抗真菌活性を示すが、全身投与では前房水や硝子体内への移行は不良である。一方、硝子体内投与として用いた臨床例は少ない。

表 1 各種抗真菌薬の硝子体内投与量(μ g/0.1mL)と眼内灌流液濃度(μ g/mL)

| 抗真菌薬 | 略号 | 硝子体内投与量 | 眼内灌流液濃度 |
|-------------------|--------|---------|---------|
| アムホテリシン B | AMPH-B | 5~10 | 5~10 |
| アムホテリシン B リポソーム製剤 | L-AMB | 5 | - |
| ミコナゾール | MCZ | 30~50 | 10 |
| フルコナゾール | FLCZ | 100 | 20 |
| イトラコナゾール | ITCZ | 10 | - |
| ボリコナゾール | VRCZ | 50~100 | - |
| ミカファンギン | MCFG | 5~15 | - |
| カスポファンギン | CPGF | 50~100 | - |

硝子体内への溶液注入量は 0.1mL である。また硝子体内投与量は 0.1mL 中に溶解された薬剤量を示す。

成人硝子体容積 4mL と仮定（強度近視眼や乳幼児では投与量に注意）、ホスフルコナゾール（F-FLCZ）は眼内投与不可。

AMPH-B および L-AMB は注射用水にて溶解。他の抗真菌薬では眼内灌流液あるいは生理食塩水を用いて希釈する。

3. 視力予後

網脈絡膜内に病巣が局限し、早期に適切な抗真菌薬の全身投与をされた発症初期例では視力予後は良好であるが、初診時視力が 0.1 以下、眼内炎発症後 1 か月以上経過した症例では視力予後は不良である^{9,10)}。硝子体手術に至った症例において、適切な時期に手術が行われた症例では黄斑部障害例を除き視力予後は良好であるが、進行例ならびに黄斑部に癒痕あるいは趨嚢を残した例では視力予後不良である^{9,10)}。なお、視力予後を左右する因子として、眼科初診時の低視力（0.01 以下）と耳側網膜血管アーケード内の網脈絡膜病巣が指摘されている⁸⁾。

最後に、カンジダ性眼病変において、外科的治療の介入を避けより良い視機能を維持するためには、早期発見および早期の適切な抗真菌薬の全身投与が最も重要である。

文献

- 1) Ueda T, Takesue Y, Tokimatsu, et al. The incidence of endophthalmitis or macular involvement and the necessity of a routine ophthalmic examination in patients with candidemia. PLoS One. 2019 May 23; 14(5): e0216956. doi: 10.1371/journal.pone.0216956. eCollection 2019.
- 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 2014、協和企画、2014.
- 3) Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. Ophthalmology. 101:1302-1309, 1994.
- 4) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 62:e1-e50, 2016.
- 5) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 18 Suppl 7:19-37, 2012.
- 6) Martínez-Vázquez C, Fernández-Ulloa J, Bordón J, Sopena B, de la Fuente J, Ocampo A, Rubianes M. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. Clin Infect Dis. 27:1130-1133, 1998.
- 7) 園田康平、南場研一、池田恒彦、馬場隆之、山本修一. 症例呈示：眼内増殖性変化を伴う真菌性転移性眼内炎. 眼科手術 25 : 549-553, 2012
- 8) Sallam A, Taylor SRJ, Khan A, et al. Factors determining visual outcome in endogenous *Candida* endophthalmitis. Retina. 32:1129-1134, 2012.
- 9) 矢野啓子. カンジダ眼内炎 臨床と微生物 28 : 201-206、2001

- 10) Takebayashi H, Mizota A, Tanaka M. Relation between stage of endogenous fungal endophthalmitis and prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 244:816-820, 2006.

d. Breakthrough 真菌感染症

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

サマリー

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

Limitation

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

まれる。

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

解説

本ガイドラインでの clinical question は「抗真菌薬投与中のブレイクスルー (breakthrough) 感染時には、他クラスへの抗真菌薬への変更は推奨されるか」である。Breakthrough 真菌感染の定義は様々であり統一された見解はない。最初のエピソードと同じ菌種が継続して検出されるものは、持続感染や難治例、抗真菌薬の終了直後に同じ菌種が検出されるものは再発と考えられるため、本項では除外した。同じ菌種でも再感染の場合は BT 感染といえるが、これらと明確には区別できない。したがって、本ガイドラインでは、抗真菌薬使用中における別の菌種による感染を BT 感染とし、その対応について検討した。Breakthrough 感染は、予防投与、経験的治療、標的治療に関係なく抗真菌薬投与中に発生する。そのため、これらのものも含めた。さらに、好中球減少患者において侵襲性カンジダ症のみを想定した予防投与やエンピリック治療という考え方はいため、侵襲性カンジダ症以外を対象とした予防投与やエンピリック治療中の breakthrough 感染も含めた。

Breakthrough 感染の原因となる真菌は *Candida* 属だけではなく、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属以外の稀な酵母様真菌¹⁻⁴⁾、や *Aspergillus* 属を含む糸状菌など幅

広い。そのため、本ガイドラインでこれらを網羅することは限界がある。本項では、非カンジダ属酵母様真菌と糸状菌を含めた BT 感染のエンピリック治療を重点に述べるが、原因菌が判明したのちの対応は、他の項目やガイドライン、専門解説も併せて参照していただきたい。

1. 好中球減少患者、造血幹細胞移植患者における BT 感染

造血幹細胞移植を含む血液疾患では、非血液疾患に比べて breakthrough 感染の発生は多く、発症リスクとしては、急性白血病⁵⁻⁹⁾、中心静脈カテーテルの留置^{5,9,10, 18)}、副腎皮質ステロイド剤の全身投与¹¹⁻¹³⁾、好中球減少^{5-9,11-14)}、集中治療室への入室^{11, 15)}、低栄養¹⁶⁾、広域抗菌薬の使用^{5,12,17,18)}、消化管への定着¹²⁾、などいくつもの因子の関与が報告されている。また、血液疾患を含む悪性腫瘍の患者の死亡率の比較では、非 breakthrough 感染患者 50%、42.9%に対して、breakthrough カンジダ血症患者の死亡率は各々76%¹¹⁾、85.7%¹⁴⁾と、breakthrough 感染で予後が悪いと報告されている。

過去の歴史的な研究によりカンジダ症の予防として効果が確立している薬剤はフルコナゾール (FLCZ) であるが^{21,22)}、急性骨髄性白血病の抗がん化学療法中の侵襲性アスペルギルス症 (Invasive aspergillosis: IA) の予防効果を期待した FLCZ とイトラコナゾール (ITCZ) を比較したメタ解析の検討では、ITCZ 内用液が FLCZ に比べ IA の発生が少なかった^{20,21)}。また、造血幹細胞移植後の予防投与では、ITCZ 群は FLCZ 群や経口ポリエン薬に対して有意に IA の BT 感染が減少し²¹⁾、ボリコナゾール (VRCZ) 群は FLCZ 群に比べて IA の発生が減少し²³⁾、FLCZ400mg とミカファンギン (MCFG) 1日1回 50mg 投与とのランダム化比較試験では、カンジダ症の発症に差はないものの、MCFG 群で *Aspergillus* による BT 感染の発生が 0.2%と FLCZ の 1.5%と比べて少なかったと報告され

ている²⁴⁾。このように、好中球減少患者や造血幹細胞移植後の FLCZ の予防投与では、常に、*Aspergillus* を含む糸状菌による BT 感染が臨床的に問題である。

一方、酵母様真菌による breakthrough 感染は、ポリエン系薬、アゾール系薬、カンディン系薬のいずれのクラスにおいてもその発生が報告され、原因となる真菌は投与されている抗真菌薬によって異なる。アムホテリシン B デオキシレート剤 (AMPH-B) 薬使用中の breakthrough 感染では *Candida glabrata*⁵⁾、*Candida lusitanae*^{5,25)}、*Candida parapsilosis*¹⁵⁾、*Trichosporon* 属⁵⁾ の BT 感染が報告されていたが、その後登場したリポソーマルアムホテリシン B (L-AMB) との発熱性好中球減少症患者における比較試験では、L-AMB は AMPH-B に比べ、breakthrough カンジダ感染は少なかった²⁶⁾。一方、L-AMB を含むポリエン系に対しては、糸状菌ではあるが、*Aspergillus terreus*、*Aspergillus flavus*、*Scedsporium*⁶⁰⁾ など低感受性を示す真菌もある。

アゾール系薬の中で FLCZ や ITCZ では、breakthrough カンジダ症の原因菌種やアゾール系薬に対する感受性には一定の傾向はみられていない²⁷⁾ とするものから、non *albicans Candida* が多い^{6,28)} とするものまで様々である。しかし、これらの薬剤が十分量投与されているものに着目した検討では、*C. parapsilosis*²⁹⁾、*Candida krusei*^{7,29)}、*C. glabrata*^{7,30)}、*Candida tropicalis*³¹⁾、*Candida guilliermondii*^{32,33)} など、アゾール系薬で感受性が劣る non-*albicans Candida* による breakthrough 感染が比較的多く報告されている。さらに、2000 年代初頭ではあるが、FLCZ 投与中の HIV 感染患者の *Candida albicans* の breakthrough 感染³⁴⁾、FLCZ もしくは ITCZ 投与中の血液悪性腫瘍の *C. albicans* の breakthrough 感染¹⁴⁾ が報告されている。これらはいずれもアゾール薬に対する感受性が低下していたことより、FLCZ や VRCZ との暴露による耐性化が breakthrough 感染の要因として推測されている。FLCZ 投与中にカンジダ血症を発症した患者から回収された *Candida* 28

株の FLCZ の薬剤感受性は FLCZ の 1 日量および累積量と相関していたとの報告もある³⁵⁾。

VRCZ では L-AMB と比較して、breakthrough カンジダ症が低率であったと報告されている⁵⁰⁾。しかしながら、*C. glabrata*^{27,36-38)}、*C. krusei*²⁷⁾による breakthrough 感染の報告があり、FLCZ や ITCZ 同様に VRCZ に対する低感受性が要因として推測されている。また、FLCZ や ITCZ に前投与されていた症例で、VRCZ 耐性 *C. albicans* による感染も報告されており⁴⁹⁾、アゾール系薬間の交叉耐性も推測されている。糸状菌であるが、VRCZ ではムーコル類による感染^{26,39,40)}にも注意が必要である。また、VRCZ では血中濃度が低いと breakthrough 感染が多くなるとの報告がある⁴⁰⁾。

MCFG やキャスポファンギン(CPFG)などのキャンディン系薬投与においては、*C. parapsilosis*^{4,41,42)}、*C. glabrata*⁴⁾、*C. tropicalis*⁴³⁾、*Candida fermentati*⁴⁴⁾、*Trichosporon* 属^{1,4,45,46)}、*Cryptococcus* 属³⁾、*Rhodotorula* 属^{1,47)} や、FKS mutation によるキャンディン耐性化 *Candida* 属による BT 感染の報告もある^{43,48,66)}。我が国からは血液疾患を有する患者における MCFG 投与中の真菌血症 39 例の検討では、35 の保存株のうち、*C. parapsilosis* (14 株)、*Trichosporon asahii* (7 株)、*C. glabrata* (5 株)、および他の真菌種 (9 株) であったとする報告があった⁴⁾。キャンディン系薬投与中の BT 感染の原因菌は、自然耐性あるいは低感受性のものの報告が多い^{4,9)}。

2. 非血液疾患における BT 感染症

非好中球減少患者にのみ着目して breakthrough カンジダ感染を検討した報告は少ないが、リスク因子として、持続的血液濾過透析⁵¹⁾、中心静脈カテーテル留置⁵²⁾、乳幼児^{52,53,54)}、集中治療室への長期入院、皮膚や粘膜へのカンジダ定

着¹⁵⁾、が報告されている。breakthrough カンジダ感染の生命予後を検討した報告では、新生児では非新生児の小児と比べ死亡に対するオッズ比が 2.99 (95%CI 1.04-8.6 7P=0.043) と報告されている⁵⁴⁾。小児における 13 年間のコホート研究では、45 例の breakthrough カンジダ血症の合計 79.1%は抗真菌に感受性のある *Candida* が原因で、抗真菌薬へ耐性を示すものは FLCZ を投与されている患者の 5 例にのみにみられたと報告されている⁵³⁾。原因菌として、*non-albicans Candida*、特に、*C. parapsilosis* のことが多^{15,52)}。

また、近年では多剤に耐性を示す *Candida auris* による血流 breakthrough 感染の報告があり⁵⁵⁻⁵⁷⁾、非血液疾患においてもその発生が報告されている^{56,57)}。

3. BT 感染に対するストラテジー

a. 抗真菌薬

アゾール系薬投与下における breakthrough 感染時に、アゾール系薬を増量すべきとする論文は見つからなかった。キャンディン系薬では、同種 HSCT に着目した研究ではあるが、MCFG を含む十分な用量の抗真菌薬を受けていても、MCFG との感受性に関係はなく、breakthrough 感染は発症するとの報告もある¹³⁾。先に述べたように、アゾール系薬やキャンディン系薬における breakthrough 感染は低感受性や自然耐性が原因のこともあるため、それぞれの薬剤の増量は推奨できない。

一方、breakthrough 感染を疑った時のエンピリック治療として、別系統の抗真菌薬に変更すべきかかの質の高い検討はないが、これまでの報告の多くは、ポリエン系も含め感染発生時に使用されていた抗真菌薬と別の系統のものへ、さらに、菌種や薬剤感受性が判明すれば、適合される抗真菌薬へと変更されていることが多い。Breakthrough 感染のエンピリック治療での併用療法については、有用

とする報告はないが、アゾール系薬に低感受性を示す *A. fumigatus* 関連種が原因の IA の場合、カンディン系薬への変更やカンディン系薬と他クラスとの併用が有用だったとする症例報告がある⁶¹⁻⁶³⁾。真菌症に対し高リスク因子では *Candida* だけではなく、その他の希な酵母様真菌¹⁾や、糸状菌を網羅した breakthrough 感染対応が必要となる。血液疾患における breakthrough 糸状菌感染を疑った場合のフローチャートが公開され⁵⁸⁾、この中では、明確な根拠はないが 2 クラスの抗真菌薬の併用も推奨されている。

以上より、個々の臨床背景から発生しやすい真菌症や薬剤交叉耐性の発生を検討し、最初に投与している抗真菌薬がカバーしていない別のクラスへの抗真菌薬へ変更が推奨される^{1,3,4,49,53,58,59,64,65)}。具体的には、我が国における breakthrough 感染の現状を鑑み、FLCZ を投与していた場合、カンディン系薬など低感受性 *Candida* 属菌や糸状菌に対して活性を有する抗真菌薬へ、VRCZ を投与していた場合、L-AMB などの *Aspergillus* 以外の糸状菌に対して活性を有する抗真菌薬へ、カンディン系薬を投与していた場合、VRCZ などの *Trichosporon* に対して活性を有する抗真菌薬へ、L-AMB を投与していた場合、*Aspergillus terreus* や *Scedsporium* などのポリエン系薬に低感受性や無効の原因菌を想定し VRCZ への変更することが勧められる。breakthrough カンジダ感染に対するエビデンスはないが、重症化、難治化が予測される糸状菌感染についてはカンディン系薬と他剤との併用療法を考慮する。

一方、多剤耐性傾向がみられる *C. auris* については、海外では *C. auris* 感染のうち breakthrough 感染が 28.6% を占めたとの報告がある⁵⁶⁾。ただし、日本からの報告は限られており、現時点では常に想定しておく必要はないが、疑った場合の対応や検査体制の確立が早急な課題である。

b. 血管留置カテーテルの抜去など、その他の対応

一方、breakthrough 感染の発生の要因は抗真菌薬以外にも様々で、それらの解消や解決も治療に重要である。*C. parapsilosis* によるものや、ICU や小児領域での発症例では、カテーテル感染に関連があるとするものが多い一方、腸管感染や粘膜感染によるものも少なからずあり、患者背景で異なるものと思われる。報告された著者らの意見としては、breakthrough 発生時に血管内留置カテーテルがあれば、その抜去をより強く推奨している^{64,65)}。

好中球減少などの高リスク因子の存在も breakthrough 感染の予後の要因とされており、リスク因子の軽減が感染症への対応では重要となる。特に、わが国で遭遇することの多いトリコスポロン症を疑った場合には、VRCZ への変更が推奨されるが、好中球数の回復が重要な予後因子となる⁴⁶⁾。動物実験であるが、G-CSF や M-CSF の投与が有用であるとの報告がある。VRCZ では、血中濃度が低いと breakthrough 感染が多くなるとの報告があるため、TDM を実施しながら投与量を調整する必要がある⁴⁰⁾。

文献

- 1) Chitasombat MN, Kofteridis DP, Jiang Y, Tarrand J, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Rare opportunistic (non-Candida, non-Cryptococcus) yeast bloodstream infections in patients with cancer. *J Infect.* 2012; 64(1): 68-75.
- 2) Fernández-Ruiz M, Guinea J, Puig-Asensio M, et al.; CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC) and REIPI. Fungemia due to rare opportunistic yeasts: data from a population-based surveillance in Spain. *Med Mycol.* 2017; 55(2): 125-136.
- 3) Pande A, Non LR, Romee R, Santos CA. *Pseudozyma* and other non-Candida opportunistic yeast bloodstream infections in a large stem cell transplant center. *Transpl Infect Dis.* 2017 Apr;19(2). Epub 2017 Mar 6.

- 4) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, et al. Micafungin Breakthrough Fungemia in Patients with Hematological Disorders. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Apr 26; 62(5). Print 2018 May.
- 5) Krcmery V Jr, Oravcova E, Spanik S, et al. Nosocomial breakthrough fungaemia during antifungal prophylaxis or empirical antifungal therapy in 41 cancer patients receiving antineoplastic chemotherapy: analysis of aetiology risk factors and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41(3): 373-80.
- 6) Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk Factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 15; 33(10): 1676-81.
- 7) Kontoyiannis DP, Reddy BT, Hanna H, Bodey GP, Tarrand J, Raad II. Breakthrough candidemia in patients with cancer differs from de novo candidemia in host factors and *Candida* species but not intensity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(9): 542-5.
- 8) Boktour MR, Kontoyiannis DP, Hanna HA, et al. Multiple-species candidemia in patients with cancer. *Cancer.* 2004; 101(8): 1860-5.
- 9) Kim SH, Choi JK, Cho SY, et al. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents. *Med Mycol.* 2018; 56(2): 197-206.
- 10) Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzingler M, Koo S: Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia. *PLoS One.* 2015; 10: e0140930
- 11) Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis.* 2001 Jun 15;

- 32(12): 1713-7.
- 12) Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21(3): 209-11.
 - 13) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Breakthrough Candidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Japanese Hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 24; 61(4). Print 2017 Apr.
 - 14) Chung JW, Lee SO, Choi SH, et al. Risk factors and outcome for breakthrough candidaemia in patients with cancer. *Mycoses*. 2006; 49(2): 114-8.
 - 15) Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. Risk factors and outcome for nosocomial breakthrough candidaemia. *J Infect*. 2006; 52(3): 216-22.
 - 16) Kaito S, Sekiya N, Najima Y, et al. Nutritional risk index as a risk factor for breakthrough candidemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019 May 29. doi: 10.1038/s41409-019-0541-1. [Epub ahead of print]
 - 17) Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network: Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116: 5111-5118.
 - 18) Kralovicova K, Spanik S, Oravcova E, et al. Fungemia in cancer patients undergoing chemotherapy versus surgery: risk factors, etiology and outcome. *Scand J Infect Dis*. 1997; 29(3): 301-4.
 - 19) 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: 845-851.
- 20) 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: 1545-1552.
 - 21) Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al.: Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2007; 25: 5471-5489.
 - 22) Glasmacher A, Prentice A, Gorschlütter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. J Clin Oncol 2003; 21: 4615-4626.
 - 23) Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network: Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2010; 116: 5111-5118.
 - 24) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2004; 39: 1407-1416.
 - 25) Krcmery V Jr, Mateicka F, Grausova S, Kunova A, Hanzen J. Invasive infections due to *Clavispora lusitaniae*. FEMS Immunol Med Microbiol. 1999; 23: 75-8.
 - 26) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med. 1999; 340(10): 764-

71.

- 27) Safdar A, van Rhee F, Henslee-Downey JP, Singhal S, Mehta J. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28(9): 873-8.
- 28) Kovacicová G, Spánik S, Kunová A, et al. Prospective study of fungaemia in a single cancer institution over a 10-y period: aetiology, risk factors, consumption of antifungals and outcome in 140 patients. *Scand J Infect Dis*. 2001; 33(5): 367-74.
- 29) Alexander BD, Schell WA, Miller JL, Long GD, Perfect JR. *Candida glabrata* fungemia in transplant patients receiving voriconazole after fluconazole. *Transplantation*. 2005; 80(6): 868-71.
- 30) Krcmery V Jr, Krupova I, Mateicka F, et al. *Candida glabrata* fungemia in a tertiary cancer institution in Slovakia. *J Infect Chemother*. 1999; 5(3): 163-167.
- 31) Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, et al. Fatal candidemia caused by azole-resistant *Candida tropicalis* in patients with hematological malignancies. *J Infect Chemother*. 2012; 18(5): 741-6.
- 32) Hirano R, Sakamoto Y, Kitazawa J, Yamamoto S, Kayaba H. Epidemiology, practice patterns, and prognostic factors for candidemia; and characteristics of fourteen patients with breakthrough *Candida* bloodstream infections: a single tertiary hospital experience in Japan. *Infect Drug Resist*. 2018; 11: 821-833.
- 33) Nakazawa H, Nishina S, Senoo Y, et al. Breakthrough *Candida guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*) fungemia after cord blood transplantation for extranodal NK-cell lymphoma with azole prophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2018 Aug; 20(4): e12922. Epub 2018 Jun 11.

- 34) Muñoz P, Fernández-Turégano CP, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M, Peláez T, Bouza E. Frequency and clinical significance of bloodstream infections caused by *C. albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002; 44(2): 163-7.
- 35) Clancy CJ, Staley B, Nguyen MH. In vitro susceptibility of breakthrough *Candida* bloodstream isolates correlates with daily and cumulative doses of fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(10): 3496-8.
- 36) Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(5): 743-6.
- 37) Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med*. 1996; 100(6): 617-23.
- 38) Pana ZD, Kourti M, Vikelouda K, et al. Voriconazole Antifungal Prophylaxis in Children With Malignancies: A Nationwide Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40(1): 22-26.
- 39) Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al: Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350-1359.
- 40) Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al. Mehta J: Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 40: 451-456, 2007.
- 41) Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center.

- Pharmacotherapy. 2008; 28(1): 64-73.
- 42) Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009; 115(20): 4745-52.
- 43) Garcia-Effron G, Kontoyiannis DP, Lewis RE, Perlin DS. Caspofungin-resistant *Candida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(11): 4181-3.
- 44) Morita K, Honda A, Koya J, et al. Three cases of *Candida fermentati* fungemia following hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2018; 24(7): 576-578.
- 45) Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 143-147.
- 46) Suzuki K, Nakase K, Kyo T, et al. Fatal *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2010; 84(5): 441-7.
- 47) Lunardi LW, Aquino VR, Zimmerman RA, Goldani LZ. Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* fungemia in a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(6):e60-3.
- 48) Fekkar A, Meyer I, Brossas JY, et al. Rapid emergence of echinocandin resistance during *Candida kefyr* fungemia treatment with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(5): 2380-2.
- 49) Myoken Y, Kyo T, Sugata T, Murayama SY, Mikami Y. Breakthrough fungemia caused by fluconazole-resistant *Candida albicans* with decreased susceptibility to voriconazole in patients with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006; 91(2):

287-8.

- 50) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 225-34.
- 51) Flanagan PG, Barnes RA. Hazards of inadequate fluconazole dosage to treat deep-seated or systemic *Candida albicans* infection. *J Infect.* 1997; 35(3): 295-7.
- 52) Kovacicová G, Mateicka F, Hanzen J, et al. Breakthrough candidaemias during empirical therapy with fluconazole in non-cancer and non-HIV adults caused by in vitro-susceptible *Candida* spp.: report of 33 cases. *Scand J Infect Dis.* 2001; 33(10): 749-51.
- 53) Lai MY, Hsu JF, Chu SM, et al. Breakthrough candidemia in children: clinical and microbiological characteristics, therapeutic strategies and impact on outcomes. *Future Microbiol.* 2017; 12: 695-705.
- 54) Hsu JF, Lai MY, Lee CW, et al. Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 194.
- 55) Lee WG, Shin JH, Uh Y, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(9): 3139-42.
- 56) Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, et al. Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33(6): 919-26.
- 57) Osei Sekyere J. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen.* 2018 Aug;7(4): e00578. Epub 2018 Jan 18.

- 58) Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(10): 1621-1630.
- 59) Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al.: Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24 Suppl 1: e1-e38.
- 60) Safdar A, Papadopoulos EB, Young JW. Breakthrough *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) brain abscess during therapy for invasive pulmonary aspergillosis following high-risk allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Scedosporiasis and recent advances in antifungal therapy*. *Transpl Infect Dis*. 2002; 4(4): 212-7.
- 61) Yoshida H, Seki M, Umeyama T, et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus lentulus*: Successful treatment of a liver transplant patient. *J Infect Chemother*. 2015; 21(6): 479-81.
- 62) Tetsuka N, Yaguchi T, Machida H, Ito S, Miyairi I. Tetsuka N, Invasive pulmonary aspergillosis due to azole-resistant *Aspergillus lentulus*. *Pediatr Int*. 2017; 59(3): 362-363.
- 63) Yamairi K, Ido K, Nakamura S, et al. Successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis caused by *Aspergillus felis*, a cryptic species within the *Aspergillus* section *Fumigati*: A case report. *J Infect Chemother*. 2019; 25(4): 307-310.
- 64) Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, et al. Clinical and microbiological characteristics, and impact of therapeutic strategies on the outcomes of children with candidemia. *Sci Rep*. 2017 24; 7(1): 1083.
- 65) Kim SH, Choi JK, Cho SY, et al. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough

yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents. *Med Mycol.* 2018; 56(2): 197-206.

- 66) Saraya T, Tanabe K, Araki K, et al. Breakthrough invasive *Candida glabrata* in patients on micafungin: a novel FKS gene conversion correlated with sequential elevation of MIC. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(7): 2709-12.

e. カンジダ血症の management bundle

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

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

: Key項目

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

2. 侵襲性カンジダ症疑い例に対するエンピリック治療

a. 好中球減少患者

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

PICO

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

I: キャンディン系薬

C: その他の抗真菌薬

O: 臨床効果, 予後, 副作用

サマリー

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

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

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

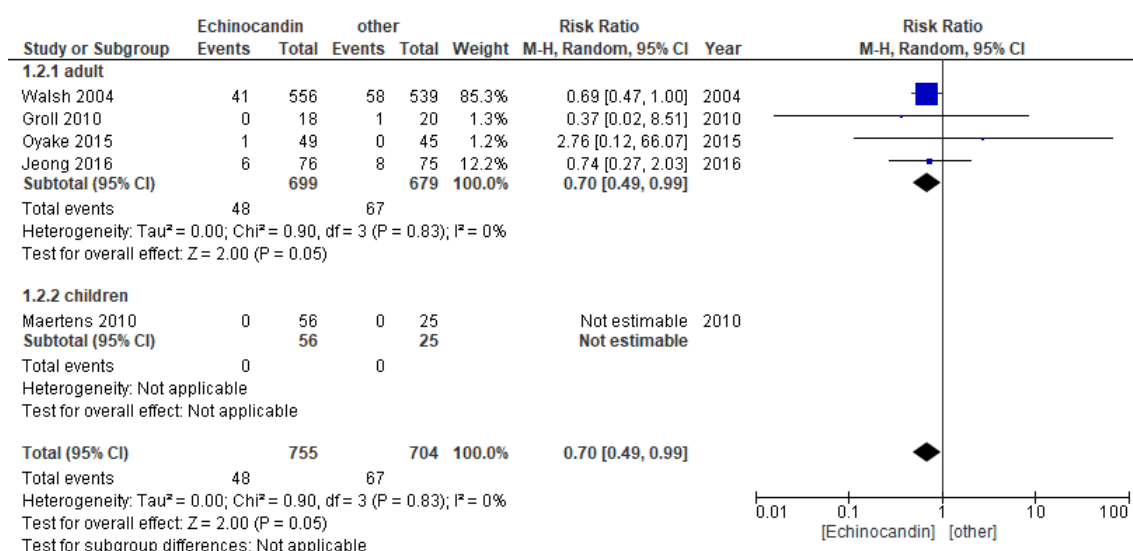


図 1. 死亡リスクの Forest plot: キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

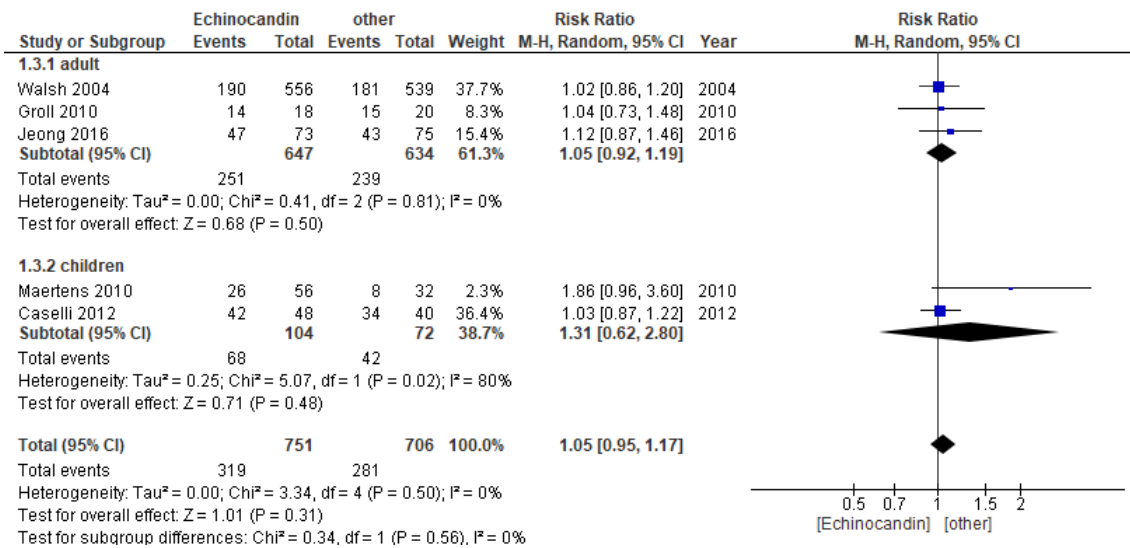


図 2. 臨床効果の Forest plot : キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

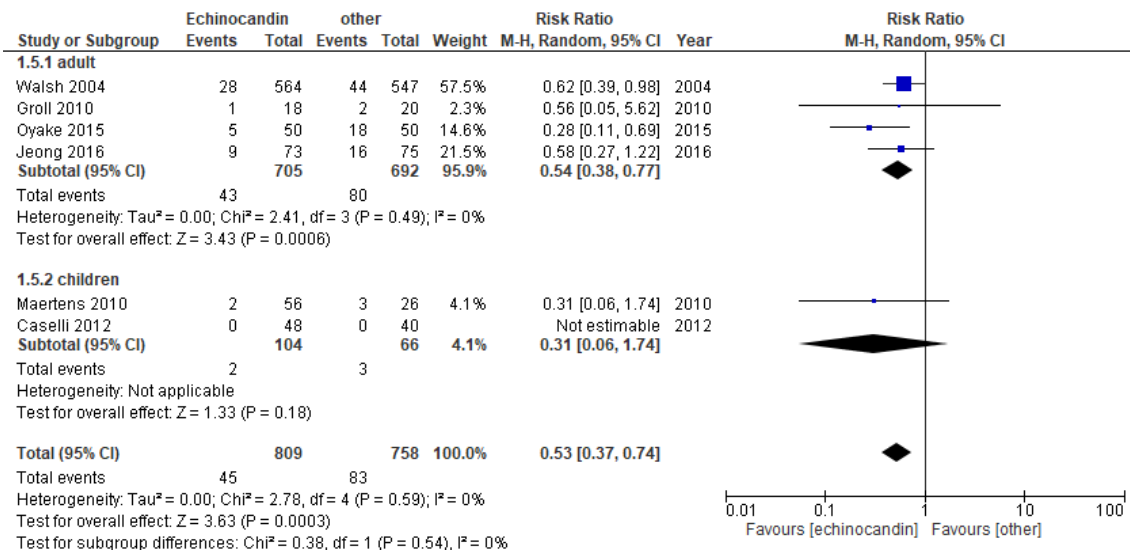


図 3. Grade III/IV の副作用による治療中断の Forest plot : キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

Limitation

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

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

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

解説

項目のタイトルは「侵襲性カンジダ症疑い例に対するエンピリック治療は？：好中球減少患者」であるが、米国感染症学会 (IDSA)による侵襲性カンジダ症ガイドライン¹では、この項目は削除されている。たしかに好中球減少患者において侵襲性カンジダ症のみを想定したエンピリック治療という考え方はない。そのため、本ガイドラインでの clinical question は「好中球減少患者でカンジダ症も含めた侵襲性真菌感染を疑う場合に、キャンディン系薬を第一選択として用いることは推奨されるか」とし、PICOのP(population)は「FNで広域抗細菌薬使用にもかかわらず発熱持続する侵襲性真菌感染疑い例」に設定した。

1. FN に対する抗真菌治療戦略

真菌感染の確定診断がなされていない症例に対する治療戦略として、不明熱持続期間を指標とした抗真菌薬エンピリック治療 (symptom driven) と、何らかの検査を根拠に治療を開始する先制攻撃的な preemptive 抗真菌治療 (diagnosis driven)が報告されている (図4、表1)²⁻⁴。

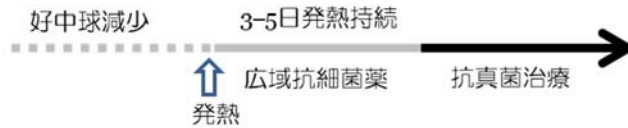
これら戦略の適応を決める上で、FN のリスク評価が重要である。

Lehnbecher ら^{9,10}は、血液悪性腫瘍に対する化学療法または造血幹細胞移植を受けた小児患者における侵襲性真菌症発症の高リスクとして、同種造血幹細胞移植、急性骨髄性白血病、急性白血病再発期に加え、長期好中球減少や高用量ステロイド使用を挙げている。また Ko ら¹¹は侵襲性真菌症発症のリスク因子として詳細な報告をしている。まず患者側要因として、原疾患では悪性リンパ腫、骨髄腫、小児急性リンパ性白血病などを低-中リスクとしているのに対し、急性骨髄性白血病を高リスクに位置付けている。また再発難治症例、標準治療適応外 (アンフィット)、疲弊患者 (フレイル)は高リスクとした。次に治療要因として、好中球減少の程度、ステロイド使用量、造血幹細胞移植においては前処置やドナー、移植片対宿主拒絶反応 (graft versus host disease, GVHD)発症を考慮している。さらに真菌のコロナイゼーションや孢子吸引に関係する職業、工事などの環境要因にも言及している。このように侵襲性真菌症発症のリスクは、想定される環境や対象によって異なるため、高リスクの定義として定まったものは存在しない。本稿では種々の報告に共通する群として、同種造血幹細胞移植および急性白血病 (小児急性リンパ性白血病では他のリスク因子がある場合) が妥当とした。

ここで、FN による合併症のリスク層別化スコアとして、Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)¹²や Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)¹³が報告され、低リスクと評価されれば、経口薬による FN の外来治療が可能としている。MASCC の評価項目は、症状の程度、血圧低下なし、慢性閉塞性肺疾患、固形癌/血液腫瘍で真菌感染の既往なし、外来患者、脱水なし、60 歳以下で、低リスクであれば合併症発生率は 5%以下としている。本ガイドラインで述べている高リスクは、原疾患や好中球減少遷延など FN 自体のリスクを指す。すなわち本稿でのリスク分類は、エンピリック治療の適応に関するものであり、抗真菌薬予防の必要性に関する分類も同様である。MASCC や

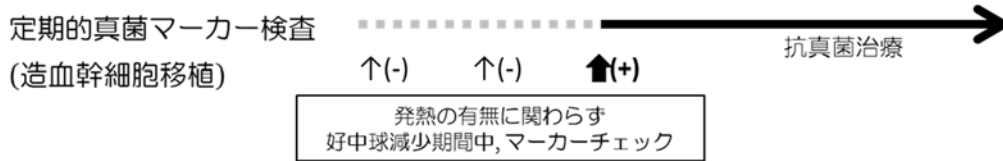
CISNE のリスク評価とは目的が異なる点に注意が必要である。

1. エンピリック (fever driven)



2. 先制攻撃的 (preemptive) 治療 (diagnosis driven)

真菌感染診断 (Proven/probable)なく, マーカー, 画像, 臨床所見をもって治療開始



Girmania C ら(文献 2)を改変

図 4. 好中球減少患者における抗真菌薬エンピリック治療と先制攻撃的 (preemptive)治療

表 1. 好中球減少患者における抗真菌治療ストラテジー

| 治療ストラテジー | 臨床症状 (発熱持続期間) | 疑診 (バイオマーカー, 画像) | 確定診断 |
|-------------------------------|------------------|------------------|------|
| Preemptive | +/- | + | - |
| Empiric (高リスク) (= 本CQでの対象) | 3-5日の発熱持続 | 必要としない | - |
| Empiric (低リスク) | ≥7日の発熱持続 | + | - |
| 標的治療 | + | 必要としない | + |

a. 抗真菌薬エンピリック治療

広域抗細菌薬治療にもかかわらず持続する原因不明の発熱を呈する好中球減少患者に対する抗真菌治療と定義される²。通常高リスク例では96時間（または3-5日）以上持続する発熱または発熱再発時に治療開始する^{5,6}。とくに10日を超える好中球減少が予測される場合は糸状菌感染のリスクを考慮し抗真菌薬を選択する^{7,8}。

その他の低リスク血液悪性腫瘍や固形癌¹⁴における化学療法後のFNに対してFN持続期間のみを指標とした抗真菌薬エンピリック治療のエビデンスはなく、推奨されない。臨床的に許せば抗真菌治療開始を7日後まで遅らせ^{2,7}、 β -D-グルカン値、ガラクトマンナン値、画像診断など侵襲性真菌感染を疑う所見を指標として抗真菌治療の適応を判断する（表1）。その意味でFN低リスク症例における治療方針は血液内科以外の領域で主に扱う非好中球減少患者、抗菌薬不応性発熱の場合における抗真菌薬開始基準と大きく変わらない^{15,16}。別項で述べる非好中球減少患者におけるエンピリック治療と好中球減少患者におけるエンピリック治療の捉え方が大きく異なることに注意が必要である（表1）。

b. Preemptive 治療

発熱の有無に関わらず微生物学的検査または画像検査で真菌感染が疑われるものの、真菌感染の診断クライテリアを満たさない好中球減少例に対する抗真菌治療²。検査結果で possible であれば、FN 持続期間 96 時間を待つことなく、先制攻撃的に治療を行う (図 4、表 1)。

Preemptive 治療では、ガラクトマンナン陽性、肺浸潤影、副鼻腔炎 の存在⁴などカンジダ属よりむしろアスペルギルス属、zygomycetes などの糸状菌を想定しており、本ガイドラインの範疇から外れること、preemptive therapy でエンピリック治療より予後を改善した結果は示されていないこと¹⁷、preemptive 治療における抗真菌薬の head-to-head の比較試験は行われていないことから、preemptive 治療に関する推奨は行わなかった。

- 1) 血清バイオマーカー：occult infection の早期診断マーカーとして、好中球減少患者ではガラクトマンナン抗原を測定し、陽性であれば診断に必要な検査を追加実施する。カットオフ値は 2 回連続 index ≥ 0.5 、単回で index ≥ 0.7 が示されている³。
- 2) Surveillance-driven antifungal strategy：造血幹細胞移植例では発熱の有無に関わらず好中球減少全期間定期的に真菌マーカー、画像診断によるサーベイランスを実施し、陽性化と同時に先制攻撃的に抗真菌治療を開始する²。
- 3) 非無菌部位からの糸状真菌の検出：気道や腸管からアスペルギルス属や接合菌が検出された場合は、確定診断ではないが抗真菌治療を開始する²。

2. FN における抗真菌薬エンピリック治療の適応

Goldberg ら⁵は、systematic review により、FN に対する抗真菌薬エンピリック治療で、対照 [抗真菌薬非投与 (6 試験)、preemptive 治療 (1 試験)]と比較し死

亡では差を認めなかったが、侵襲性真菌症発生は減少したことを報告している。この結果により高リスク症例での抗真菌薬エンピリック治療は推奨されるが、Caselli ら¹⁸は、低リスク症例において、抗真菌薬非投与を対照とし、caspofungin (CPFG)、liposomal amphotericin B (L-AMB)と臨床効果を比較したところ、差を認めなかった(各々、87.5%, 94.1%, 80.0%, $p=0.41$)。低リスク例におけるFNに対する抗真菌薬エンピリック治療の有無によるその他のRCTの報告はみられなかったことから、低リスク例では適応としないとした。

3. FNにおける抗真菌エンピリック治療における抗真菌薬の選択

Walshら¹⁹は、持続FN 687例を対象に、conventional amphotericin B (cAMPH)とL-AMBを比較したRCT (抗真菌薬は発熱、好中球減少の間は継続し少なくとも5日間)を実施し、生存、解熱で差を認めず、breakthrough 真菌感染、投与時間関連反応、腎障害がL-AMBで有意に低率であったことを報告し、このRCTをもってL-AMBはFNでの抗真菌治療の標準薬となった。

その後、CPFG においてL-AMBを対照として、FNにおけるRCTが1095例で行われた²⁰。臨床効果判定基準としては、下記の5つの因子が示されている。

1)baselineに侵襲性真菌感染が存在すれば、その治療に成功、2)Breakthrough真菌感染のないこと、3)治療後7日以上生存、4)効果不良または副作用で治療中断、5)好中球減少期間中に48時間以上解熱。その結果、臨床効果は各々33.9%、33.7%と差を認めず、CPFGの非劣性が証明され、治療中断はCPFGで有意に低率であった。

Voriconazole (VRCZ)と対照薬のL-AMBのRCT²¹ (FN、837例)において、primary endpointである臨床効果はVRCZ群26.0%、L-AMB 30.6% (95% CI-10.6-1.6)で下限の-10を下回ったことから、VRCZは非劣性クライテリアを達成できなかった。ただしVRCZ で、breakthrough真菌感染は有意に低率であり、副作用 (投与時間関連

反応、腎障害)も予防された。また経口スイッチ可能であるという利点もある。

これらの質の高いエビデンスを根拠に、多くのガイドラインではL-AMBとCPFPGを第1選択薬として推奨し^{6,9,22-24}、VRCZを代替薬とした(表2)。MCFGは臨床研究が少なく推奨度においてCPFPGと差別化されている。一方、米国感染症学会ガイドライン委員会は、明確なエビデンスはないものの、全てのカンディン系薬における治療効果は同等とみなし、CPFPGに限定せずカンディン系薬を第1選択とした⁷。またVRCZはエビデンスの質は劣るものの、前述の長所を考慮し第1選択薬の一つに推奨している^{7,25}。

Chenら²⁶は抗真菌薬同士1対1(head-to-head)のRCTにおけるsystematic reviewを実施し、死亡はいずれのRCTでも差はなく、臨床効果ではitraconazole(ITCZ)はcAMPHより優れていたが、他の抗真菌薬同士では差を認めていない。臨床成績とランク確率(1:最下位、10:最上位)での評価(network meta-analysis)では、死亡ではCPFPGが、真菌関連死亡や臨床的効果ではMCFGが優れた傾向であったとしている。

Sekoら²⁷は血液悪性腫瘍発熱症例でのエンピリック治療において、MCFGとCPFPGのRCTを行い、解熱率と解熱に要する期間に差がないことを報告している。またKubiakら²⁸は、後方視的に観察研究を行い、効果や安全性で両者に差がないとした。さらに比較試験ではないものの、MCFGのFNに対する良好な治療成績も報告されている²⁹⁻³¹。

以上のことから、clinical question「好中球減少患者でカンジダ症も含めた侵襲性真菌感染を疑う場合に、カンディン系薬を第一選択として用いることは推奨されるか」に対するエビデンスに基づいた結論を導くために、CPFPGにMCFGを加えたカンディン系薬をintervention(I)、他の抗真菌薬をcontrol(C)、outcome(O)を臨床効果、予後、副作用とし、systematic review、メタ解析を行った³²。また

サブ解析として、キャンディン系薬と各ガイドライン^{6,9,21-24}で第1選択薬として推奨されているL-AMBとの比較も行った。

表2. 各ガイドラインにおける持続するFNに対する抗真菌薬の選択

| | Recommendation | | | |
|--|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| | Strong | Moderate | Marginally /Insufficient evidence | Against use |
| IDSA, aspergillosis 2016 ⁷ | LF-AMPH, candin, VRCZ | - | | |
| IDSA, candidiasis 2009 ²⁵ | LF-AMPH, CPFPG, VRCZ | FLCZ, ITCZ | | - |
| IDSA, candidiasis 2016 ¹ | No recommendation | | | |
| ESCMID-ECMN-ERS 2017 ⁸ | CPFPG | L-AMB, VRCZ, MCFG | ITCZ, ABCD, AMCD | cAMPH, FLCZ |
| 3 rd ECIL, 2009 ⁶ | L-AMB, CPFPG | ABCD, AMCD ITCZ, VRCZ | FLCZ | cAMPH |
| DGHO, 2017 ²⁴ | L-AMB, CPFPG | VRCZ | ITCZ, MCFG | ABCD, AMCD, cAMPH |
| Taiwan, 2016 ¹¹ | cAMPH, L-AMB, CPFPG | VRCZ, ITCZ, MCFG | | - |
| Pediatric patients, 2017 ¹⁰ | L-AMB, CPFPG | - | | |
| 4 th ECIL, pediatric patients, 2014 ²³ | L-AMB, CPFPG | - | | |
| ESCMID-ECMM 2019 ²² | L-AMB, CPFPG | | | ABCD, cAMPH |
| 本ガイドライン | Candin (1-I) | L-AMB (2-I), VRCZ (2-II) | ITCZ (3A-III) | cAMPH (4-II), FLCZ (3C-III) |

IDSA: Infectious diseases Society of America; ESCMID: European Society for Clinical Microbiology and Infectious disease; ECMM: the European Confederation of Medical Mycology; ERS: the European Respiratory Society; ECIL: European conference on infections in leukemia; DGHO: German Society of Hematology and medical oncology

LF-AMB: Lipid formation amphotericin B; VRCZ: voriconazole; CPFPG: caspofungin; L-AMB: liposomal amphotericin B; cAMPH: conventional amphotericin B; FLCZ: fluconazole; ITCZ: itraconazole; MCFG: micafungin; AMCD: amphotericin B colloidal dispersion; AMLC: amphotericin B lipid complex

4. 本ガイドライン委員会で実施した systematic review、メタ解析³²

Pubmedを2019年9月3日まで検索した。検索用語は echinocandin、caspofungin、micafungin、anidulafungin、neutropenia、fever とし、英文での empiric antifungal

therapy に関する randomized control trial を採用した。empiric antifungal therapy の定義は真菌感染の確定診断がなされず、FN 症例に対する広域抗細菌薬 72~96 時間以上の治療でも効果不良の場合の抗真菌薬治療とした。Primary outcome は死亡とし、治療効果は、各 RCT で診断基準が一定でないため secondary outcome とした。副作用として抗真菌薬による治療中断も評価した。

a. キャンディン系薬と他の抗真菌薬を比較した RCT (表 3、図 5)

6 つの RCT が選択された^{18,20,33-36}。キャンディン系薬による治療は死亡リスク低下因子であった[リスク比 (RR) 0.70, 95%信頼区間 (95% CI) 0.49-0.99]。小児例の RCT で死亡の評価のあるものは 1 件のみで、両アームとも死亡例は認めなかったため、成人を対象としたメタ解析でも全体の評価と同じ結果であった (図 1)。臨床効果は他の抗真菌薬との差は認めなかった (RR 1.05, 95% CI 0.95-1.17) (図 2)。Breakthrough 真菌感染もキャンディン系薬と他の抗真菌薬で差を認めなかった (RR 0.90, 95% CI 0.55-1.46)。

副作用では、Grade III/IV の副作用による治療中断においてキャンディン系薬はリスク低下因子であった (RR 0.53, 95% CI 0.37-0.74)。成人に限定した検討でも同様な結果であった (RR 0.54, 95% CI 0.37-0.74) (図 3)。腎障害 (血清クレアチニン上昇) に関しては小児で差を認めなかったことが影響して、全体では有意差を認めなかったが (RR 0.54, 95% CI 0.19-1.58)、成人ではキャンディン系薬はリスク低下因子であった (RR 0.24, 95% CI 0.15-0.40)。肝機能障害 (ビリルビン上昇) では差は認めなかった (RR 0.96, 95% CI 0.64-1.45)。

表 3. 発熱性好中球減少症におけるキャンディン系薬のエンピリック治療に関するランダム化比較試験

| 著者, 患者年齢 | FN期間 | 比較薬剤 | 症例数 | 同種幹細胞移植 | 有効率 | ブレイクスルー真菌感染 | 死亡率(治療≤7日) | 治療中止 |
|---|-------------------------|-------|-----|---------|-------|-------------|------------|----------------------------|
| 成人 | | | | | | | | |
| Walsh, et al. ²⁰ ≥16歳 | ≥96h | CPFG | 556 | 6.5% | 33.9% | 5.2% | 7.4% | 5.0% |
| | | L-AMB | 539 | 7.2% | 33.7% | 4.5% | 10.8%* | 8.0% |
| Jeong, et al. ³³ ≥18歳 | ≥72h | MCFG | 73 | 0 | 64.4% | 4.1% | 8.2% | 31.5% |
| | | ITCZ | 75 | 0 | 57.2% | 6.7% | 6.7% | 34.7% |
| Groll, et al. ³⁴ ≥18歳 | ≥36-48h | CPFG | 18 | 100% | 77.8% | 16.7% | 0% | 5.6% |
| | | L-AMB | 20 | 100% | 75.0% | 10.0% | 5.0% | 10.0% |
| Oyake, et al. ³⁵ ≥16歳 | ≥96h (広域細菌薬 ≥72h) | MCFG | 50 | 4% | 65.3% | 4.1% | 2.0% | 24.0% |
| | | VRCZ | 50 | 0 | 62.2% | 13.3% | 0% | 56.0%* |
| 小児 | | | | | | | | |
| Caselli, et al. ¹⁸ ≤18歳 | ≥96h | CPFG | 48 | 0 | 83.9% | 2.0% | 0% | 副作用: Grade III-IV なし |
| | | L-AMB | 40 | 0 | 88.0% | 5.0% | 0% | |
| Maertens, et al. ³⁶ 2-17歳 | ≥96h | CPFG | 56 | 26.8% | 46.6% | 0% | 0% | 8.9% |
| | | L-AMB | 25 | 28.0% | 32.2% | 4.0% | 0% | 16.0% |

*: <0.05

CPFG: caspofungin; L-AMB: liposomal amphotericin B; MCFG: micafungin; ITCZ: itraconazole; VRCZ: voriconazole

図 5. バイアスリスクのサマリー: キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------------|-----------|
| Walsh, et al. ²⁰ , 2004 | + | + | + | + | + | + | + |
| Jeong, et al. ³³ , 2016 | + | + | + | ? | + | + | + |
| Groll, et al. ³⁴ , 2010 | ? | ? | + | - | + | + | + |
| Oyake, et al. ³⁵ , 2015 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Caselli, et al. ¹⁸ , 2012 | ? | ? | + | ? | - | + | + |
| Maertens, et al. ³⁶ , 2010 | + | + | + | + | + | + | + |
| | ランダム化割りの振り 順番の作成 (選択バイアス) | 割の付けの隠 匿 (選択バイアス) | 実行バイアス (盲検化) | 検出バイアス (盲検化) | アウトカム不完全 データ(症例減少)バイ アス) | 選択的アウトカム報 告(報告バイアス) | その他のバイアス) |

+: Low risk of bias; ?: unclear of bias; -: high risk of bias

b. キャンデイン系薬と L-AMB を比較した RCT (表 3、図 6)

キャンデイン系薬は、L-AMB と比較し死亡リスク低下因子(RR 0.68, 95% CI 0.46-0.99)であったが (図 7)、臨床効果では差を認めなかった (RR 1.04, 95% CI 0.93-1.16)(図 8)。副作用による治療中断に関して、キャンデイン系薬はリスク低下因子であった (RR 0.59, 95% CI 0.38-0.91)(図 9)

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|------------------------|----------|
| Walsh, et al. ²⁰ , 2004 | + | + | + | + | + | + | + |
| Groll, et al. ³⁴ , 2010 | ? | ? | + | - | + | + | + |
| Caselli, et al. ¹⁸ , 2012 | ? | ? | + | ? | - | + | + |
| Maertens, et al. ³⁶ , 2010 | + | + | + | + | + | + | + |
| | ランダム化割りの振の 順番の作成 (選択バイアス) | 割の付けの隠 匿 (選択バイアス) | 実行バイアス (盲検化) | 検出バイアス (盲検化) | アウトカム不完全 データ (症例減少バイアス) | 選択的アウトカム報告 (報告バイアス) | その他のバイアス |

+: Low risk of bias; ?: unclear of bias; -: high risk of bias

図 6. バイアスリスクのサマリー: キャンデイン系薬 vs. liposomal amphotericin B

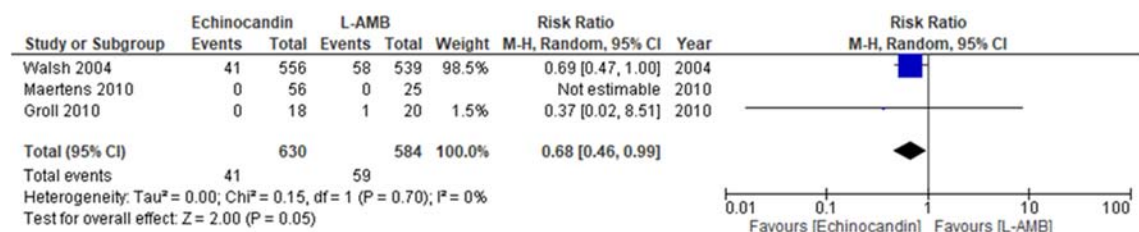


図 7. 死亡リスクの Forest plot: キャンデイン系薬 vs. liposomal amphotericin B

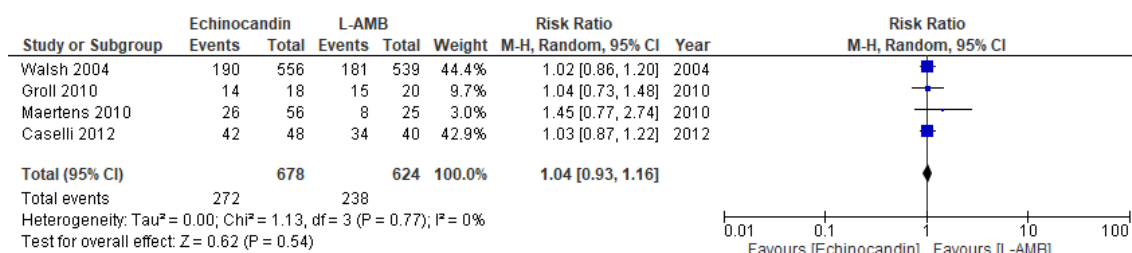


図 8. 臨床的効果の Forest plot : キャンディン系薬 vs. liposomal amphotericin B

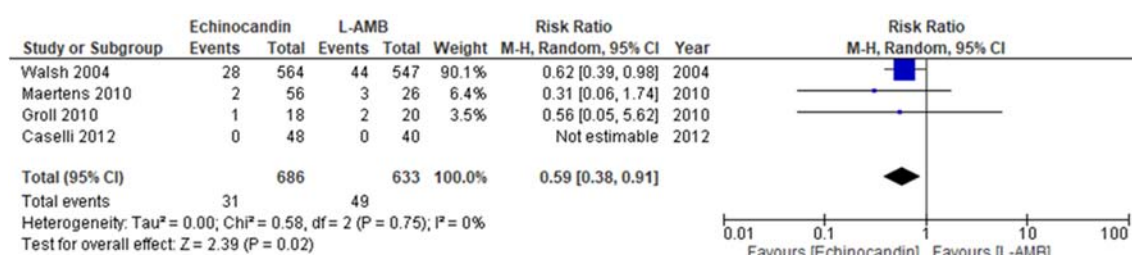


図 9. 副作用による治療中断の Forest plot: キャンディン系薬 vs. liposomal amphotericin B

c. メタ解析のまとめと FN におけるエンピリック治療の推奨

高リスク症例の FN における抗真菌薬エンピリック治療として、キャンディン系薬は予後を改善し、副作用も低率であり、強く推奨される (I)。L-AMB は RCT^{19,20} でのエビデンスはあるものの、メタ解析でキャンディン系薬と比較し死亡、副作用は高率であったため、第 2 選択薬とした(II)。VRCZ は L-AMB との RCT²¹ で非劣性が証明されなかったが、低率な副作用や経口スイッチなどの長所を考慮し、エビデンスレベルは劣るものの L-AMB と同等の推奨度とした(II)、ITCZ は MCFG との RCT²⁹ があるが症例数が少なく、バイアスリスクを考慮し marginal の推奨に留めた (III-A)。Fluconazole は、糸状菌に対する活性がないことから高リスクでのエンピリック治療の適応にならないと判断した(III-C)、また cAMPH は L-AMB との RCT¹⁹ で高率な副作用が示されたため使用しないことを勧

告した(IV)。

文献

- 1) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al.: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 15;62:e1-50
- 2) Girmenia C, Aversa F, Busca A, et al.: A hematology consensus agreement on antifungal strategies for neutropenic patients with hematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol.* 2013;31:117-26.
- 3) Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al.: Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1042-51
- 4) Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al.: Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1242-50.
- 5) Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M: Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2008; 44:2192-203.
- 6) Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al.: European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46:709-18

- 7) Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al.: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:e1-e60.
- 8) Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al.: Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38
- 9) Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al: International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4427-38.
- 10) Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al.: Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017; 35:2082-2094.
- 11) Ko BS, Chen WT, Kung HC, et al.: 2016 guideline strategies for the use of antifungal agents in patients with hematological malignancies or hematopoietic stem cell transplantation recipients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018; 51:287-301.
- 12) Klastersky J: Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S32-7
- 13) Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al.: Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015;33:465-71.

- 14) Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al.: SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019; 21:75-86.
- 15) Takesue Y, Kakehashi M, Ohge H, et al.: Combined assessment of beta-D-glucan and degree of candida colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. *World J Surg.* 2004; 28:625-30
- 16) Bruyère R, Quenot JP, Prin S, et al.: Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic Candida score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:385.
- 17) Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzingler M, Koo S: Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia. *PLoS One.* 2015; 10:e0140930
- 18) Caselli D, Cesaro S, Ziino O, et al.: A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol.* 2012 Jul;158(2):249-255.
- 19) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340:764-71
- 20) 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; 351:1391-402

- 21) Walsh TJ, Pappas 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;346:225-34
- 22) Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH: ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:1096-1113
- 23) Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al.: Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15:e327-40
- 24) Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, et al.: Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2017;96:1775-1792.
- 25) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
- 26) Chen K, Wang Q, Pleasants RA, et al.: Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017; 17:159.
- 27) Seko T, Usami E, Kimura M, et al.: A comparative analysis of micafungin and caspofungin for empirical antifungal therapy in antibiotic-unresponsive febrile patients with hematologic malignancies. *Pharmazie.* 2016; 71:484-488.

- 28) Kubiak DW, Bryar JM, McDonnell AM, et al.: Evaluation of caspofungin or micafungin as empiric antifungal therapy in adult patients with persistent febrile neutropenia: a retrospective, observational, sequential cohort analysis. *Clin Ther.* 2010;32:637-48.
- 29) Kobayashi R, Suzuki N, Yoshida M, et al.: Efficacy and safety of micafungin for febrile neutropenia in pediatric patients with hematological malignancies: a multicenter prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35:e276-9
- 30) Mizuno H, Sawa M, Yanada M, et al.: Micafungin for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia: multicenter phase 2 study. *Int J Hematol.* 2013;98:231-6.
- 31) Park JS, Kim DH, Choi CW, et al.: Efficacy and safety of micafungin as an empirical antifungal agent for febrile neutropenic patients with hematological diseases. *Acta Haematol.* 2010;124:92-7.
- 32) Yamashita C, Takesue Y, Matsumoto K, et al.: Echinocandins versus non-echinocandins for empirical antifungal therapy in patients with hematological disease with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* 2020;26:596-603.
- 33) Jeong SH, Kim DY, Jang JH, et al.: Efficacy and safety of micafungin versus intravenous itraconazole as empirical antifungal therapy for febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized, controlled, prospective, multicenter study. *Ann Hematol.* 2016; 95:337-44.
- 34) Groll AH, Silling G, Young C, et al.: Randomized comparison of safety and pharmacokinetics of caspofungin, liposomal amphotericin B, and the combination of

both in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:4143-9.

35) Oyake T, Kowata S, Murai K, et al.: Comparison of micafungin and voriconazole as empirical antifungal therapies in febrile neutropenic patients with hematological disorders: a randomized controlled trial. *Eur J Haematol.* 2016; 96:602-9.

36) Maertens JA, Madero L, Reilly AF, et al.: A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29:415-20.

b. 非好中球減少患者

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

サマリー

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

4. エンピリック治療に関する明確なエビデンスはないものの、標的治療におけるこれらの結果から、非好中球減少患者で侵襲性カンジダ症を疑う場合、本委員会は、キャンディン系薬をエンピリック治療の第一選択薬とした (III-A)。
5. キャンディン系薬と比較して、(F-)FLCZ は効果の面(III-B)で、L-AMB は安全性の面(III-B)で、エンピリック治療でのルーチン使用は明確な勧告ができない。
6. ただし、(F-)FLCZ は、血行動態が安定している症例で、アゾール耐性カンジダの定着がないこと、最近のアゾール系薬使用歴がないこと、血管内デバイスの持続留置がないことを条件に使用を考慮してもよい。
7. L-AMB は敗血症/敗血症性ショックなどの重症例に限定した代替薬として考慮するが、本ガイドラインで推奨されるエンピリック治療の開始基準を満たすことが条件となる。L-AMB は腎機能障害リスクを考慮すると、初期選択薬というよりもキャンディン系薬使用後のサルベージ治療の位置づけとなる。この点が標的治療と代替治療の差となる。
8. VRCZ と ITCZ は、(F-)FLCZ および L-AMB と同じ推奨 grade (III-B)とした。しかし FLCZ と比較しカンジダ属に対する抗真菌スペクトルがほとんど変わらないことや薬物相互作用が多いこと、therapeutic drug monitoring の必要性、重度腎機能低下例での禁忌などを考慮すると、あえてこれらの薬剤をエンピリック治療で選択する理由はみあたらない。
9. Conventional AMPH-B は副作用の面で使用しないことを推奨する (IV)。
10. 適切なエンピリック治療期間を設定するための臨床データはない (III-B)。血液培養陽性が判明すれば標的治療へと移行し、培養陰性化確認後少なくとも

2 週間の治療を行う。一方、敗血症性ショックなどでエンピリック治療開始基準の確認前に抗真菌薬が開始され、カンジダの監視培養陰性または β -D グルカン陰性が確認された場合は、臨床経過を参考に治療の中止を検討する。

Limitations

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

解説

1. エンピリック治療の定義

侵襲性真菌感染症のリスク因子を有しているが確定診断がなされていない症例に対しては、**empiric** 治療や **pre-emptive** 治療といった初期治療のストラテジーが報告されている^{1,2)}。**Empiric** 治療は、検査マーカーに関係なく、臨床所見と経過（主に、広域抗菌薬不応性発熱の持続期間）を指標に抗真菌薬治療を開始する。**Pre-emptive** 治療は、発熱など臨床症状の有無に関わらず、**β-D** グルカンなどの検査マーカーをチェックして先制攻撃的に治療を開始するストラテジーである。これら狭義の **empiric/pre-emptive** 治療は、本来、ハイリスクの好中球減少患者に対する治療ストラテジーであり、非好中球減少患者には推奨されない。しかし、これらの用語は非好中球減少患者を対象とした臨床研究でも用いられてきたため、用語本来の意味と実際の適応にギャップが生じている。そうした混乱を避けるために、本項では疑い例に対して行う初期治療を一括してエンピリック治療と呼ぶこととする。

2. 抗真菌薬エンピリック治療開始基準（別項「侵襲性カンジダ症疑い例に対してリスクスコアは有用か？」参照）

通常、非好中球減少患者では、侵襲性カンジダ症のリスク因子を有し、発熱などの感染症を示唆する臨床所見が、1週間程度の広域抗細菌薬治療で改善しない場合に、血清 **β-D** グルカン値や微生物学的検査結果をもとに抗真菌薬によるエンピリック治療を考慮する。敗血症性ショックや多臓器不全の場合には、広域抗細菌薬治療不応性発熱期間を待つことなく、宿主側リスク因子を評価してエンピリック治療開始を考慮する。ただし、バイオマーカーや微生物学的検査結果判明後はそれらを基に継続/中止を判断する。

3. 抗真菌薬エンピリック治療の有用性に関する臨床研究

以下に抗真菌薬エンピリック治療の有用性に関する臨床研究³⁻⁸⁾を解説する。リスク因子を有する重症患者を対象とした一部の臨床研究ではエンピリック治療により侵襲性カンジダ症の発症を抑える傾向が認められている。しかし、これはエンピリック治療に対して予防的側面を加味したアウトカムの設定であり、解釈には注意を要する。

侵襲性カンジダ症の患者を対象とした研究では、迅速かつ適切な抗真菌薬の使用と感染巣のコントロールが予後の改善に重要であることが知られている⁹⁻¹³⁾。上述のように、非好中球減少患者の場合は、複数のリスク因子を有している重症例であっても、真の侵襲性カンジダ症患者の割合は低く、治療すべき患者を正確に選別する方法が確立していない。そのため、疑い例に対するエンピリック治療の有用性は、対象患者集団のなかに占める真の侵襲性カンジダ症患者の割合に依存する。また、エンピリック治療のリスク・ベネフィットを評価する上で、その他の因子（コストや副作用、耐性誘導リスクなど）に関しては今後の検討課題である。

a. アゾール系薬

Shan ら³⁾は、台湾の単施設で、消化管の術後に発熱と遷延性のイレウスを呈した患者 (n=36) を対象に、FLCZ 400mg/日によるエンピリック治療群と無治療群を比較したレトロスペクティブ研究を実施した。カンジダ属の血液培養陽性率はエンピリック治療群が 12/18 (66.6%)、無治療群が 18/18 (100%)であり、エンピリック治療群は、無治療群に比べて死亡率が有意に低かった (11% vs. 78%, P<0.001)。

Schuster ら⁴⁾は、米国 26 施設の ICU で、中心静脈カテーテルが留置してあり、The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II スコア>16 の広域抗菌薬不応性発熱患者を対象に、FLCZ (800 mg/日, 14 日間) またはプラセボによるエンピリック治療を行い、その後 4 週間経過をみる二重盲検ランダム化比較試験 (RCT)を実施した。解熱し侵襲性真菌感染症の発症や副作用による治療中止がなかった場合を治療成功とした。解析対象の治療成功率は、FLCZ 群 36%、プラセボ群 38%で差を認めなかった。また、FLCZ 群 51%、プラセボ群 57%で解熱が得られず、治療失敗の主原因であった。また侵襲性カンジダ症は FLCZ 群 5%、プラセボ群 9%と差を認めず、エンピリック治療の有用性は示されなかった。

b. キャンディン系薬

Piarroux ら⁵⁾の検討では、カンジダが定着している特定の surgical ICU 患者に対して、Colonization Index をもとに FLCZ によるエンピリック治療を行った群は、コントロール群と比較して侵襲性カンジダ症 (proven) の発症を有意に抑制した (3.8% vs 7%, P=0.03)。また、複数のリスク因子を有する ICU 患者において、CPFG でエンピリック治療を行った群はコントロール群と比較して侵襲性カンジダ症の発症率が有意に低かった (18.8% vs 30.4%, P=0.04)。しかし、死亡率や ICU 入室期間、入院期間は有意差を認めていない。

Ostrosky-Zeichner ら⁶⁾は、侵襲性カンジダ症のハイリスク重症患者を対象に、CPFG による予防およびエンピリック治療のプラセボ対照二重盲検 RCT を多施設 ICU で施行した。APACHE-II スコア 各々約 25 と同等の重症度で、侵襲性カンジダ症 (proven/probable) の発症率は CPFG 群でプラセボ群より低率であった

(18.8% vs. 30.4%, $P=0.04$)。死亡率や ICU 入室期間・入院期間、侵襲性カンジダ症発症までの期間、有害事象に両群間で有意差は認めなかった。

Timsit ら⁷⁾は侵襲性真菌感染症（特に侵襲性カンジダ症）が疑われる ICU 内発症敗血症、多臓器不全、消化管以外のカンジダコロナイゼーション、動脈もしくは中心静脈カテーテル留置、5 日以上の人工呼吸器管理、7 日以内に 5 日以上広域抗菌薬を使用されている重症患者 [Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)スコア中央値 8]を対象に、MCFG（100 mg/日, 14 日間）またはプラセボによるエンピリック治療を行う二重盲検 RCT を多施設 ICU で実施した（好中球減少患者と臓器移植患者を除く）。28日目に侵襲性真菌感染症がない生存患者は MCFG 群 68%、プラセボ群 60.2%で差を認めなかった (mITT)。一方、新たな侵襲性真菌症発症率は MCFG 群で 4/128 (3%)、プラセボ群で 15/123 (12%)であった ($P=0.008$)。

最近の Garnacho-Montero ら⁸⁾の報告では、カンジダ血症 (proven) 重症患者の propensity score で調整した多変量解析で、キャンディン系薬によるエンピリック治療は FLCZ と比較し 30 日死亡 (OR 0.32, 95% CI 0.16-0.66) および 90 日死亡 (OR 0.50, 95% CI 0.27-0.93) のリスク低減因子であった。

4. 抗真菌薬の選択

エンピリック治療の推奨薬剤についてはエビデンスがきわめて限られているが、一般に、エンピリック治療の場合には、抗真菌スペクトルが広く安全性が高

い薬剤が望ましい。そのため、Garnacho-Montero ら⁸⁾の報告に加え、各薬剤の特性と標的治療におけるエビデンス¹⁴⁻¹⁷⁾も考慮して、本委員会は下記を推奨する。

エンピリック治療を行う場合は、キャンディン系薬を第一選択として推奨する。キャンディン系薬以外を使用するケースは限定的である。例えば、真菌性病変の存在が疑われる場合、キャンディン低感受性菌の定着が確認されている場合、キャンディン系薬に対する忍容性がない場合などで、他系統の薬剤を代替薬として用いる。

(F-)FLCZ は、最近のアゾール使用歴やアゾール耐性カンジダの定着がない、血管内デバイスの留置がない、血行動態的に不安定でない場合に、代替薬として考慮してよい。L-AMB は、キャンディン系薬や(F-)FLCZ が使用できない場合に代替薬として考慮してよい。

中心静脈カテーテルなどの血管内デバイスはできる限り抜去する。

<第一選択>

- MCFG 100 mg 1日1回 点滴静注 (推奨度 III-A)
- CPMG 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 (推奨度 III-A)

5. エンピリック治療期間

適切なエンピリック治療期間を設定するための臨床データはない。血液培養陽性が判明すれば標的治療へと移行する。一方、4-5日のエンピリック治療で臨床効果が見られず、カンジダ培養陰性または β -D グルカン陰性が確認された場合は、積極的に治療の中止を考慮する。 β -D グルカンは多くの偽陽性因子が知ら

れているが、一般に陰性適中率は高い^{18,19)}。β-D グルカン陰性をもとに初期治療を中止する治療戦略は、不必要な抗真菌薬投与を安全に減らすことができ、antifungal stewardship に寄与することが報告されている(18, 20)。

6. 関連する他の診療ガイドラインの推奨

エンピリック治療を開始すべき患者の選別と治療開始のタイミングが重要であるが、現時点でこれらを規定する国際基準はない。

米国 IDSA ガイドライン²¹⁾は侵襲性カンジダ症のリスク因子を有する敗血症性ショックの患者にはエンピリック治療を強く推奨している。しかし、この推奨に対するエビデンスレベルは低く、最も重要なリスク因子の組み合わせも確立していない。キャンディン系薬を第一選択、FLCZ または L-AMB を代替薬として推奨している。

Surviving Sepsis Campaign²²⁾は、侵襲性カンジダ症のリスクが高い敗血症患者にはエンピリック治療を推奨しているが、患者の選択基準を具体的に示しているわけではない。推奨薬剤は IDSA ガイドラインと同様で、ほとんどの重症患者に対して、キャンディン系薬が推奨されている。特に、敗血症性ショックの場合や、他の抗真菌薬による最近の治療歴がある場合、以前の培養データから *Candida glabrata* や *Candida krusei* 感染が疑われる場合にはキャンディン系薬が望ましいとされている。アゾール系薬は、血行動態が安定しており重症度が低い患者で、アゾール使用歴やアゾール耐性菌の定着がない場合に限定される。L-AMB はキャンディン系薬が副作用等で使用できない場合の代替薬として位置付けられている。

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Dis (ESCMID) ガイドライン¹⁾は、真菌学的検査結果が得られていなくても持続性発熱をもとに治療開始する場合(fever-driven approach)を empiric 治療、 β -D グルカンなどの真菌マーカーをもとに治療開始する場合(diagnosis-driven approach)を pre-emptive 治療と定義している。しかし、empiric 治療開始のタイミングや推奨薬は、データ不足のため示されていない。 β -D グルカン値が上昇している場合に pre-emptive 治療を行うことを弱く推奨しているが、具体的な推奨薬は示されていない。

その後、the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)-ESCMID task force²⁾は、侵襲性カンジダ症のリスク因子を有する重症患者では、通常 β -D グルカンなどの真菌バイオマーカーが測定されるが、それを根拠とした pre-emptive 治療は行わないことを推奨している。一方、敗血症性ショックと多臓器不全を呈し、消化管以外の検体でカンジダのコロナイゼーションが確認されている患者に対して、empiric 治療を強く推奨している。第一選択薬には、キャンディン系薬が推奨されている。FLCZ は、重症度が低く、アゾール耐性菌のリスクがない場合に考慮される。L-AMB は、キャンディン系薬やアゾール系薬による治療失敗例に対して第二選択薬として推奨されている。一方、敗血症性ショックと多臓器不全がない場合は empiric 治療を行わないことを強く推奨している。

文献

- 1) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 7:19-37.

- 2) Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019;45(6):789-805.
- 3) Shan YS, Sy ED, Wang ST, Lee JC, Lin PW. Early presumptive therapy with fluconazole for occult *Candida* infection after gastrointestinal surgery. *World J Surg.* 2006;30(1):119-26.
- 4) Schuster MG, Edwards JE, Jr., Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(2):83-90.
- 5) Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2004;32(12):2443-9.
- 6) Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis.* 2014;58(9):1219-26.
- 7) Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(15):1555-64.

- 8) Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Canton-Bulnes L, et al. Initial Antifungal Strategy Reduces Mortality in Critically Ill Patients With Candidemia: A Propensity Score-Adjusted Analysis of a Multicenter Study. *Crit Care Med*. 2018;46(3):384-93.
- 9) Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):25-31.
- 10) Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1739-46.
- 11) Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136(5):1237-48.
- 12) Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3640-5.
- 13) Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(3):613-8.
- 14) Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive *Candida* Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):1981-9.

- 15) Kuse ER, 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(9572):1519-27.
- 16) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2020-9.
- 17) Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2472-82.
- 18) Nucci M, Nouer SA, Esteves P, et al. Discontinuation of empirical antifungal therapy in ICU patients using 1,3-beta-d-glucan. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2628-33.
- 19) Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol*. 2005;43(12):5957-62.
- 20) Rautemaa-Richardson R, Rautemaa V, Al-Wathiqi F, et al. Impact of a diagnostics-driven antifungal stewardship programme in a UK tertiary referral teaching hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3488-95.
- 21) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
- 22) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.

c. 抗真菌薬エンピリック治療の management bundle

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

対象：抗菌薬不応性発熱患者

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

: Key項目

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

3. 各種病態における侵襲性カンジダ症に対する治療

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

サマリー

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

Limitation

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

解説

侵襲性カンジダ症は、固形臓器移植以外の免疫不全患者と同様に、予後不良な病態である。しかしながら、固形臓器移植患者を対象とした臨床研究はなく、他の疾患も含めた解析における結果を参考に考えることになる。通常は、免疫抑制状態の非好中球減少患者と同等にみなすが、固形臓器移植患者の特徴としては、薬物相互作用があげられる。

侵襲性カンジダ症の治療に用いられるアゾール系薬やキャンディン系薬は、免疫抑制剤との相互作用が知られており、血中濃度のモニタリングが必要である^{1, 3, 4)}。特にアゾール系薬は、カルシニューリン阻害薬との相互作用があるため、併用する場合には双方の調節が必要である。

キャンディン系薬のうち、ミカファンギンはシクロスポリンとシロリムスの

血中濃度を軽度低下させることがあるため、血中濃度モニタリングを適宜行う必要がある。さらに、カスポファンギンはシクロスポリンとの相互作用があり、両者の併用による肝障害のリスクがあるため、肝酵素のモニタリングが必要である。また、機序不明であるがカスポファンギンはタクロリムスの血中濃度を減少させることがある。

固形臓器移植患者は、カルシニューリン阻害薬による腎機能低下が認められることが多く、アムフォテリシン B 製剤を用いる場合には注意が必要である。

文献

- 1) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al.: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 15;62:e1-50.
- 2) Giannella M, Husain S, Saliba F, Viale P. Use of echinocandin prophylaxis in solid organ transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 73(suppl_1):i51-i59.
- 3) Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, Muñoz P, Grossi P, Cuenca-Estrella M; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:27-48.
- 4) Aslam S, Rotstein C. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Trans.* 2019; 33:e13623.
- 5) Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of Candida infection following liver transplantation. *J Infect Dis.* 1996; 174(3): 583- 588.
- 6) Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GL, McDougal J, David CW. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation.* 2003; 76(6): 977-983.
- 7) Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.*

1999; 131(10): 729-737.

- 8) Lavezzo B, Stratta C, Ballaris MA, et al. Invasive Candida infections in low risk liver transplant patients given no antifungal prophylaxis in the post-operative period. *Transplant Proc.* 2014; 46(7): 2312-2313.
- 9) Saliba F, Delvart V, Ichaï P, et al. Outcomes associated with amphotericin B lipid complex (ABLC) prophylaxis in high-risk liver transplant patients. *Med Mycol.* 2013; 51(2): 155-163.
- 10) Pappas PG, Andes D, Schuster M, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. *Am J Transplant.* 2006; 6(2): 386-391.
- 11) Evans JD, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Transplant.* 2014; 14(12): 2765-2776.

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

PICO

P:原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症

I:キャンディン系薬

C:その他

O:臨床効果、予後、副作用

サマリー

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

Limitation

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

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

解説

本ガイドラインでの clinical question は「原発性免疫不全症患者における侵襲性カンジダ症に対してキャンディン系抗菌薬を第一選択薬として用いるか」であるが、原発性免疫不全症は 300 以上の遺伝子異常が報告されており、その病態が多岐に渡り、真菌に対する易感受性は様々である¹⁾。希少疾患であり、正確な診断も代表的な疾患以外は専門施設での評価が必要となる上、困難である。レジストリシステム（本邦では現在自己炎症・免疫不全症学会がレジストリを構築中である）は原因の究明や、根治療法に対する研究が主であり、感染症に対するコントロールの RCT は現状存在しない。それ故、原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症に対する治療法は明確な文献的考察はほとんど存在しない^{2,4)}。そもそもそれら二次性免疫不全症と比較して、原発性免疫不全症の母数が少ないこと、病態が多岐に渡ること、そもそも原発性免疫不全症の診断自体が難しいことが原因と考えられる。

1. 真菌に対する易感染性を示す原発性免疫不全症の分類

原発性免疫不全症は 2019 年度の IUIS 分類では 300 以上の遺伝子異常症が登録され、10 種類に分類されている¹⁾。複合免疫不全症、複合免疫不全を伴う特徴的な症候群、抗体産生不全症、免疫調節障害、食細胞数・機能の先天障害、自然免疫異常、自己炎症性疾患、補体欠損症、骨髄不全症、原発性免疫異常症の表現系をとる疾患の 10 種類である。そのうち、真菌に関しては複合免疫不全症、抗体産生不全症、食細胞・機能の先天障害、自然免疫異常の疾患群の一部で易感染性を伴うとされるが、その分類の中でも易

感染性の有無、強弱が分かれる。主に T 細胞系の異常や、食細胞系の異常により疾患感受性が上昇する。抗体産生不全症に関しても、基本的に B 細胞の異常だけであれば侵襲性感染症を起こすことは少ないが、T 細胞系の異常を伴うものは易感受性を示し、基本的には B 細胞の異常と言われている X 連鎖無ガンマグロブリン症においても稀に真菌感染が報告される。真菌に易感染性を示す原発性免疫不全症で本邦の疫学上多くみられる疾患は、X 連鎖重症複合型免疫不全症をはじめとした複合型免疫不全症や高 IgE 症候群、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、高 IgM 症候群などである⁵⁻⁸⁾。

2. 真菌に対する防御機構

真菌に対する宿主防御反応として、好中球、単球、マクロファージ、樹状細胞がそれらを認知し、Th17 細胞を主体とした防御機構や IL-12 と Th1 細胞による IFN- γ 産生を軸とした貪食能に関わる pathway が主にあげられる。

主にカンジダ感染が問題となる原発性免疫不全症としては、慢性皮膚粘膜カンジダ症を引き起こす、IL-17 サイトカインの障害、シグナル伝達の障害や Th17 細胞の分化増殖障害が知られている。いずれも表在粘膜でのカンジダとの局所免疫に働く因子である⁹⁾。また、中枢神経カンジダなどカンジダによる深在性真菌症は特に CARD9 異常症で知られている¹⁰⁾。CARD9 は表在性真菌感染においてはカンジダからの抗原提示に関わる分子で、この異常により Th17 細胞の分化障害が起こり、易感染性を引き起こす。また、全身性真菌感染においては、非オプソニン化したカンジダの殺菌に関わる経路に働くアダプター因子であり、CARD9 異常症ではこの経路による殺菌が障害されるため、易感染性を示す¹¹⁾。粘膜カンジダ症は CD40L 欠損症や NEMO 異常症、IKBA 機能獲得型変異や DOCK8 欠損症などの様々な複合型免疫不全症でもウイルス感染や細菌感染と付随して見られる¹²⁾。

本邦で頻度の高い原発性免疫不全症である慢性肉芽腫症(CGD)は、食細胞の NADPHoxidase と呼ばれる活性酸素産生酵素複合体の欠失・機能異常により殺菌障害を来す。真菌に関しても易感染性を示し、成書では *Aspergillus* による感染症が 10-20% でみられ、*Candida* に関しては *C.albicans* で 3% と記載されており、*Aspergillus* と比較して遙かに少ない¹³⁾。しかし、アメリカの 368 人のレジストリでは髄膜炎の原因微生物としては 20% と最も多くを占め、侵襲性カンジダ感染症が死因の 4% を占める¹⁴⁾。

好中球の絶対的な数の減少を引き起こす先天性好中球減少症や、好中球の遊走障害を示す白血球接着不全症、このような食細胞系の異常においてはアスペルギルス感染症や接合菌による感染症も問題となる^{6-7, 12-13)}。

慢性皮膚粘膜カンジダ症と多彩な自己免疫疾患を主体とする STAT1 機能獲得型変異や、単球欠損を主体とする GATA2 異常症でも接合菌感染症はみられる。STAT3 変異による高 IgE 症候群では、肺の構造破綻から真菌感染症のリスクとなる^{6-7, 12-13)}。

3. 原発性免疫不全症における真菌治療

現状においては、感染臓器・微生物に留意して加療を行うのが望ましいと考えられる。初期治療としては中枢神経や眼内カンジダ感染症を考慮する場合はリポソーマルアムホテリシン B を、そのほかの侵襲性カンジダ症を考慮する場合にはキャンディン系が第一選択薬になると考えられる。また、微生物が同定された後には、出来る限り薬剤感受性に関しても検討すべきである。*Candida glabrata*(*C.glabrata*)の FKS 遺伝子変異によるキャンディン系への獲得耐性¹⁵⁾や、海外では *Candida auris* の多剤耐性化¹⁶⁾が問題となっている。*Candida lusitanae* はアムホテリシン B に自然耐性を取る為、注意が必要である。

また、原発性免疫不全症においてはカンジダだけでなく、そのほかの真菌に関しても考慮すべきである為、初期治療開始時には微生物学的検査などでどこまでカンジダらしさが評価できているかを把握することが重要である。

治療期間に関して原発性免疫不全症に関しては元々の障害されている免疫能を回復させる手段が限られている、もしくは存在しない為、易感染性が残存する。その為、初期治療、及び再発予防の為に長期治療が必要と考えられる。トリアゾールによる長期治療、二次予防が主流であるが、voriconazole に関しては肝障害や皮膚障害など長期利用に伴う副作用に注意が必要である¹²⁾。

CGD に関しては IFN- γ 補充による免疫治療により感染症に対して治療効果が得られる可能性があるが、これは患者の遺伝子異常やその他の免疫状態、感染症によって異なる^{12,14)}。

文献

- 1) Tangye SG, AI-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64.
- 2) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis; 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e1-50
- 3) Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012; prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:38-52.
- 4) Grayson ML, et al. Kucers' the use of Antibiotics 7th, CRC Press, 2018.
- 5) Antachopoulos C. Invasive fungal infections in congenital immunodeficiency. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1335-42.
- 6) Lee PP, Lau YL. Cellular and Molecular Defects Underlying Invasive Fungal Infections-

- revelations from Endemic Mycoses. *Front Immunol.* 2017;8:735.
- 7) McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018, 14(Suppl 2):61.
 - 8) Nishi K, Kawai T, Kubota M, Ishiguro A, Onodera M. X-linked agammaglobulinemia complicated with pulmonary aspergillosis. *Pediatr Int.* 2018;60:90-2.
 - 9) Peck A, Mellins ED. Precarious balance; Th17 cells in host defense. *Infect Immun.* 2010;78:32-8.
 - 10) Glocker EO, Hennings A, Nabavi M, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Eng J Med* 2009;361:1727-35
 - 11) Gazendam RP, van Hamme JL, Tool AT, et al. Two independent killing mechanisms of *Candida albicans* by human neutrophils: evidence from innate immunity defects. *Blood* 2014.124,590-7.
 - 12) Lionakis MS. Primary immunodeficiencies and invasive fungal infection: when to suspect and how to diagnose and manage. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:531-37.
 - 13) Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and Genetic Approach 3rd. Oxford University Press. 2014.
 - 14) Falocone EL, Holland SM. Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insights into pathogenesis and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:658-69.
 - 15) Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*; clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013;56: 1724-32.
 - 16) Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;64:134-40.

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

Summary

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

ことが報告されている。

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

Limitation

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

解説

1. 重度熱傷患者における感染

熱傷創に起因する敗血症 (burn wound sepsis) の発生率¹⁾は、早期熱傷創切除の普及により 6%から 1%に減少したが、広範囲 TBSA (total body surface area, 全身体表面積) の熱傷患者では、その発生割合は低下していない^{2,3)}。種々の因子が burn wound sepsis の発症リスクを高めるが、20%TBSA を超える熱傷患者は特にリスクが高い²⁻⁴⁾。

その他の危険因子には、熱傷創切除の遅延、極端な年齢 (超高齢, 乳幼児), および免疫力の低下などがある。生物の種類や数, 酵素や毒素の産生, 運動性などの微生物因子も寄与する^{4,7)}。熱傷創を有する患者は、カテーテル関連感染などの他のタイプの感染症の発生率も高い⁴⁾。重度熱傷患者 175 人の症例集積検討では、感染症が患者の 83%で多臓器機能障害に先行し、死亡した患者の 36%で直接の死因と考えられていた⁵⁾。

2. 熱傷における真菌感染症リスク

熱傷創と真菌感染発症率を検討した報告では、死亡率は真菌の非真菌群(5%)、定着 (colonization) 群 (26%)、感染 (infection) 群 (76%) の順に高くなり、特に真菌感染群の中でも熱傷面積が体表面積全体の 30%を超える広範囲熱傷で死亡率が顕著に高くなっており、広範囲熱傷では真菌感染の合併が予後に影響することが示されている⁸⁾。

フランス及びベルギーにある熱傷センター10施設からの後方視的多施設症例集積研究において⁹⁾、重度熱傷患者(8503名、平均熱傷面積42.5%TBSA)における侵襲性真菌感染症は入院患者の1%(94名、110例)に発症し、原因真菌として酵母様真菌79例(72%)、糸状様真菌31例(28%)であった。90日死亡率は、すべての真菌症例で37%、糸状様真菌52%、酵母様真菌32%であり、2種類以上の検出真菌を有する患者は、1種類のみ患者よりも90日死亡率が高かった(62% vs 34%, p=0.006)。多変量解析では、Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)[オッズ比(OR)=1.05 (95%信頼区間 (CI) : 1.02~1.09) , p=0.003]、細菌感染の共存 (OR=3.85 (95%CI : 1.23~12.01) , p=0.014)、および侵襲性真菌感染症診断時の皮膚移植片の使用 (OR=3.87 (95%CI : 1.31~11.42) , p=0.021)の高さが90日死亡率と関連していた。

重度熱傷患者は侵襲性カンジダ症のハイリスク群であり^{10, 11)}、本邦における「侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン (日本医真菌学会)」¹²⁾においては、重度熱傷患者(Burn Index 10以上)は侵襲性カンジダ症(カンジダ血症)のハイリスク群であることのみが記載されている。重度熱傷患者ではほぼ全例に中心静脈カテーテル、観血的血圧ライン、尿道留置カテーテルなど複数のカテーテルが留置されており、エンピリックにあるいは何らかの感染症治療のために

抗菌薬投与が開始されている場合も多く、重篤なカンジダ感染症に発展する条件下にあると考えられる¹³⁾。

15 施設の熱傷病棟のレビューでは、6918 人の患者のうち 6.3%から少なくとも 1 回は真菌が分離されており、陽性培養は創傷部から得られるのが最も多く、次いで呼吸器、尿、血液検体の順に（頻度の低い順に）得られている¹⁴⁾。また、熱傷病棟における真菌/カンジダ属菌の検出率の増加が示されていることも報告されている^{11,14)}。スペインで行われた重度熱傷（20%TBSA 以上）の後方視的単施設症例集積研究では、カンジダ血症原因となりうるものとしては、中心静脈カテーテル（CVC）が 36%、次いで熱傷創である皮膚軟部組織（22%）、尿路（8%）の順で、全死亡率は 47%と報告されている¹⁵⁾。フランスで行われた重度熱傷患者（少なくとも 1 回の敗血症または敗血症性ショックを呈した）130 名の後方視的多施設症例集積研究において、14 名がカンジダ血症と診断され、ICU 死亡率は、カンジダ血症群で高かった（71% vs 35%, p=0.02）。重回帰分析の結果、先行する抗菌薬投与期間のみがカンジダ血症の発生と独立して関連していたことが示されている¹⁶⁾。

3. 重度熱傷患者より分離される真菌

熱傷創より分離される真菌は主に *Candida* 属であるが、熱傷創傷感染全体では 4 番目に多い病原微生物である¹⁴⁾。*Candida* 属は熱傷創傷から分離された最も一般的な真菌であるが、他の真菌としては *Aspergillus* 属、*Fusarium* 属、*Mucor* 属などが順にあげられ、熱傷受傷後の時系列的には出現する時期が遅く、典型的には広域抗菌薬の使用および／または長期入院の後に発生する²¹⁾。*Candida* 属の内訳は、主に *C. albicans* であるが、当然 *non-albicans Candida* も検出される。スペインで行われた重度熱傷（20%TBSA 以上）の後方視的単施設症例集積研究で

は、*C. albicans* 62%に続いて、non-*albicans Candida* として *C. parapsilosis* 28%, *C. krusei* 6%, *C. glabrata* 3%, *C. tropicalis* 3%, などが検出されている¹⁵⁾。フランスで行われた重度熱傷患者（少なくとも1回の敗血症または敗血症性ショックを呈した）の後方視的多施設症例集積研究では、*C. albicans* 73%に続いて、non-*albicans Candida* として *C. parapsilosis* 30%, *C. glabrata* 25%, *C. tropicalis* 19%, *C. krusei* 14%などが検出されている¹⁶⁾。

4. 重度熱傷患者に対する治療開始基準

血液培養検体より真菌が検出されれば、侵襲性カンジダ症が確定するが、その陽性率は約50%と報告されている¹⁷⁾。重度熱傷は真菌が分離される基礎傷病として非常に重要であり、その診療においては常に鑑別すべき病態である。真菌感染症はその発症をまず疑うことが重要であるが、そのためには先述した危険因子の存在を考慮して、第一にハイリスク患者の認識を行うことである。その上で、抗菌薬の投与を行っても不応性の発熱（38℃以上）が3日以上持続する場合には、「真菌感染症疑い」と判断して抗真菌薬の投与を開始することになる¹²⁾。

血液培養検査で真菌が検出された場合は真菌血症が確定するが、その他の培養検体で真菌を検出した場合は、感染ではなく定着（colonization）の場合も多い。しかし、定着であっても3カ所以上の培養検体で真菌が検出されている場合には、危険因子であると考えられるべきであると報告されている²⁰⁾。またこの報告の中では、(1,3)- β -D グルカンとの組み合わせが抗真菌薬の経験的治療（empiric therapy）開始の判断基準として有用であることも報告されている。

現在本邦で使用されている血清診断法である(1,3)- β -D グルカンは感度90%、特異度100%とともに高く、真菌症の血清診断法としては有用と考えられる。しかし、手術時のガーゼの使用、経腸栄養剤などによる偽陽性も報告されており、

創傷処置材料として大量のガーゼを使用する重症熱傷患者においても、通常より偽陽性率が高くなることを認識すべきであると報告されている¹⁸⁾。

また、(1,3) - β -D グルカン測定キットの違いによる感度の差も問題になるため、本検査はその特性を理解して使用する必要がある。さらに、(1,3) - β -D グルカン陽性の不明熱患者の中で真菌感染症の発症が確定した割合は 59%に留まるとの報告もあるが¹⁹⁾、現状では血清診断法としての (1,3) - β -D グルカンが経験的治療 (empiric therapy) 開始のマーカーとして重要視されている²⁰⁾。

救急・集中治療領域において検出される真菌の大部分を占める *Candida* 属に対する抗真菌薬の経験的治療は、その治療開始が遅れることにより死亡率が上昇するとの報告も多い^{22, 23)}。重度熱傷患者に対する予防的全身抗菌薬投与は、死亡率に影響を及ぼさず、予後を改善しない。さらに、耐性菌の出現を増やすため、使用すべきではない。これは、2013年に Cochrane Systematic Review により示されているが²⁴⁾、抗真菌薬の予防的投与は検討されていない。

5. 侵襲性カンジダ症治療

経験的治療として抗真菌薬を使用する場合の標的に *C. albicans* 以外の *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* などの non-*albicans* *Candida* も無視することはできない。抗真菌薬を含むいずれの抗微生物薬を選択する際には、各種標的微生物に対する薬剤感受性を十分に考慮することは基本である^{25, 26)}。各種ガイドラインにおいても^{12, 27)}、重症例ではキャンディン系薬を考慮すべきとしている。重度熱傷では薬物動態も変化するが、>30%TBSA の患者に対し MCFG 200-300 mg 投与により有効血中濃度に達することが報告されており、熱傷創痂皮 (III度熱傷創) への MCFG の移行も確認された²⁸⁾。

初期治療後、step-down therapy として経口 FLCZ や VRCZ への切り替えは、

感受性が確認されれば適切とされている²⁷⁾。敗血症や敗血症性ショック症例やキャンディン系薬無効例ではリポソーマルアムホテリシン B (L-AMB) を選択するが、腎機能に注意する²⁹⁾。欧米では、*non-albicans Candida* に対して VRCZ が第一選択薬とし、次いでリポソーマルアムホテリシン B (L-AMB) が使用するとの意見もある。さらに、キャンディン系薬は、*Aspergillus* 属や *Fusarium* 属に対する併用療法としても考慮される^{6,30)}。

最後に、重度熱傷患者における早期の根治的なデブリドマンと自家移植片を用いた創傷閉鎖が、特に真菌や耐性菌による感染症を予防する上で重要な役割を果たすことは忘れてはならない^{6,26)}。

文献

- 1) Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007; 28: 776-790.
- 2) Sørensen B, Fisker NP, Steensen JP, Kalaja E. Acute excision or exposure treatment? Final results of a three-year randomized controlled clinical trial. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1984; 18:87.
- 3) Herndon DN, Barrow RE, Rutan RL, et al. A comparison of conservative versus early excision. Therapies in severely burned patients. *Ann Surg* 1989; 209:547.
- 4) Pruitt BA Jr, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn wound infections: current status. *World J Surg* 1998; 22:135.
- 5) Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J Trauma* 2003; 54:959.
- 6) Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, et al. Emerging infections in burns. *Surg Infect*

- (Larchmt) 2009; 10:389.
- 7) Erol S, Altoparlak U, Akcay MN, et al. Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients. *Burns* 2004; 30:357.
 - 8) Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, et al.: Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg.* 2007; 245: 978-985.
 - 9) Maurel V, Denis B, Camby M, et al. Outcome and characteristics of invasive fungal infections in critically ill burn patients: A multicenter retrospective study. *Mycoses.* 2020; 63: 535-542.
 - 10) Ha JF, Italiano CM, Heath CH, et al. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. *Burns.* 2011; 37: 181-195.
 - 11) Moore EC, Padiglione AA, Wasiak J, et al. Candida in burns: risk factors and outcomes. *J Burn Care Res.* 2010; 31: 257-263.
 - 12) 日本医真菌学会侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン作成委員会：侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン「救急・集中治療領域」。東京，春恒社，2013：95-106.
 - 13) Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al: Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008; 36: 1993-1998.
 - 14) Ballard J, Edelman L, Saffle J, et al. Positive fungal cultures in burn patients: A multicenter review. *J Burn Care Res* 2008; 29: 213–221.
 - 15) Renau Escrig AI, Salavert M, Vivo C, et al. Candidemia in major burns patients. *Mycoses.* 2016; 59: 391-398.
 - 16) Dudoignon E, Alanio A, Anstey J, et al. Outcome and potentially modifiable risk factors for candidemia in critically ill burns patients: A matched cohort study.

- Mycoses. 2019; 62: 237-246.
- 17) Hocky LJ, Fujita NK, Gibson TR, et al: Detection of fungemia obscured by concomitant bacteremia: *In vitro* and *in vivo* studies. J Clinical Microbiology 1982; 16: 1080-1085.
 - 18) Shupp JW, Petraitiene R, Jaskille AD, et al: Early serum (1→3)-β-D-glucan levels in patients with burn injury. Mycoses 2012, 55: 224-227.
 - 19) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al: Plasma (1,3) β-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet 1995, 345: 17-20.
 - 20) Takesue Y, Kakehashi M, Ohge H, et al: Combined assessment of beta-D-glucan and degree of candida colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. World J Surg. 2004, 28: 625-630.
 - 21) Church D, Elsayed S, Reid O, et al. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev 2006; 19:403.
 - 22) Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005, 49: 3640-3645.
 - 23) Garey KW, Rege M, Pai MP, et al: Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006, 43: 25-31.
 - 24) Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, et al. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6: CD008738.
 - 25) Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, et al.: Candida bloodstream infections in

- intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011, 39: 665-670.
- 26) Charlier C, Hart E, Lefort A, et al.: Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother* 2006, 57: 384-410.
- 27) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DA, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: e1-50.
- 28) Sasaki J, Yamanouchi S, Kudo D, et al.: Micafungin concentrations in the plasma and burn eschar of severely burned patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56:1113-5.
- 29) 田熊清継. Burn wound sepsis と抗感染症治療薬. *日本外科感染症学会雑誌* 2017 ; 14 : 287-295.
- 30) Palackic A, Popp D, Tapking C, et al. Fungal Infections in Burn Patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020 Oct 9. Online ahead of print.

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

サマリー

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

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

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

解説

新生児における侵襲性カンジダ症に対する治療薬の比較試験はわずかであり、推奨薬を決定する科学的根拠に乏しい現状がある¹⁾。この現状を踏まえて、新生児における侵襲性カンジダ症に対する治療薬としてキャンディン系薬が第一選択薬となるか否かについて、従来から治療薬として使用されたアムホテリシン B やフルコナゾールと比べて比較的新しいキャンディン系薬の有効性と安全性およびわが国での実績も踏まえて検証する。

検索用語は「新生児/乳児 neonate/infant」における「抗真菌薬 antifungal drugs」「カスポファンギン caspofungin」「ミカファンギン micafungin」「アムホテリシン B amphotericin B」「フルコナゾール fluconazole」「ホスフルコナゾール

fosfluconazole」「ボリコナゾール voriconazole」「イトラコナゾール itraconazole」
として、臨床試験 clinical trial、ランダム化比較試験 randomized controlled trial、
ガイドライン practice guideline、システマティックレビュー systematic reviews ま
たはメタ解析 meta-analysis を採用した。

推奨する抗真菌薬を選択する上で、新生児における侵襲性カンジダ症の特徴
も考慮する必要がある。起炎菌として *Candida albicans* が 45-55%を占め、つい
で *C. parapsilosis* が 20-35%、*Candida tropicalis* が 1-6%、*Candida krusei* と *Candida*
glabrata が 5%未満とされている²⁾。したがって、このカンジダ属 5 菌種に対す
る感性を有する抗真菌薬が選択される。また、髄膜脳炎も少なからずあるため³⁾、
髄液移行性を意識した抗真菌薬の種類や投与量も考慮される。

1. 新生児における侵襲性カンジダ症に対する抗真菌薬の比較

a. キャンディン系薬 vs. その他の抗真菌薬

新生児の侵襲性カンジダ症に対する標的治療として、カスポファンギン
(2mg/kg/day) 治療群 15 名とアムホテリシン B (1mg/kg/day) 治療群 17 名が盲
検下で少なくとも 14 日間投与された結果、アムホテリシン B の有効性 41.7%に
対してカスポファンギンの有効性が 86.7%と有意に優っていた⁴⁾。また、アムホ
テリシン B に比べてカスポファンギンは、有害事象や検査値異常や治療薬の中
断も有意に少なかった⁴⁾。

症例登録の遅滞から中断となった第 3 相臨床試験においてミカファンギン
(10mg/kg/day) は、アムホテリシン B (デオキシコール酸塩) に比べて新生児
の侵襲性カンジダ症に対する有効性と副作用において非劣性が示されている⁵⁾。

b. キャンディン系薬に関する観察研究

2歳未満の新生児・乳児における侵襲性カンジダ症にミカファンギンが投与された報告のシステマティックレビューがある⁶⁾。在胎37週未満の早産児におけるミカファンギンの治療成功率は73%で、在胎37週以上の非早産児の67%と同等であった。肝機能障害やビリルビン値上昇などの治療に起因する有害事象は23%で、有害事象による治療の中断は8%（早産児4%、非早産児12%）であった。

わが国における侵襲性カンジダ血症を含む真菌感染に対するミカファンギンの市販後調査⁷⁾において、有効性の評価が可能であった新生児10例の治療有効率は90%であり、評価ができた新生児18例から副作用の報告はなかった。

アムホテリシンBリポソーム製剤にても治療に難渋していた超早産児の侵襲性カンジダ症8例に対して、カスポファンギンによる救済治療が奏功した報告がある⁸⁾。

C. parapsilosis に対する最小発育阻止濃度 MIC が高いキャンディン系薬であるが、臨床的には効果を示す場合が多い⁹⁾。ただし、その使用増加によるブレイクスルー感染への注意は必要となる。

c. 他の抗真菌薬に関する研究やガイドラインによる推奨

アスペルギルス属やフルコナゾール耐性のカンジダ属にも優れた抗真菌作用を有するアムホテリシンBやアムホテリシンBリポソーム製剤は、米国感染症学会 (IDSA)¹⁰⁾と欧州臨床微生物感染症学会 (ESCMID)¹¹⁾において新生児領域の侵襲性カンジダ症に対する第一選択薬として推奨されている。次にフルコナゾールが推奨されている^{10, 11)}が、耐性のカンジダ属や予防薬として使用されている場合にその使用は制限される。これらの二剤が推奨されている根拠は、比較試

験による優劣によるものではなく、少ないながらも観察研究において安全性や有害事象、薬物動態が検証されていることによる。一方、ミカファンギンを含めたキャンディン系薬の推奨が低い理由は、安全性の検証が十分でないことによる。ESCMID のガイドライン¹¹⁾においては、動物実験におけるミカファンギンの長期使用による肝腫瘍の増加が危惧されていた。Manzoni P らは¹²⁾、この動物実験によるミカファンギンの投与量をヒトに換算すると 32mg/kg/日を 8-17 年間投与することになり、非現実的であると指摘している。この見解のもと、ミカファンギンを第一選択薬として推奨している。

新生児の侵襲性カンジダ症に対する二剤目の追加治療も含めて初回治療薬としての治療成功率は、アムホテリシン B の 100%に対してアムホテリシン B リポソーム製剤が 92.8%であった。また、副作用においても両剤に差異は認められなかった¹³⁾。一方、多変量解析の結果、アムホテリシン B リポソーム製剤による治療を受けた児の死亡率は、アムホテリシン B と比べてオッズ比 1.96 (95%信頼区間 1.16-3.33)、フルコナゾールと比べてオッズ比 2.39 (95%信頼区間 1.18-4.83) と有意に高かった¹⁴⁾。アムホテリシン B に代わって成人や小児領域で推奨度が高くなったアムホテリシン B リポソーム製剤であるが、新生児領域では臨床経験が少なく、優位性も証明されていない。中枢神経や尿路などへの移行性が問題として挙げられている¹⁵⁾。

2014 年 10 月に小児領域でも保険適用されたボリコナゾールは、アムホテリシン B リポソーム製剤が無または低反応であった新生児カンジダ菌血症 17 例に投与されて 12 例が治癒したと報告されている¹⁶⁾。難治例に対する救済療法やアスペルギルス属に対する治療薬として新生児領域でも期待される。しかし、新生児における安全性や投与量についての検証は十分とは言えず、2 歳未満の乳幼児の用法用量設定は不明である。成人や小児領域で選択されるイトラコナゾールは、

新生児での安全性や投与量が不明で、有効性も検証されていない。

d. 新生児における抗真菌薬治療の用法・用量

新生児での薬物動態が検討された結果、カスポファンギンの投与量は $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$ を 1 日 1 回点滴静注であり、小児や成人（投与初日に $70\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$ 、投与 2 日目以降は $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$ ）に比べて少ない¹⁷⁾。

ミカファンギンに関して、カンジダ属に対して添付文書上に記載がある $1\text{mg}/\text{kg}/\text{回}$ を 1 日 1 回の投与方法でも効果が示された報告はある¹⁸⁾。しかし、最近の海外からの報告によると小児や成人に比べて分布容積やクリアランスは大きく、半減期は短いため、体重あたりの用量がより多く必要であるとされており¹⁹⁾、 $3\sim 6\text{mg}/\text{kg}/\text{回}$ を 1 日 1 回での投与方法を推奨する。髄液移行性が不良なため髄膜脳炎を合併している等の重篤な症例に対しては、投与量を $10\sim 15\text{mg}/\text{kg}$ まで増加させる必要がある²¹⁾。

極低出生体重児における薬物動態の結果²²⁾や添付文書に記載されているフルコナゾールの投与方法は、3 または $6\text{mg}/\text{kg}/\text{回}$ を生後 2 週までは 72 時間毎に、生後 2 週以降は 48 時間毎とされている。しかし、カンジダ属に有効な最小 AUC（血中濃度-時間曲線下面積） $400\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ （最小発育阻止濃度 $\text{MIC}\leq 8\mu\text{g}/\text{ml}$ のカンジダ属に対する $\text{AUC}/\text{MIC}>50$ ）を得るためには、修正 30 週未満の児に対して $12\text{mg}/\text{kg}/\text{回}$ 、修正 30 週以降の児に対して $20\text{mg}/\text{kg}/\text{回}$ が必要であると最近の研究^{23, 24)}で指摘されている。しかも、早期に有効な濃度を得るためには初回量を $25\text{mg}/\text{kg}/\text{回}$ とすることが推奨されている²³⁻²⁵⁾。

新生児領域における数少ない薬物動態の報告¹⁵⁾からアムホテリシン B リポソーム製剤の投与量は、 $2.5\sim 5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ （添付文書に同じ）が推奨されている。髄液移行性は不良で、新生児の髄膜脳炎例に対する至適投与量は不明である。アム

ホテリシン B の投与量は 1mg/kg/日が ESCMID のガイドライン¹¹⁾にて推奨されている。しかし、成人に比べてクリアランスが期待されるという根拠となる研究^{26,27)}の対象は乳児以上の小児がほとんどであり、腎機能が劣る早産児を含んだ薬物動態の研究^{28,29)}はわずかである。個人差やその腎毒性を考慮すると、添付文書にある 0.25mg/kg/日から効果と副作用を確認しながら増量する投与法が安全と判断される。

ポリコナゾールの新生児における至適投与量は検証されていない。

表 新生児における抗真菌薬の用法・用量

| 抗真菌薬 | 新生児に対する用法・用量 | 付記 |
|--------------------------------|--|--------------------------------|
| カスポファンギン CPFG 点滴静注 | 25mg/m ² /回 1日1回1時間かけて点滴静注 | 新生児の薬物動態試験に基づく |
| ミカファンギン MCFG 点滴静注 | 3~6mg/kg/回または高用量 10mg (～15mg まで増量可能) /kg /回 1日1回1時間以上かけて点滴静注 | 髄膜炎に対しては高用量を選択 |
| フルコナゾール FLCZ 静注・経口 | 初回量：25mg/kg/回 1日1回静注 維持量：修正 30 週未満 12mg/kg/回 修正 30 週以降 20mg/kg/回 1日1回静注 | 最近の薬物動態試験に基づく用法・用量 添付文書と異なる |
| ホスフルコナゾール F- FLCZ 静注・経口 | フルコナゾールに準ずる | 新生児における検証なし |
| アムホテリシン B AMPH-B 点滴静注 | 初回 0.25mg/kg、漸増により 0.5~1mg/kg/回 1日1回 3~6 時間以上かけて点滴静注 | |
| アムホテリシン B リポ ソーム製剤 L-AMB 点滴 | 2.5mg/kg/回 (5mg/kg まで増量可) 1日1回 1~2 時間以上かけて点滴静注 | 髄膜炎に対する至適投与量は不明 |

| | | |
|-----------------------|--|---------------------------------------|
| 静注 | | |
| ボリコナゾール VRCZ 静注・経口 | 初日は1回 9mg/kg を1日2回、2日目以降は 1回 8mg/kg を1日2回点滴静注 | 2歳以上の小児に対する用法用量を記載 新生児至適投与量は不明 |

2. 推奨

新生児領域における侵襲性カンジダ症に対する治療薬として従来使用されてきたフルコナゾールとアムホテリシンBに比べて、比較的新しいキャンディン系薬は科学的根拠に基づいて推奨を得ることは難しかった。しかし、最近の一つの研究でカスポファンギンはアムホテリシンBよりも有効であり、一つの研究でミカファンギンはアムホテリシンBとの非劣性が示されている。フルコナゾールとの優劣は試験にて証明されていないが、フルコナゾール耐性菌の存在とフルコナゾール予防投与の普及によるブレイクスルー感染の危険など、フルコナゾールを第一選択とするには危険な現状がある。また、不安視されていた新生児領域におけるミカファンギンとカスポファンギンの投与量の設定や安全性は、最近の研究によりすでに検証されていると判断できる。したがって、十分な科学的根拠に裏付けられた訳ではないが、現時点においてはキャンディン系薬を第一選択薬として推奨する (II)。

キャンディン系薬を選択する上で、髄液移行とブレイクスルー感染に留意する必要がある。髄膜脳炎例に対して、ミカファンギンは高用量10～15mg/kg/日が推奨される (カスポファンギンの投与量調整は不明)。わが国ではミカファンギンを予防投与に用いる施設もあり、キャンディン系薬耐性菌の検出動向に注視する必要がある。

髄液移行性が良好で新生児領域でも安全性の高いフルコナゾール (またはホ

スフルコナゾール) も、予防投与薬として使用していない施設において第一選択薬として考慮する (III-A)。現時点でのボリコナゾールは、救済療法として選択される (III-B)。

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

文献

- 1) Clerihew L, McGuire W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 6: CD003953.
- 2) Kelly MS, Benjamin DK Jr, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol.* 2015; 42: 105-17.
- 3) Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006; 117: 84-92.
- 4) Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, prospective study of caspofungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants. *J Trop Pediatr.* 2012; 58: 25-30.
- 5) Benjamin DK Jr, Kaufman DA, Hope WW, et al. A Phase 3 Study of Micafungin Versus Amphotericin B Deoxycholate in Infants With Invasive Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37: 992-998

- 6) Manzoni P, Wu C, Tweddle L, Roilides E. Micafungin in premature and non-premature infants: a systematic review of 9 clinical trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33: e291-8.
- 7) Kobayashi C, Hanadate T, Niwa T, Yoshiyasu T, So M, Matsui K. Safety and Effectiveness of Micafungin in Japanese Pediatric Patients: Results of a Postmarketing Surveillance Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015; 37: e285-9.
- 8) Jeon GW, Sin JB. Successful caspofungin treatment of persistent candidemia in extreme prematurity at 23 and 24 weeks' gestation. *J Formos Med Assoc.* 2014; 113: 191-4.
- 9) Pammi M, Holland L, Butler G, Gacser A, Bliss JM. *Candida parapsilosis* is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32 :e206-16.
- 10) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Sobel. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: e1-50.
- 11) Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 38-52.
- 12) Manzoni P, Mostert M, Castagnola E. Update on the management of *Candida* infections in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100: F454-9.

- 13) Linder N, Klinger G, Shalit I, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52: 663-7.
- 14) Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 439-43.
- 15) Würthwein G, Groll AH, Hempel G, Adler-Shohet FC, Lieberman JM, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 5092-8.
- 16) Celik IH, Demirel G, Oguz SS, Uras N, Erdeve O, Dilmen U. Compassionate use of voriconazole in newborn infants diagnosed with severe invasive fungal sepsis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17: 729-34.
- 17) Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 869-875.
- 18) Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, Sano R, Nishikubo T, Takahashi Y. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int.* 2009; 51: 220-224.
- 19) Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87: 93-99.
- 20) Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 412-415.
- 21) Auriti C, Falcone M, Ronchetti MP, et al. High-Dose Micafungin for Preterm Neonates and Infants with Invasive and Central Nervous System Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 7333-7339.

- 22) Saxén H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54: 269-77.
- 23) Wade KC, Benjamin DK Jr, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 717-23.
- 24) Leroux S, Jacqz-Aigrain E, Elie V, et al; FP7 TINN (Treat Infections in NeoNates) consortium. Pharmacokinetics and safety of fluconazole and micafungin in neonates with systemic candidiasis: a randomized, open-label clinical trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84: 1989-1999.
- 25) Piper L, Smith PB, Hornik CP, et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30: 375-8.
- 26) Koren G, Lau A, Klein J, et al. Pharmacokinetics and adverse effects of amphotericin B in infants and children. *J Pediatr.* 1988; 113: 559-63.
- 27) Benson JM, Nahata MC. Pharmacokinetics of amphotericin B in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33: 1989-93.
- 28) Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis.* 1987; 155: 766-74.
- 29) Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr.* 1990; 116: 791-7.

4. 稀な侵襲性カンジダ症に対する治療

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

1. 慢性播種性カンジダ症（肝、脾）の診断に必要な検査は？

サマリー

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

解説

- 慢性播種性カンジダ症は稀な疾患であるが、そのうち肝脾膿瘍が最も頻度の高い病型である。
- ほとんどが好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満が 10 日以上持続する急性白血病例(急性リ

ンパ性白血病、急性骨髄性白血病)^{1,2)}で発症するが、強化化学療法や造血幹細胞移植を行う悪性リンパ腫、固形腫瘍、慢性好中球減少症での合併³⁾もある。

- 予防抗真菌薬投与例での発症は極めて稀である。急性骨髄性白血病における抗真菌薬予防に関する大規模ランダム化試験(n=602)⁴⁾では、侵襲性カンジダ症のブレイクスルーの頻度は 0.8%であった。その全例がカンジダ血症(=急性播種性カンジダ症)であったが、慢性播種性カンジダ症を発症した例は 1 例も無かった。
- 好中球減少時は平熱で好中球回復期に顕性化する遷延性発熱として発症することが多い。この点は通常の発熱性好中球減少症が好中球の回復と共に解熱するのと対照的である
- その他の症状として右季肋部痛、下痢、嘔気・嘔吐、時に黄疸などを伴うことがある。
- しばしば基準値の 3 倍以上に達する血清アルカリホスファターゼ(ALP)の上昇を認めるが、肝トランスアミナーゼや γ GTPの上昇は頻度が低い⁵⁾。
- 原因真菌は *C. albicans* が最も多く、その他 *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. famata*, *C. krusei* などが報告されている^{2,6)}。
- 画像診断としては造影 CT、造影 MRI、PET-CT および時に超音波検査が診断とフォローアップに有用である。好中球回復前では検出されることは稀である⁷⁾。MRI や PET-CT はより感度が良好である^{8,9)}、が、コスト面から造影 CT 検査、フォローアップには超音波検査が一般的に使用される。
- 多発性または孤立性の小膿瘍による、造影 CT 検査の動脈相における高吸収域の中心に低吸収域を伴う所見 (bull's eye sign) や門脈相での 1cm 以下の多発低吸収域、超音波検査では低吸収域の中心に高吸収域を伴う像(bull's eye

sign)が描出された場合は本症が疑われる。

- 血液培養が陽性であれば診断はより確実となるが、70-80%以上の例で陰性である^{1, 3, 10)}。原因として、血行性播種が主に門脈系循環のみで起こっている可能性が指摘されている⁷⁾。
- 本症の高リスク例においてβD グルカン検査が陽性となり、肝画像所見でβD グルカン検査が陽性となる場合に、本症の補助診断や治療指標としての有効性が報告されている^{11, 12)}。
- 確定診断には、カンジダの肝または脾組織生検または培養での検出を要する。そのため、可能な限り生検を行うことが好ましいが、原因真菌が検出されない場合が少なくない。生検組織の鏡検でカンジダを示唆する発芽酵母や仮性菌糸を認めることは半数以下であり、培養で検出されることは極めて稀である^{1, 2)}。生検組織は Gomori 染色、免疫組織化学検査、遺伝子検査に供されることが望ましい。
- 血液悪性疾患で肝の侵襲性病変をきたす真菌はほとんどが *Candida* であるが、他に *Aspergillus*, *Rhodotorula spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum capitatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucormycosis* も報告されている¹³⁾。また、しばしば鑑別が困難な疾患として悪性リンパ腫、白血病、転移性腫瘍の肝浸潤がある⁷⁾。

2. 慢性播種性カンジダ症に対する治療において選択すべき抗真菌薬は？

サマリー

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

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

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

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

解説

- エビデンスとなる文献は主として L-AMB^{14, 15)}、キャンディン系薬¹⁶⁻¹⁸⁾、FLCZ¹⁹⁾に関するものである。
- サルベージ治療として広域スペクトラムアゾール(VRCZ²⁰⁾やPSCZ²¹⁾による治療成功例の報告もある。
- アムホテリシン製剤はアゾール系やキャンディン系よりも肝臓や脾臓組織へ他の臓器より良好な透過性を示す可能性が指摘されている²²⁾。
- cAMPH は高い副作用や予後不良例のリスクが高く 3 カ月以内に 1/3 が死亡し、全体死亡率が 74%と高率を示した報告²³⁾もあり使用しないことを勧告する(IV)。
- L-AMB は 5mg/kg/日の高用量が 3mg/kg/日より治療成績が良いとする報告がある。イタリア多施設の血液疾患 20 例(うち大部分がアゾールによる予防投与あり)に関する後方視研究では、5mg/kg/日投与 6 例全例が病変の完全な消失が得られ化学療法の中絶は 1 例のみであったのに対し、3mg/kg/日投与 3 例全例が治療失敗した¹²⁾。本報告では、キャンディン系では完全消失 2/5、一部効果あり 2/5、治療失敗 1 例であった。

- FLCZ は cAMPH 前投与による治療失敗例や治療不耐例のサルベージ治療として有効性を示す¹⁹⁾
- 本症は治療に数カ月単位を要する。そのため、初期治療として例えば L-AMB を使用し、アゾール系抗真菌薬の前投与歴が無いなど FLCZ 耐性株保菌のリスクが低い場合には、症状の安定後に経口 FLCZ 400mg(6mg/kg/日)などへの変更も考慮される。

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

サマリー

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

解説

- 肝生検標本上でカンジダ菌体成分が検出されるか培養でカンジダが発育すれば、確定診断となるが、両者共に所見を認めないことが多い。
- そのため、好中球回復中に増悪する遷延する発熱などの症状の一部は免疫再構築症候群によるものであることが示唆されている²⁴⁾
- 本疾患における副腎皮質ステロイド薬の役割は依然として確立されていないが、投与により早期に解熱と改善が得られるとする複数の報告がある^{1,10,25-28)}。抗真菌薬を副腎皮質ステロイド薬に併用する必要性に関する前向き試験のエビデンスは無いが、残存病変のステロイド投与による免疫抑制下での

再燃を防ぐ意味で抗真菌薬を病変が消失するか安定化するまでは併用することが妥当である。

- 非ステロイド系抗炎症剤は副腎皮質ステロイド薬が無効な際に併用すると有用であったとの報告がある²⁷⁾。
- 副腎皮質ステロイド薬の最適な用量は不明であるが、一般に経口プレドニゾン 0.5-1mg/kg/日(小児では 2mg/kg/日)で用いられる。副腎皮質ステロイド治療の投与期間は、報告により様々であるが、3-6 週間が中心で、投与量の漸減を検討する^{25, 26)}。IDSA のガイドラインでは 1-2 週間の短期投与の考慮を推奨している⁶⁾。

4. 慢性播種性カンジダ症における治療期間は？

サマリー

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

解説

- 治療期間に関しては明確なエビデンスは乏しいが、病変が消失するか固定化するまでが推奨され、2-3 か月以上の月単位に及ぶのが一般的である^{1, 10)}。少なくとも 8 週間の投与が必要で、通常 5-6 カ月を要する
- 61 例の慢性播種性カンジダ症における治療開始後の画像所見の解析では、病変が消失した割合は 3 カ月後で 30.0%、6 カ月後では 54.3%に過ぎなかつ

た。したがって、治療開始後、3、6 カ月には画像検査を行うことが望ましい²⁹⁾。

- 抗真菌薬治療は、再発を防ぐために画像検査上病変が消失するか不変化するまで投与すべきである。早期に中止すると再発のリスクを伴うため、注意が必要である。
- 慢性播種性カンジダ症の生命予後を左右するのは、疾患そのものの活動性の制御の有無よりも、悪性血液疾患の抗がん化学療法の遅延に伴う原疾患の進行によるものであることが多い⁵⁾。
- 造血幹細胞移植も適正な抗真菌薬治療下では、遅延させることなく施行可能である^{30,31)}。
- したがって、慢性播種性カンジダ症の治療により、病状が安定すれば、化学療法や造血幹細胞移植の施行を延期すべきではない。但し、抗真菌薬治療は再発を防ぐために高リスクとなる免疫抑制状態が続く期間中継続すべきである。

文献

- 1) De Castro N, Mazoyer E, Porcher R, et al. Hepatosplenic candidiasis in the era of new antifungal drugs: a study in Paris 2000-2007. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(6): E185-7.
- 2) Chen CY, Cheng A, Tien FM, et al. Chronic disseminated candidiasis manifesting as hepatosplenic abscesses among patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 635.
- 3) van Prehn J, Menke-van der Houven van Oordt CW, de Rooij ML, Meijer E, Bomers MK, van Dijk K. Hepatosplenic candidiasis without prior documented candidemia:

- an underrecognized diagnosis? *Oncologist*. 2017; 22(8): 989-94.
- 4) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007; 356(4): 348-59.
 - 5) Pagano L, Mele L, Fianchi L, et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica*. 2002; 87(5): 535-41.
 - 6) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): e1-50.
 - 7) Cornely OA, Bangard C, Jaspers NI. Hepatosplenic candidiasis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2015; 6(2): 47-50.
 - 8) Anttila VJ, Lamminen AE, Bondestam S, et al. Magnetic resonance imaging is superior to computed tomography and ultrasonography in imaging infectious liver foci in acute leukaemia. *Eur J Haematol*. 1996; 56(1-2): 82-7.
 - 9) Hot A, Maunoury C, Poiree S, et al. Diagnostic contribution of positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(3): 409-17.
 - 10) Rammaert B, Desjardins A, Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis. *Mycoses*. 2012; 55(3): e74-84.
 - 11) Guitard J, Isnard F, Tabone MD, et al. Usefulness of β -D-glucan for diagnosis and follow-up of invasive candidiasis in onco-haematological patients. *J Infect*. 2018; 76(5): 483-88.

- 12) Della Pepa R, Cerchione C, Pugliese N, et al. Diagnostic-driven antifungal approach in neutropenic patients at high risk for chronic disseminated candidiasis: preliminary observations on the role of 1,3- β -D-glucan antigenemia and multiphasic contrast-enhanced computed tomography. *Support Care Cancer*. 2018; 26(6): 1691-4.
- 13) Fiore M, Cascella M, Bimonte S, et al. Liver fungal infections: an overview of the etiology and epidemiology in patients affected or not affected by oncohematologic malignancies. *Infect Drug Resist*. 2018; 11: 177-86.
- 14) Sallah S, Semelka RC, Sallah W, Vainright JR, Philips DL. Amphotericin B lipid complex for the treatment of patients with acute leukemia and hepatosplenic candidiasis. *Leuk Res* 1999; 23: 995-9.
- 15) Della Pepa R, Picardi M, Sorà F, et al. Successful management of chronic disseminated candidiasis in hematologic patients treated with high-dose liposomal amphotericin B: a retrospective study of the SEIFEM registry. *Support Care Cancer*. 2016; 24(9): 3839-45.
- 16) 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(7): 883-93.
- 17) Sorà F, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Successful treatment with caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(9): 1135-6.
- 18) Cornely OA, Lasso M, Betts R, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 363-9.

- 19) Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med.* 1991; 91(2): 142-50.
- 20) Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22(11): 651-5.
- 21) Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(8): 1043-5.
- 22) Vogelsinger H, Weiler S, Djanani A, et al. Amphotericin B tissue distribution in autopsy material after treatment with liposomal amphotericin B and amphotericin B colloidal dispersion. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(6): 1153-60.
- 23) Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, et al. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(3): 375-80.
- 24) Saint-Faust M, Boyer C, Gari-Toussaint M, et al. Adjuvant corticosteroid therapy in 2 children with hepatosplenic candidiasis-related IRIS. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; Oct;31(10): 794-6.
- 25) Legrand F, Lecuit M, Dupont B, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(5): 696-702.
- 26) Chaussade H, Bastides F, Lissandre S, et al. Usefulness of corticosteroid therapy during chronic disseminated candidiasis: case reports and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1493-5.
- 27) Shkalim-Zemer V, Levi I, Fischer S, et al.: Response of Symptomatic Persistent

Chronic Disseminated Candidiasis to Corticosteroid Therapy in Immunosuppressed Pediatric Patients: Case Study and Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37(7): 686-90.

- 28) Jang YR, Kim MC, Kim T, et al.: Clinical characteristics and outcomes of patients with chronic disseminated candidiasis who need adjuvant corticosteroid therapy. *Med Mycol*. 2018; 56(6): 782-6.
- 29) Chen CY, Cheng A, Tien FM, et al. Chronic Disseminated Candidiasis manifesting as hepatosplenic abscesses among patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis* 19:645, 2019.
- 30) Poon LM, Chia HY, Tan LK, Liu TC, Koh LP. Successful intensive chemotherapy followed by autologous hematopoietic cell transplantation in a patient with acute myeloid leukemia and hepatosplenic candidiasis: case report and review of literature. *Transpl Infect Dis*. 2009; 11(2): 160-6.
- 31) Grateau A, Le Maréchal M, Labussière-Wallet H, et al.; Chronic disseminated candidiasis and acute leukemia: Impact on survival and hematopoietic stem cell transplantation agenda. *Med Mal Infect* 2018; 48(3): 202-6.

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

サマリー

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

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

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

Limitation

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

解説

1. カンジダ属による骨髄炎

一般的に、骨髄炎は血行性と手術/外傷性 (primary の感染または隣接部位からの波及) に大別される。血行性は、小児では長管骨感染 (大腿骨、脛骨など) が高率で、とくに血流が豊富な骨幹部部に発症する。成人では脊椎 (化膿性脊椎炎) が高率で、長管骨の場合でも骨幹部での発症となる¹⁻⁶⁾。手術/外傷性骨髄炎の多くは成人に発症し、心臓手術後の胸骨感染や脛骨や大腿骨など下肢に発症するが多い。Gamaletsou らは、成人では脊椎骨、肋骨、胸骨の順に多く、小児では大腿骨、上腕骨、脊椎骨/肋骨の順であったとしている (成人と小児の比較で

は、脊椎骨感染は成人で7倍、大腿骨、上腕骨感染は小児で各々17倍、46倍の頻度であったとしている)²⁾。また、Slenkerらは、自験例17例を含む211例のカンジダによる骨髄炎の文献検索を行い、感染部位は、脊椎骨134例(64%)、胸骨52例(25%)、下肢26例(12%)、顔面骨6例(3%)であったと報告している³⁾。

感染の機序としては血行性の播種が70%を占めており、カンジダ血症から骨髄炎発症までの期間は0~3年と症例により大きく異なるが、遅発性感染に留意する。骨髄炎例でカンジダ血症の既往のある場合は、原因菌としてカンジダ属を念頭におく必要がある。McLeodらは、脊椎骨感染のリスク因子として麻薬などのintravenous drug userと脊椎手術の既往を挙げている⁷⁾。

Arikanらは、心臓手術後のカンジダ属による胸骨感染77例の文献的考察を行い、治癒率は53%、再発は32%、死亡が14%と不良な成績であったことを報告している⁸⁾。縦隔洞炎を合併するため、死腔対策が重要であり、広範囲の骨髄炎では大網充填が勧められ、筋肉弁は高率に再発した。

Slenkerらが2010年までのカンジダによる骨髄炎の文献レビューをまとめた報告では、年代別にみると2000年以前は*C. albicans*が原因真菌の73%を占めていたが、2000-2004年は67%、2005-2010年は63%と徐々に減少しているものの、全体では*C. albicans*が69%と多くを占め、カンジダ血症ではnon-albicansカンジダが半数以上を占めていることと比較し異なる傾向であった。また、non-albicansカンジダ属では*C. tropicalis*が65株中31株と最も高率であった³⁾。フランスにおける多施設共同研究では、2000-2010年の28例のカンジダ性脊椎炎において、*C. albicans*は75%と高率であった⁹⁾。McLeodらの単施設からの最近の報告では、*C. albicans*が原因の症例は67%で、次いで*C. tropicalis*であったとしている⁷⁾。

Gamaletsouらはさらに詳細に207例のカンジダによる骨髄炎の文献検索を行

い、①免疫不全を呈する併存疾患を有する症例は比較的少なく、年齢の中央値は30歳と若年であること、②血行性感染では複数箇所の骨感染が証明されること、③細菌感染との混合感染が12%に認められることを報告している²⁾。局所の疼痛、紅斑、浮腫は高率に認められるが、発熱がみられる症例は約3割で、炎症マーカーの上昇も軽度から中等度に留まり、細菌感染と異なる特徴を有していたことも述べている。画像の検討では、黄色ブドウ球菌などによる細菌性の化膿性脊椎炎では脊椎骨から椎間板へ波及（隣接する2椎体と椎間板）していることがほとんどの症例で証明されるが、カンジダ性脊椎炎では椎間板病変がない症例が20%で認められた。転移性脊椎腫瘍では椎間板が侵されることはまれであることから、カンジダ性脊椎炎の診断の際には転移性脊椎腫瘍との鑑別が重要である。

抗真菌薬の選択については、古くから conventional amphotericin B (AMPH-B)が使用されてきたが、フルコナゾール (FLCZ)は骨への組織移行が良好であること、副作用が低率であることから、2000年移行は第1選択薬として使用されるようになってきた。2004年の米国感染症学会 (IDSA)ガイドラインでは、まず2-3週間 AMPH-Bを使用し、その後 FLCZ にスイッチするレジメンを推奨している¹⁰⁾。キャンディン系薬に関しては、この時点では使用経験が限られるため推奨していない¹⁰⁾。その後に発表された欧州臨床微生物感染症学会 (ESCMID)ガイドラインでは AMPH-B による治療経験を拡大解釈し、liposomal amphotericin B (L-AMB)から FLCZ にスイッチするレジメンを FLCZ 単剤治療と共に強く推奨した¹¹⁾。一方、Caspofungin (CPF)から FLCZ へのスイッチやボリコナゾール (VRCZ) 単剤治療は中等度の推奨に留めた¹¹⁾。

Cornely らは比較的まれな侵襲性カンジダ症に対する CPF の治療成績をまとめ、骨髄炎/化膿性関節炎では高用量 (100mg /日)使用で、4/4 (100%)の症例に臨

床効果がみられたことを報告し、その後もキャンディン系薬による治療経験の報告が積み重ねられ、2016年に改訂された IDSA ガイドラインでは FLCZ 単独治療、並びにキャンディン系薬から FLCZ へのスイッチ療法を第1選択薬として推奨した¹²⁾。しかし IDSA の委員会は AMPH-B の治療経験を拡大解釈することは避け、また L-AMB の治療報告は限られたため、このガイドラインでは L-AMB は代替薬に留めた。しかしキャンディン系薬と比較し L-AMB で治療効果不良との報告はなく、後述するように最近では L-AMB 治療の報告も散見されるようになってきたため、外科的治療が施行不能な症例など抗真菌薬の効果が不良であるリスクを有する症例で、かつ腎機能低下がない場合は L-AMB の使用も考慮すべきと考える。

AMPH-B 以外の抗真菌薬の選択の余地がなかった 2000 年以前の古い症例を除いた研究としては、Neofytos らが 2004–2008 年において、多施設での prospective な観察研究を行い、75 コースの治療において、単剤治療が 36 コース、他剤への切り替え・継続治療が 30 コース、併用治療が 9 コースであり、使用された薬剤としては、FLCZ が 56%、キャンディン系薬が 29%、L-AMB などのポリエン系薬が 11%、VRCZ が 4%であったとしている。原因真菌種別選択では、*C. albicans* の単剤治療では 90%で FLCZ が使用され、*C. glabrata* では 80%でキャンディン系薬が使用された。フランスにおける多施設共同研究では、2000–2010 年において 28 例のカンジダ性脊椎炎において、単剤治療が 75%、併用治療が 25%であり、初期治療は FLCZ が 54%、ポリエン系薬が 39%(L-AMB 6/11 例)、CPFG、VRCZ が各 4%であったとしている。また、初期治療として FLCZ を使用した症例の 1 年生存率は 67%、ポリエン系では 82%であった⁹⁾。

手術と抗真菌薬投与を組み合わせた治療に関する報告は、以下のようなものがある。まず、Kaldau らは文献的レビューを行い、2002–2010 年の報告で治療が

記載された 36 例において 66%で抗真菌薬の投与に加えて手術が行われ、初期選択薬の内訳は FLCZ 20 例、ポリエン系 11 例 (L-AMB 5 例)、CPFG 3 例、VRCZ 1 例であったと報告している¹³⁾。完全治癒は 80%で得られ、使用した抗真菌薬間では差を認めなかった¹³⁾。McLeod らは、2009–2018 年に経験した化膿性脊椎炎 15 例中、手術は確認された 14 例中 11 例と高率に実施され、抗真菌では主に CPFG が選択され (8 例中 7 例で CPFG 投与後 FLCZ にスイッチされていた)、FLCZ 単剤は 4 例、AMPH-B から FLCZ 経口へのスイッチは 1 例であった⁷⁾。Gagliano らは、彼らの症例を含めた *C. glabrata* による脊椎炎 15 例の文献的レビューを行い、手術は 60%に実施され、治癒が確認された症例は 73%で、2 例は対麻痺を呈したと報告している。この 15 例の *C. glabrata* による脊椎炎では、ポリエン系薬が単剤または併用で 80%の症例において使用され、最近の 2 例 (2014 年、2018 年)でのみキャンディン系薬が使用されていた¹⁴⁾。

治療期間に関しては、細菌性骨髄炎では治療期間が長期に及ぶが、カンジダによる骨髄炎の場合はさらに長期間の治療が必要となる。Gamaletsou らは、文献的考察で、骨髄炎に対する治療期間の中央値が 3 ヶ月に留まり、約 30%の症例で再発を来していたことから、IDSA ガイドライン¹²⁾が推奨する 6–12 ヶ月の抗真菌薬投与期間が必要と結論付けている²⁾。また、Richaud らは、フランスにおける 10 年間の症例に対する国家的後方視的検討 (長期 follow-up) を行い、1 年死亡のリスク因子として、短期抗真菌治療を挙げている (中央値 3 ヶ月 vs. 6 ヶ月, $p = 0.02$)。さらに 1 年生存例を対象とした検討では、続発症 (神経後遺症など)なしの治癒例における治療期間は 7.5 ヶ月 (interquartile range, 6–11.3 月)と、続発症を有する症例の 5 ヶ月 (IQR, 3.1–6 ヶ月)と比較し有意に長期であった ($p=0.04$)⁹⁾。

2. カンジダ性関節炎

Gamaletsou らは、112 例 [成人 72 例、小児 40 例 (ほとんどが新生児、幼児)] の文献的レビューを行った¹⁵⁾。感染部位は、膝関節 75%、股関節 15%、肩関節 7%であった。免疫状態に関しては、65%の症例は好中球減少やステロイド、免疫抑制薬などの使用はなく、良好な免疫状態であった。63%の症例で関節炎診断前にカンジダ血症などの侵襲性カンジダ症を発症しており、11%の症例で診断時にカンジダ血症が認められた。外傷に伴う直接感染は 9%であった。複数関節の感染は 31%に認められた。放射線的特徴として、隣接する骨の溶解や破壊が 42%に認められた。原因真菌は *C. albicans* が 63%と最も多く、次いで *C. tropicalis* 14%などであった。抗真菌薬は、単剤ではポリエン系薬が 37 例、次いでアゾール系薬が 21 例に使用され、キャンディン系薬の単独治療例はなかった (併用薬として 6 例で使用されていた)。38%の症例で抗真菌薬の併用が行われ、併用した症例も含めると、66%の症例でポリエン系薬が使用されていた。抗真菌薬治療に加えデブリドマン/ドレナーゼなどの手術を行った症例は 36%に留まったが、抗真菌薬単独では死亡や播種性カンジダ症の併発が高率であった。治療期間は中央値 64 日であり、完全治癒は 78%、部分治癒は 19%に得られ、再発は 16%、死亡率は 13%であった。

滑液への FLCZ や AMPH-B の移行性は良好とされ、これらによる治療の報告が多い¹⁶⁾。Miller らは全例に積極的な外科治療を行い、さらに AMPH-B による局所洗浄を 35%の症例で行い、その後 FLCZ を中心とした抗真菌薬投与を平均 45 日行うことによって、良好な成績を報告している¹⁶⁾。

ESCMID ガイドライン¹¹⁾では L-AMB を 2 週間 (5-FC の併用も可) 投与後に FLCZ を 4 週間以上、または FLCZ のみ 6 週間以上投与することを強く推奨している。一方、VRCZ は中等度の推奨、キャンディン系は弱い推奨としている。

IDSA ガイドライン¹²⁾では、FLCZ 単剤 を 6 週間投与、またはキャンディン系薬を 2 週間投与後に少なくとも FLCZ を 4 週間投与することを強く推奨している。一方、L-AMB2 週間投与後に 4 週間以上 FLCZ を投与する選択肢は、代替治療として弱い推奨に留めている。

3. 人工関節感染

カンジダ性の人工関節感染では、診断後早急にデブリドマンが必須である。カンジダ属による感染では、人工物の抜去による治療が強く推奨される。人工物の抜去が不可能と判断した場合は抗真菌薬の投与による温存治療を行うが、その際は抗 biofilm 活性の低いアゾール系薬の使用を避ける。Lee らは systematic review にて、17 例（膝関節 10 例、股関節 6 例、肩関節 1 例）のカンジダ属による人工関節感染に対するキャンディン系薬による治療経験（CPFG 11 例、anidulafungin 4 例、micafungin 1 例）を報告している¹⁷⁾。人工物の抜去は 14 例で行われ、再置換は 5 例に留まった。デブリドマンと抗真菌薬による温存治療は 3 例に行われたが、1 例はその後に人工物の抜去を必要とした。原因カンジダ属は、*C. glabrata* が 41.2%と半数近くを占めており、このことがキャンディン系薬選択の根拠となった。治療成績は、2 例の死亡例を除き治癒していた。

Cobo らは 72 例（膝関節 36、股関節 35）のカンジダ性人工関節感染の文献検索と自施設の 1 例を提示し、長期抗真菌薬治療と外科治療の実施で 56 例が治癒したが、1 例は感染症が原因で死亡したとしている¹⁸⁾。また彼らは別の報告で抗真菌治療を検討し、単剤治療が 61%、2 剤併用が 21%、3 剤以上併用が 17%で、単剤治療では FLCZ が 63%、ポリエン系薬が 30%であったとしている¹⁹⁾。Koutserimpas らは *C. glabrata* による人工関節感染の報告をまとめ、1983～2001 年までの 5 例は AMPH-B、それ以降は CPFG 単剤/併用 4 例、アゾール系薬単剤

/併用 9 例、ポリエン系薬併用 4 例で治療が行われたと報告している²⁰⁾。Non-*albicans Candida* では、*C. parapsilosis* が 54 %、*C. glabrata* が 22 %を占め、人工物抜去後の二期的再置換が一次的再置換より治療成功率が高かったと報告されている²¹⁾。抗真菌薬は、FLCZ が 71%、ポリエン系薬が 49 %で使用された²¹⁾。治療期間は、人工物抜去後 12 週間以上、再置換後 6 週間以上が推奨されている¹²⁾。なお、人工物の抜去ができずデブリドマンと抗真菌治療の組み合わせ、人工関節を温存する場合は一生抗真菌治療が必要とされている¹²⁾。

文献

- 1) Cornely OA, Lasso M, Betts R, et al: Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2007, 60:363-9.
- 2) Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, et al: *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). *Clin Infect Dis* 2012, 55:1338-51.
- 3) Slenker AK, Keith SW, Horn DL: Two hundred and eleven cases of *Candida* osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012, 73:89-93.
- 4) Neofytos D, Huprikar S, Reboli A, et al: Treatment and outcomes of *Candida* osteomyelitis: review of 53 cases from the PATH Alliance(R) registry. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014, 33:135-41.
- 5) Hendrickx L, Van Wijngaerden E, Samson I, Peetermans WE: *Candidal* vertebral osteomyelitis: report of 6 patients, and a review. *Clin Infect Dis* 2001, 32:527-33.
- 6) Miller DJ, Mejicano GC: Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. *Clin Infect Dis* 2001, 33:523-30.
- 7) McLeod N, Fisher M, Lasala PR: Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species.

- Infection 2019, 47:475-8.
- 8) Arikan AA, Omay O, Kanko M, et al: Treatment of Candida sternal infection following cardiac surgery - a review of literature. *Infectious diseases* 2019, 51:1-11.
 - 9) Richaud C, De Lastours V, Panhard X, Petrover D, Bruno F, Lefort A: Candida vertebral osteomyelitis (CVO) 28 cases from a 10-year retrospective study in France. *Medicine (Baltimore)* 2017, 96:e7525.
 - 10) Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Infectious Diseases Society of America: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004, 38:161-89.
 - 11) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. Group EFIS: ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18 Suppl 7:19-37.
 - 12) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016, 62:e1-50.
 - 13) Kaldau NC, Brorson S, Jensen PE, Schultz C, Arpi M: Bilateral polymicrobial osteomyelitis with *Candida tropicalis* and *Candida krusei*: a case report and an updated literature review. *Int J Infect Dis* 2012, 16:e16-22.
 - 14) Gagliano M, Marchiani C, Bandini G, et al: A rare case of *Candida glabrata* spondylodiscitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis* 2018, 68:31-5.
 - 15) Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, et al: Candida Arthritis: Analysis of 112 Pediatric and Adult Cases. *Open forum infectious diseases* 2016, 3:ofv207.
 - 16) Miller AO, Gamaletsou MN, Henry MW, et al: Successful treatment of Candida osteoarticular infections with limited duration of antifungal therapy and orthopedic surgical intervention. *Infectious diseases* 2015, 47:144-9.

- 17) Lee YR, Kim HJ, Lee EJ, Sohn JW, Kim MJ, Yoon YK: Prosthetic Joint Infections Caused by Candida Species: A Systematic Review and a Case Series. *Mycopathologia* 2019, 184:23-33.
- 18) Cobo F, Rodriguez-Granger J, Lopez EM, et al: Candida-induced prosthetic joint infection. A literature review including 72 cases and a case report. *Infectious diseases* 2017, 49:81-94.
- 19) Cobo F, Rodriguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martinez L, Navarro-Mari JM: Candida Prosthetic Joint Infection. A Review of Treatment Methods. *Journal of bone and joint infection* 2017, 2:114-21.
- 20) Koutserimpas C, Samonis G, Velivassakis E, Iliopoulou-Kosmadaki S, Kontakis G, Kofteridis DP: Candida glabrata prosthetic joint infection, successfully treated with anidulafungin: A case report and review of the literature. *Mycoses* 2018, 61:266-9.
- 21) Koutserimpas C, Zervakis SG, Maraki S, Alpantaki K, Ioannidis A, Kofteridis DP, Samonis G: Non-albicans Candida prosthetic joint infections: A systematic review of treatment. *World journal of clinical cases* 2019, 7:1430-43.

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

サマリー

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

必要である (III-A)。

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

Limitation

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

解説

カンジダ性心内膜炎の領域には RCT は存在せず、日本循環器学会のガイドライン (2017 年)¹⁾や国外の米国感染症学会 (2016 年) や他のガイドライン^{2,3)}も観察研究や文献レビューを根拠に作成されてきた。その後報告された前向き多施設共同のコホート研究なども参照し本ガイドラインを作成した。カンジダ感染症自体の増加、診断法の進歩、カテーテル手術や各種人工デバイス挿入患者が増加していることなどからカンジダ性心内膜炎は増加し、その病態や疫学も変化していると考えられる。

1. カンジダ性心内膜炎の疫学

感染性心内膜炎は人口 10 万人あたり、5~10 人と稀だが発症すると重篤な疾患である。真菌性の感染性心内膜炎は感染性心内膜炎の 1.2~4%程度に過ぎない

が最近増加傾向にあるとされその多くは(50~80%)カンジダ属によるものである¹⁻⁶⁾。*Candida albicans*が多いが*Candida parapsilosis*などの非*albicans Candida*が増加していることに留意する⁵⁾。ただしFoongら⁶⁾は*C. glabrata*による感染はカンジダ性心内膜炎のリスク低下因子であったことを報告している。彼らは、仮性菌糸はカンジダの neutrophil extracellular traps (NETs)産生を刺激し、疣贅形成を促進する可能性があり、*C. glabrata* は仮性菌糸産生能がないことが原因と推察している。Giulianoらはsystematic reviewで*C. albicans* 43%、*C. parapsilosis* 27%、*C. glabrata* 8%、*C. tropicalis* 5%であったとしている⁷⁾。

カンジダ性心内膜炎は稀に健常人でも発生するが何らかの医療関連感染である頻度が高い。免疫抑制患者、心内膜炎の既往を有する患者、人工弁置換術後、血管内カテーテル留置、静脈薬物常用、HIV陽性、免疫抑制患者、ペースメーカーや植え込み型除細動器などの人工デバイス挿入、広域スペクトラムの抗菌薬使用歴、ステロイド剤使用などが危険因子で、複数の危険因子を有する場合も多く^{5,9)}、ICU入室歴がある患者が多い¹⁰⁾。新生児のカンジダ性心内膜炎の頻度は高く、右心房が感染巣であることが多い¹¹⁻¹³⁾。

2. カンジダ性心内膜炎の診断

Sunderら¹⁴⁾は6235例の細菌性心内膜炎に関する検討を行い、カンジダ性心内膜炎が最も予後不良であり[初回入院時死亡：オッズ比 (OR) 3.0, 95%信頼区間 (CI) 1.62-5.61、1年死亡：OR 1.9 (95% CI 2.16-2.86)]、次いで黄色ブドウ球菌性であったことを報告している。カンジダ性心内膜炎の予後不良因子の一つが診断の遅れであり、心雑音の出現やその変化に注意すべきである。心雑音が聴取されない場合もあり、しばしば不明熱として発症するためカンジダ性心内膜炎を疑うことが重要である^{1-3, 9)}。広域抗菌薬に反応しない発熱や炎症反応がみられる

ことも多い。抗真菌薬投与前に血液培養を行い（少なくとも2セット、それぞれ好気・嫌気培養）、カンジダ血症の患者では全例で経胸壁心エコー検査を実施する。

カンジダ性心内膜炎の疑いがあり、経胸壁心エコー検査が陰性である場合や人工弁置換術後では経食道心エコー検査を行う。心エコー検査が陰性でも塞栓症状の存在など、依然として感染性心内膜炎の疑いが強い場合は心エコー検査を繰り返し行う¹⁾。診断には Duke の診断基準を用いるが、血液培養の陽性率は50~75%前後と必ずしも高くなく、必ずしも Duke の基準を満たさない場合もある^{1, 4, 15)}。β-D-グルカン測定は補助的診断法として有用である⁴⁾。感染性心内膜炎では無症候性の脳塞栓をしばし合併し、脳塞栓の合併が証明されれば診断につながり、手術適応にも影響するため脳 MRI の実施を推奨する^{1, 15)}。感染性心内膜炎を疑い、感染巣不明な場合は FDG-PET 検査の実施を検討する^{1, 15)}。

3. カンジダ性心内膜炎に対する抗真菌薬治療は？

自己弁カンジダ性心内膜炎も人工弁カンジダ性心内膜炎もバイオフィルム病である。Arnold らはポリエン系抗真菌薬±フルシトシンによる治療（11例）vs キャンディン系抗真菌薬による治療（14例）の比較を行い、キャンディン系抗真菌薬による治療群では予後悪化因子とされる高齢者が有意に多かったにもかかわらず、ポリエン系抗真菌薬±フルシトシンによる治療（院内45%、1年後64%）とキャンディン系抗真菌薬による治療（院内29%、1年後69%）の予後に差はないと報告している¹⁶⁾。Rivoisy らは人工弁のカンジダ性心内膜炎において L-AMB 単独治療はキャンディン系抗真菌薬単独治療に対し有意に予後が良好（aOR, 13.52; 95%CI, 1.03-838.10）であったと報告している¹⁷⁾。

Giuliano らの systematic review では、抗真菌薬治療した135例の内訳は、単剤

または flucytosine(5-FC) 併用はポリエン系 43 例、アゾール系 18 例、キャンデイン系 12 例であり、5-FC 以外の抗真菌薬を併用した 39 例 (2 剤 30 例、3 剤 9 例) では、ポリエン系 23 件、アゾール系 34 件、キャンデイン系 30 件で、他剤との継続治療は 23 例であった⁸⁾。この使用頻度は使用可能な抗真菌薬の時代背景も考慮する必要があるが、抗バイオフィルム効果のあるポリエン系抗真菌薬±フルシトシンによる治療あるいはキャンデイン系抗真菌薬治療は予後改善の傾向を示した($p=0.051$)。したがって、腎機能を考慮した上で、カンジダ性心内膜の初期治療においてポリエン系抗真菌薬±フルシトシンまたはキャンデイン系抗真菌薬を推奨する^{2, 18-30)}。

可能であれば手術を行い、手術後の抗真菌薬の静脈投与は 6 週以上投与すべきであり、弁周囲膿瘍や他の合併症を有する場合はさらに長期間投与を考慮する^{3, 22)}。血液培養が陰性化し、感染がコントロールされた場合には感受性を確認し(F-)FLCZ へ変更し、(F-)FLCZ の経口長期間維持療法を数カ月から 1 年以上行う^{27, 28)}。Steinbach らは抗真菌薬の併用は外科的療法と同等に効果的であるとしている¹⁸⁾。患者背景やリスクを考え手術が適応にならない場合は内科的治療のみも行われ、その場合には抗バイオフィルム効果のある薬剤の併用を考慮する¹⁵⁾。Rivoisy らは通常の抗真菌薬治療に加え経口アゾールの維持療法を推奨し¹⁷⁾、Giuliano らは慢性期の抗真菌薬維持療法が予後改善因子($p<0.001$)であったと報告しているなど⁸⁾、維持療法を支持する報告は多い。VRCZ は(F-)FLCZ に耐性である場合に維持療法の選択肢となるが、ITCZ を選択する理由は乏しい^{2, 15)}。また薬剤耐性カンジダの報告が増加しており注意を要する。

4. カンジダ性心内膜炎における外科治療

カンジダ性心内膜炎の死亡率は 30~60%と高く、再発率も高い。予後不良因

子として生体弁では左心系の予後は悪く、人工弁のカンジダ性心内膜炎、また高齢も予後不良因子である。

感染性心内膜炎のガイドラインでは感染性心内膜炎による心不全、ショック、重篤な弁機能不全、弁周囲膿瘍などの合併症、抗菌薬投与下の敗血症の持続、10 mm 以上の疣贅の存在や塞栓症状を認める場合は外科的治療を行うべきとされている¹⁾。カンジダ性心内膜炎の手術適応として、塞栓症状、コントロール困難な感染、弁周囲膿瘍などが多く、心不全は比較的少ない。右心系のカンジダ性心内膜炎ではこれらの合併症が少なく、予後も良いため内科的な治療のみも選択肢となる。

人工弁の感染性心内膜炎の手術の適応について、Lalani らは院内死亡と1年後の人工弁の感染性心内膜炎の予後を評価するため前向きコホート試験を行い、外科的治療は補正なしでは内科的治療より有意に予後を改善したが、治療選択及び予後に関与するバイアスを補正したところ内科的治療に対してとの有意な差はなかったと報告している³¹⁾。Mihos らはすべての人工弁感染性心内膜炎を対象に、32 研究 2626 症例のメタアナリシスを行い外科的治療と内科的治療の予後について比較検討し、平均 22 カ月の観察期間において手術は 30 日後の予後、経過観察後の予後および心内膜炎の再発を有意に改善した。手術が行われた真菌性心内膜炎は 20 例 (8%)、内科的治療は 16 例 (6%) で真菌性心内膜炎のサブ解析は行われていない³²⁾。このように人工弁の感染性心内膜炎の手術の有効性でさえ明確なエビデンスはない。

カンジダ性心内膜炎に関しては、Steinbach らは外科的治療が予後を改善する傾向はあるが有意ではなく (aOR,0.56; 95% CI,0.16-1.99)、抗真菌薬の併用は外科的療法と同等に効果的であるとしている¹⁸⁾。Arnold らはカンジダ性心内膜炎 70 例の国際的多施設共同の前向きコホート研究で、外科的治療+内科的治療は (院

内死亡率 38%、1 年後の死亡率 66%) は内科的治療のみ (院内死亡率 34%、1 年後の死亡率 62%) に比して予後は改善しなかったと報告している¹⁶⁾。Rivoisy らは人工弁のカンジダ性心内膜炎についてフランスとスペインで後ろ向き観察研究を行い、45 例 (平均観察期間 9 カ月) 中 19 例 (41%) で手術が行われ、6 ヶ月後の死亡率は手術により改善しなかった¹⁷⁾。

Giuliano らはカンジダ性心内膜炎についてのレビューで、140 例について検討し、手術 ($p=0.02$) と慢性期の抗真菌薬維持療法 (<0.001) が予後改善因子であった⁸⁾。Siciliano らは多施設観察研究で 78 例のカンジダ性心内膜炎の院内死亡は 54% で、右心系では手術症例は 37% で左心系の 66% に比して有意に低率だが院内死亡が 24% と左心系の 61% より有意に低く、右心系では内科的治療が有効で手術を必ずしも必要としないとしている³³⁾。このように手術適応に関する明確なエビデンスはないが、カンジダ性心内膜炎の予後が不良であることから、可能な限り生体弁カンジダ性心内膜炎では 1 週間以内に、人工弁カンジダ性心内膜炎ではさらに早期に (数日以内) 手術を行うことを推奨する。

合併症に関して感染性心内膜炎では塞栓症の頻度が高く、脳梗塞をしばしば合併するが、昏睡や脳ヘルニアなど重症な神経学的所見がなく手術の適応があれば手術を延期する必要はない¹⁾。脳出血が合併した場合は微小な出血を除き、血行動態的に安定していれば 4 週間は開心術を待機することを推奨する¹⁾。

一方で年齢、フレイルやその他の合併症の存在から実臨床では手術を選択できない患者も多く、様々な理由から過去に経カテーテル的大動脈植え込み術などの姑息的な手術を選択した患者では必ずしも手術を推奨しないという報告もあり³⁴⁾、今後のエビデンスの蓄積が望まれる。

文献

- 1) 中谷敏, 芦原京美, 泉知里 他: 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017 年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf
- 2) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 1-50.
- 3) Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 269-289.
- 4) Varghese GM, Sobel JD. Fungal endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008; 10: 275-279.
- 5) Baddley JW, Benjamin DK, Patel M, et al. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 519–529
- 6) Nakatani S, Mitsutake K, Ohara T, et al. CADRE Investigators. Recent picture of infective endocarditis in Japan –lessons from Cardiac Disease Registration (CADRE-IE). *Circ J* 2013; 77: 1558–1564.
- 7) Foong KS, Sung A, Burnham JP, et al. Risk factors predicting Candida infective endocarditis in patients with candidemia. *Med Mycol*. 2019; 57: 593-599.
- 8) Giuliano S, Guastalegname M, Russo A, et al. Candida endocarditis: systematic literature review from 1997 to 2014 and analysis of 29 cases from the Italian Study of Endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017 Sep;15(9):807-818
- 9) Yuan SM. Fungal endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016; 31: 252-255.

- 10) Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, et al. Italian Study on Endocarditis. *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 160–168.
- 11) Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal endocarditis in neonates and children. *Pediatr Cardiol.* 2005; 26: 517-536.
- 12) Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 50-62.
- 13) Pana ZD, Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Fungal Endocarditis in Neonates: A Review of Seventy-one Cases (1971-2013). *Pediatr Infect Dis J.* 2015 34(8):803-8
- 14) Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaigen A, Lacasse M, Gaborit C, Boutoille D, Tattevin P, Denes E, Guimard T, Dupont M, Fauchier L, Bernard L. *PLoS One.* 2019 Oct 25; 14(10):e0223857.
- 15) Pasha AK, Lee JZ, Low SW, et al. Fungal Endocarditis: Update on Diagnosis and Management. *Am J Med* 2016; 129: 1037–1043.
- 16) Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, et al. *Candida* infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 2365-2373.
- 17) Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, et al. French Mycoses Study Group and Grupo de Apoyo al Manejo de las Endocarditis en España (GAMES). Prosthetic valve *Candida* spp. endocarditis: new insights into long-term prognosis – the ESCAPE study. *Clin Infect Dis.* 2018; 66: 825-832.
- 18) Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect.* 2005 ;51:230-247.
- 19) Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management

of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36: 3075-3128.

- 20) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (7 Suppl): 19-37.
- 21) Boland JM, Chung HH, Robberts FJ, et al. Fungal prosthetic valve endocarditis: Mayo Clinic experience with a clinicopathological analysis. *Mycoses* 2011; 54:354–360.
- 22) Lefort A, Chartier L, Sendid B, et al. Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E99–109.
- 23) Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1773–1780.
- 24) Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24: 753–755.
- 25) Penk A, Pittrow L. Role of fluconazole in the long-term suppressive therapy of fungal infections in patients with artificial implants. *Mycoses* 1999; 42(suppl 2): 91-96
- 26) Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis:a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:237–249.

- 27) Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, et al. Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis*: a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:3536-3539
- 28) Tattevin P, Revest M, Lefort A, et al. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44:290-294.
- 29) Tascini C, Bongiorno MG, Tagliaferri E, et al. Micafungin for *Candida albicans* pacemaker-associated endocarditis: a case report and review of the literature. *Mycopathologia* 2013; 175:129–134.
- 30) Kermani F, Shokohi T, Abastabar M, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by multidrug-resistant *Candida albicans* in a patient with myelodysplasia syndrome: A case report and literature review. *Curr Med Mycol.* 2018 Sep;4:23-27.
- 31) Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study Investigators. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med.* 2013; 173: 1495-1504.
- 32) Mihos CG, Capoulade R, Yucel E, et al. Surgical versus medical therapy for prosthetic valve endocarditis: a meta-analysis of 32 studies. *Ann Thorac Surg.* 2017; 103: 991-1004.
- 33) Siciliano RF, Gualandro DM, Sejas ONE, et al. Outcomes in patients with fungal endocarditis: a multicenter observational cohort study. *Int J Infect Dis.* 2018; 77: 48-52.
- 34) Carrel T, Eberle B. *Candida* Endocarditis after TAVR. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3; 380(1)

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

サマリー

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

Limitation

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

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

解説

カンジダ中枢神経系感染症は通常、播種性カンジダ症の一分症、脳神経外科手術の合併症、特に頭蓋内留置デバイスの合併症として発症するが、孤立した慢性感染症としての報告や、免疫正常者での発症も報告されている¹⁻¹³⁾。最も一般的な病型は脳髄膜炎であるが、脳実質内単発あるいは多発膿瘍、硬膜外膿瘍も見られる^{10,14)}。低出生体重児は中枢神経系感染症のリスクが高い^{15,16)}。原因真菌は *C. albicans* によるものが多いが、その他の菌種による報告もある^{1-5,7,9,10,13,14,17,18)}。診断は画像もしくは脳脊髄液の培養による。培養の感度は高くないが、脳脊髄液中の β -D-グルカン測定が診断に有用なこともある^{19,20)}。

抗真菌薬の選択は薬剤感受性試験結果、脳脊髄液あるいは脳内薬剤移行性を考慮して選択する。治療成績の報告としては cAMPH 単独、あるいは 5-FC との併用がほとんどである^{1-3,5,7,8,10)}。L-AMB は、cAMPH と比較してウサギ脳髄膜炎モデルにおいて脳内で高い薬剤濃度に達することが報告されている²¹⁾。成人では初期治療として L-AMB、あるいは同剤と 5-FC との組み合わせが推奨される。この 2 剤は *in vitro* での相乗効果があり、また 5-FC は中枢神経系への移行性が高い。ただし、骨髄抑制、肝機能障害等の副作用には注意する。初期治療としての L-AMB 単独療法、もしくは L-AMB + 5-FC 併用療法の適切な期間についての明確な研究はないが、経口アゾール薬への step-down までに少なくとも数週間の治療が推奨される。

FLCZ は脳脊髄液および脳実質への優れた移行性を有し、L-AMB を含めた初期治療後の step-down 治療として推奨される^{1,2,7)}。初期治療としての FLCZ 単

剤療法の報告はあるものの、治療失敗例も報告されているため推奨されない^{1,2,22-24})。FLCZ+5-FCの併用療法はstep-down治療として選択可能である⁷)。他のアゾール薬 [ポリコナゾール (VRCZ)、ポサコナゾール(PSCZ)]についての報告は少ない¹⁸)。VRCZは良好な脳脊髄液移行性を有しており、*C. glabrata* や *C. krusei* (VRCZ感受性がある場合)による感染症ではstep-down療法の選択肢として今後考慮されるべき薬剤である。PSCZは脳脊髄液移行性が不良であるため、推奨されない。

動物実験では、キャンディン系薬は脳実質への移行はみられるが、脳脊髄液への移行は不良であった^{25,26})。キャンディン系薬による治療成功例の症例報告²⁷)はあるが、カンジダ血症患者に対してブレイクスルー中枢神経系感染症も報告されている²⁸)。そのため、現時点ではキャンディン系薬は推奨されない。

感染した留置デバイス (脳脊髄液リザーバシステム、VPシャント等)は、抜去することが推奨される^{4,8,22,29,30})。抗真菌薬の脳室内投与は通常施行されない。ただし頭蓋内圧が高くデバイス抜去が困難な患者や、全身療法への反応が不良の患者において、cAMPHの脳室内投与が有用であった報告が見られる[1,2,8,22,30]。投与する場合は0.01 mg~0.5 mg/日を5% D-グルコース (デキストロース) 製剤 2 mLに溶解しデバイスから注入する^{3,22,27,30})。脳室内投与により、頭痛、吐き気、嘔吐の副作用が報告されている^{2,22})。脳室シャント感染を発症した新生児において、ミカファンギンのシャントロック療法が奏功したという報告がある³¹)。

新生児のカンジダ中枢神経系感染症は通常カンジダ血症の合併症として発症し、脳髄膜炎を呈することが多い^{15,16,32})、脳脊髄液所見は信頼性が低いため、カンジダ血症症例では脳髄膜炎合併を示唆する兆候および症状出現に注意する。神経発達障害は後遺症として重篤であるため、神経発達の注意深いフォローア

ップが必要である³³⁻³⁵⁾。カンジダ中枢神経系感染症の新生児に5-FCを追加かどうかについては明確に示されていない。新生児24名を対象とした前向き研究ではcAMPH単独療法の方が5-FCとの併用療法よりも脳脊髄液からの菌クリアランスに要する期間が短かった³³⁾。さらに5-FCは新生児における忍容性が低く、消化管毒性により経口摂取量が低下する可能性がある。以上より、新生児においては5-FCはポリエン系薬単剤への治療反応が不良な患者に限って併用することが推奨される。カンジダ中枢神経系感染症新生児患者へのキャンディン系薬の有効性は明確ではない³⁵⁻⁴²⁾。エキノキャンディンは有効であったという報告はあるが^{37,38)}、現時点では積極的には推奨されない。

文献

- 1) Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Corral O, Romero-Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37:169–79.
- 2) Chen TL, Chen HP, Fung CP, Lin MY, Yu KW, Liu CY. Clinical characteristics, treatment and prognostic factors of candidal meningitis in a teaching hospital in Taiwan. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:124–30.
- 3) Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species: an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21:323–7.
- 4) O'Brien D, Cotter M, Lim CH, Sattar MT, Smyth E, Fitzpatrick F. *Candida parapsilosis* meningitis associated with Gliadel (BCNU) wafer implants. *Br J Neurosurg* 2011; 25:289–91.
- 5) Casado JL, Quereda C, Oliva J, et al. Candidal meningitis in HIV-infected patients: analysis of 14 cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25:673–6.

- 6) Burgert SJ, Classen DC, Burke JP, Blatter DD. Candidal brain abscess associated with vascular invasion: a devastating complication of vascular catheter-related candidemia. *Clin Infect Dis* 1995; 21:202–5.
- 7) Voice RA, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA. Chronic candida meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Infect Dis* 1994; 19:60–6.
- 8) Montero A, Romero J, Vargas JA, et al. *Candida* infection of cerebrospinal fluid shunt devices: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142:67–74.
- 9) McCullers JA, Vargas SL, Flynn PM, Razzouk BI, Shenep JL. Candidal meningitis in children with cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31:451–7.
- 10) Fennelly AM, Slenker AK, Murphy LC, Moussouttas M, DeSimone JA. *Candida* cerebral abscesses: a case report and review of the literature. *Med Mycol* 2013; 51:779–84.
- 11) Bridges KJ, Li R, Fleseriu M, Cetas JS. *Candida* meningitis after transsphenoidal surgery: a single-institution case series and literature review. *World Neurosurg* 2017; 108:41–49.
- 12) Chen M, Chen C, Yang Q, Zhan R. *Candida* meningitis in neurosurgical patients: a single-institute study of nine cases over 7 years. *Epidemiol Infect* 2020; 148: e148.
- 13) Radhouane K, Bedioui A, Yedeas MD, Zayet S, Jebari M, Yedeas M, Harbaoui A, Chkili R. Brain abscess due to *Candida glabrata* in an immunocompetent patient. A case report with update and literature review. *IDCases* 2020; 22:e00996.
- 14) Zhu Z, Huang Z, Li Z, Li X, Du C, Tian Y. Multiple brain abscesses caused by infection with *Candida glabrata*: A case report. *Exp Ther Med* 2018; 15:2374–2380.
- 15) Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal *Candida* meningitis:

- significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol* 2007; 27:97–100.
- 16) Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31:458–63.
- 17) Yamahiro A, Lau KHV, Peaper DR, Villanueva M. Meningitis caused by *Candida dubliniensis* in a patient with cirrhosis: a case report and review of the literature. *Mycopathologia* 2016; 181:589-593.
- 18) Ceccarelli G, Maria Cristina Ghezzi MC, Raponi G, Brunetti G, Marsiglia C, Fallani S, Novelli A, Venditti M. Voriconazole treatment of *Candida tropicalis* meningitis: persistence of (1,3)- β -D-glucan in the cerebrospinal fluid is a marker of clinical and microbiological failure. A case report. *Medicine* 2016; 95:31(e4474).
- 19) Farrugia MK, Fogha EP, Miah AR, Yednock J, Palmer HC, Guilfoose J. *Candida* meningitis in an immunocompetent patient detected through (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan. *Int J Infect Dis* 2016; 51:25-26.
- 20) Lyons JL, Erkkinen MG, Vodopivec I. Cerebrospinal fluid (1,3)- β -D-glucan in isolated *Candida* meningitis. *Clin Infect Dis* 2015; 60:161-162.
- 21) Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 2000; 182:274–82.
- 22) O'Brien D, Stevens NT, Lim CH, et al. *Candida* infection of the central nervous system following neurosurgery: a 12-year review. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153:1347–50.
- 23) Aleixo MJ, Caldeira L, Ferreira ML. *Candida albicans* meningitis: clinical case. *J Infect* 2000; 40:191–2.

- 24) Epelbaum S, Laurent C, Morin G, Berquin P, Piussan C. Failure of fluconazole treatment in *Candida* meningitis. *J Pediatr* 1993; 123:168–9.
- 25) Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2845–55.
- 26) Warn PA, Livermore J, Howard S, et al. Anidulafungin for neonatal hematogenous *Candida* meningoencephalitis: identification of candidate regimens for humans using a translational pharmacological approach. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:708–14.
- 27) Liu KH, Wu CJ, Chou CH, et al. Refractory candidal meningitis in an immunocompromised patient cured by caspofungin. *J Clin Microbiol* 2004; 42:5950–3.
- 28) Prabhu RM, Orenstein R. Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to *Candida albicans* prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1253–4.
- 29) Pepper J, Zrinzo L, Mirza B, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. The risk of hardware infection in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013; 91:56–65.
- 30) Glick JA, Graham RS, Voils SA. *Candida* meningitis post Gliadel wafer placement successfully treated with intrathecal and intravenous amphotericin B. *Ann Pharmacother* 2010; 44:215–8.
- 31) Auriti C, Piersigilli F, Ronchetti MP, Campi F, Amante PG, Falcone M, Goffredo BM. Shunt lock therapy with micafungin to treat shunt-associated *Candida albicans* meningitis in an infant. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:2060-2061.

- 32) Chaussade H, Cazals X, Desoubeaux G, Jouvion G, Bougnoux ME, Lefort A, Rivoisy C, Desnos-Ollivier M, Chretien F, Chouaki T, Gruson B, Bernard L, Lortholary O, Lanternier F; French Mycosis study group. Central nervous system candidiasis beyond neonates: lessons from a nationwide study. *Med Mycol* 2020; myaa051. doi: 10.1093/mmy/myaa051.
- 33) Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84–92.
- 34) Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292:2357–65.
- 35) Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87:93–9.
- 36) Hope WW, Smith PB, Arrieta A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2633–7.
- 37) Jans J, Brüggemann RJM, Christmann V, Verweij PE, Warris A. Favorable outcome of neonatal cerebrospinal fluid shunt-associated *Candida* meningitis with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2391-2393.
- 38) Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1093–7.
- 39) Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:869–75.
- 40) Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of

micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:1110–5.

41) Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008; 197:163–71.

42) Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:412–5.

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

*：ペースメーカー、植え込み式除細動器

サマリー

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

Limitation

ランダム化比較試験はなく、明確な抗真菌薬の選択はできない。さらに投与期間に関しては、観察研究もなく経験的な勧告に留まる。

解説

植え込み型心デバイスについて、ランダム化比較試験はない。質の高い研究はないため既報をレビューした。「植え込み型心臓デバイス cardiac implantable electronic devices (CIEDs)」には、「心調律管理装置 ; cardiac rhythm management devices (CRMDs)」である「心臓ペースメーカー ; permanent pacemakers (PPMs)」、
「植え込み型除細動器 ; implantable cardioverter-defibrillators (ICDs)」がある。これらをキーワードに *Candida* 属による感染性心内膜炎に関する文献を pubmed データベースで検索すると、1969 年～2019 年の間に 18 例の報告を認めた¹⁻¹⁸⁾。

性別は男性 15 例、女性 3 例、年齢は 67.5 (38-87) 歳、原因菌種の内訳は、*C. albicans* 7 例、*C. glabrata* 2 例、*C. parapsilosis* 4 例、*C. tropicalis* 2 例、不明 1 例、複数菌 2 例であった。複数菌 2 例の内訳は *C. albicans* と *C. glabrata* が 1 例、*C. albicans* と *S. epidermididis* が 1 例であった。初期治療薬は AMPH-B 8 例、キャンディン系薬 4 例、それ以外 3 例、なし 1 例、不明 2 例であった。AMPH-B 投与 8 例は 1986 年から 2010 年に報告された症例で、5-FC との併用例はみられなかった。キャンディン系薬投与 4 例はすべて 2009 年以降に報告された症例で AMPH-B 投与群と比較し、より近年で認められた。キャンディン系薬の内訳は MCFG2 例、CPFG2 例であった。CPFG が投与された 1 例は当初 AMPH-B の投与が試みられたが腎障害により投与が断念されており、CPFG に 5-FC が併用されていた。死亡率はそれぞれ AMPH-B 投与 8 例中 3 例 (37.5%)、キャンディン

系薬投与 4 例中 1 例 (25.0%) であった。治療期間はさまざまであった。

人工血管について、ランダム化比較試験はない。質の高い研究はないため既報をレビューした。「人工血管 ; artificial blood vessel」のカンジダ感染症に関する報告について「artificial blood vessel」、「graft」と「candida」をキーワードに検索した。報告年は 1975 年から 2018 年で、19 例認めた¹⁹⁻³⁴⁾。年齢は 64 (49-79) 歳、性別は男性 13、女性 3、不明 3 例。罹患部位は、胸部大動脈 5、腹部大動脈 3、冠動脈 1、動静脈バイパス 7 例であった。原因菌種は菌種同定がされている報告では *C. albicans* 7 例、*C. glabrata* 1 例、*C. tropicalis* 2 例、複数菌 3 例 (*C. albicans* + *C. tropicalis* 1 例、*C. parapsilosis* + *Penicillium* 1 例、*C. albicans* + *E. faecalis* 1 例)、種同定されていないカンジダ属 6 例であった。抗真菌薬は 8 例で使用され AMPH-B 6 例、キャンディン 2 例であった。全体の予後は治療成功 8 例、治療失敗 9 例 (死亡 8 例、再発 1 例)、不明 2 例であった。治療期間はさまざまであった。

2009 年の IDSA のガイドラインでは、CIED 合併に関わらず IE の治療レジメンとして amphotericin B (LFAmB 3-5mg/kg または AmB-d 0.6-1mg/kg)±5-FC 25mg/kg/日、またはキャンディン系薬で開始を推奨している。さらに他の心血管系感染症の場合にはキャンディン計薬は高用量 (CPFG 50-150mg/日、MCFG 100-150mg/日、anidulafungin 100-200mg/日) を推奨している。さらに IDSA では原因カンジダ属に対する FLCZ の感受性が感性で患者の状態が安定しており、血液培養の陰性が確認された場合は、FLCZ (6-12mg/kg) への step-down を推奨している。汚染がパルス発生器やポケットに限局される場合には装置を抜去した後、4 週間の抗真菌薬療法を推奨し、ペースメーカーや植え込み式除細動器のリード線の汚染の場合は、リード線の抜去後 6 週間以上の抗真菌薬療法が推奨されている³⁵⁾。

2016 年に改訂された IDSA ガイドラインでは、心植え込み型心デバイス感染

の抗真菌薬は自己弁心内膜炎と同様で、治療期間については2009年のガイドラインと同様である³⁶⁾。2012年のESCMIDのガイドラインでは、感染デバイスに対する外科的治療と抗真菌薬を推奨しレジメンはL-AMBまたはCPFGのいずれかをキードラッグとしこれに5-FCを併用してもよいとしており、維持療法としてFLCZの長期抑制療法が推奨されている³⁷⁾。これらのガイドラインでは人工血管感染に関する記載はない。

2010年のAmerican Heart Association (AHA)のガイドラインではCIEDに関する診断、治療、予防について記載があるがカンジダ属に関しては記載されていない³⁸⁾。また2009年にHeart Rhythm Society (HRS)とIDSAが合同で発刊したガイドラインではリード除去について記載がされているが抗真菌薬の種類や投与期間については言及されていない³⁹⁾。

文献

- 1) Davis JM, Moss AJ, Schenk EA. Tricuspid *Candida* endocarditis complicating a permanently implanted transvenous pacemaker. *Am Heart J* 1969; 77: 818–21.
- 2) Cole WJ, Slater J, Kronzon I et al. *Candida albicans*-infected transvenous pacemaker wire: detection by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1986; 111: 417–18."
- 3) Wilson HA, Downes TR, Julian JS, White WL, Haponik EF. *Candida* endocarditis: a treatable form of pacemaker infection. *Chest* 1993; 103: 283–4.
- 4) Shmuely H, Kremer I, Sagie A, Pitlik S. *Candida tropicalis* multifocal endophthalmitis as the only initial manifestation of pacemaker endocarditis. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 559–60.
- 5) Joly V, Belmatoug N, Leperre A et al. Pacemaker endocarditis due to *Candida albicans*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1359–62.

- 6) "Cacoub P, Leprince P, Nataf P et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 480–4.
- 7) Victor F, De Place C, Camus C et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management and outcome. *Heart* 1999; 81: 82–7.
- 8) Kurup A, Janardhan MN, Seng TY. *Candida tropicalis* pacemaker endocarditis. *J Infect* 2000; 41: 275–6.
- 9) Roger PM, Boissy C, Gari-Toussaint M et al. Medical treatment of a pacemaker endocarditis due to *Candida albicans* and to *Candida glabrata*. *J Infect* 2000; 41: 176–8.
- 10) Brown LA, Baddley JW, Sanchez JE, Bachmann LH. Implantable cardioverter-defibrillator endocarditis secondary to *Candida albicans*. *Am J Med Sci* 2001; 322: 160–2
- 11) Hindupur S, Muslin AJ. Septic shock induced from an implantable cardioverter-defibrillator lead-associated *Candida albicans* vegetation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 14: 55–9.
- 12) Ho ICK, Milan DJ, Mansour MC et al. Fungal infection of implantable cardioverter-defibrillators: case series of five patients managed over 22 years. *Heart Rhythm* 2006; 3: 919–23.
- 13) Talarmin JP, Boutoille D, Tattevin P et al. *Candida* endocarditis: role of new antifungal agents. *Mycoses* 2009; 52: 60–6.
- 14) Falcone M, Barzaghi N, Carosi G et al. *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine* 2009; 88: 160–8.
- 15) Halawa A, Henry PD, Sarubbi FA. *Candida* endocarditis associated with cardiac rhythm management devices: review with current treatment guidelines. *Mycoses*.

2010; 54: e168-e174

- 16) Tascini C, Bongiorno MG, Tagliaferri E, Di Paolo A, Flammini S, Soldati E, et al. Micafungin for *Candida albicans* pacemaker-associated endocarditis: a case report and review of the literature. *Mycopathologia*. 2013;175:129–134
- 17) Rivera NT, Bray N, Wang H, Zelnick K, Osman A, Vicuña R. Rare infection of implantable cardioverter-defibrillator lead with *Candida albicans*: case report and literature review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2014; 8: 193-201
- 18) Glavis-Bloom J, Vasher S, Marmor M, Fine AB, Chan PA, Tashima KT, et al. *Candida* and cardiovascular implantable electronic devices: a case of lead and native aortic valve endocarditis and literature review. *Mycoses*. 2015; 58(11): 637-41
- 19) Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ. *Candida* infection of the arteriovenous fistula used for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 596e8.
- 20) Bakoyiannis CN, Georgopoulos SE, Tsekouras NS, Klonaris CN, Papalambros EL, Bastounis EA. Fungal infection of aortoiliac endograft: a case report and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(2): 228-31.
- 21) Motloch LJ, Rottlaender D, Darabi T, Joost I, Erdmann E, Hoppe UC. Conservative management of *Candida* infection of prosthetic aortic graft by means of caspofungin and fluconazole alone. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(2): 197-200.
- 22) Nemoto T, Tokuda Y, Hirose M, Naitoh Y, Yamasaki Y, Shimizu T, et al. Thoracic Aortic Graft Infection due to *Candida albicans* with Multiple Embolism in the Left-side Vessels of the Body. *Intern Med*. 2017; 56(9): 1107-1111
- 23) Monroe JL, Skidmore FD, Sbokos CG, Radcliffe T. Intraoesophageal rupture of a thoracic aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1975; 16(3): 302-7.
- 24) Worthington M, O'Donnell K, Sullivan JG, MacDonnell K. Aortoiliac graft infection

- and pancreatic abscess due to *Candida albicans*. Arch Surg. 1984; 119(2): 245.
- 25) Kathresal A, Biundo J, Blais CM, Morse S, Reisin E. A rare case of *Candida* arthritis in a hemodialysis patient. Am J Med Sci. 2008; 336(5): 437-40.
- 26) Berman DS, Diamond GR, Rubin DS, el-Sadr W, Simberkoff MS. *Candida albicans* infection of an arteriovenous graft used for hemodialysis. JAMA. 1987; 258(5): 614.
- 27) Huang HL, Lin CY, Chang YT, Chen YH, Wu WT, Lu PL. Arteriovenous graft infection caused by *Candida glabrata*: A case report and literature review. J Microbiol Immunol Infect. 2016; 49(2): 300-4.
- 28) Pasternak BM, Samson R, Karp MP. Fungal infection of a vascular prosthesis. Surgery. 1979; 85(5): 586-8.
- 29) Doscher W, Krishnasastry KV, Deckoff SL. Fungal graft infections: case report and review of the literature. J Vasc Surg. 1987; 6(4): 398-402.
- 30) Winzelberg GG. *Candida albicans* infected aortic graft detected by indium-111 oxine labeled white blood cells. Clin Nucl Med. 1984; 9(12): 734.
- 31) Becker RM, Blundell PE. Infected aortic bifurcation grafts: experience with fourteen patients. Surgery. 1976; 80(5): 544-9.
- 32) Crawford ES, Reardon MJ, Williams TW Jr. Surgical considerations of infection following operations involving the descending thoracic aorta. World J Surg. 1980; 4(6): 669-77.
- 33) O'Hara PJ, Hertzner NR, Beven EG, Krajewski LP. Surgical management of infected abdominal aortic grafts: review of a 25-year experience. J Vasc Surg. 1986; 3(5): 725-31.
- 34) Rassi DM1, Suvarna SK, Cooper GJ. Fatal fungal infection complicating aortic dissection following coronary artery bypass grafting. Cardiovasc Surg. 200; 8(1): 79-

81.

- 35) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 503–535.
- 36) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al.: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 15; 62: e1-50
- 37) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 19–37
- 38) Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. A scientific statement from the American Heart Association. Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2010; 121: 458–477.
- 39) Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorno MG, Carrillo RG, Crossley GH 3rd, et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009; 6: 1085-104.

5. 皮膚以外の表在性真菌感染症

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

Summary

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

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

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

べたつきや味を嫌って、継続困難となる場合がある。

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

解説

1. 口腔咽頭カンジダ症の病態、診断

カンジダはヒトの代表的な常在性真菌（健常な小児の 30～35%、成人の 30～55%）で¹⁾、日和見感染症の原因となる。口腔カンジダ症は、臨床病態として急性と慢性の「偽膜性」と「紅斑性/萎縮性」、慢性の「肥厚性」に分類できる。カンジダの関与が強いと考えられる病変として、義歯性口内炎、口角炎（通常両側性）、正中菱形舌炎が知られており、通常「紅斑性/萎縮性」を呈する。「偽膜性」と「紅斑性/萎縮性」は一般に表在性で、「肥厚性」は深在性病変である。

口腔カンジダ症を発症するリスク因子として、1) 抗菌薬による菌交代現象、2) 全身の感染防御能低下（新生児・高齢者、悪性腫瘍、HIV 感染、糖尿病、低栄養、抗腫瘍薬や免疫抑制薬の使用、など）、3) 局所宿主感染防御能低下（唾液分泌の減少 [頭頸部への放射線治療やシェーグレン症候群だけでなく加齢によるものでも]、ステロイドの局所使用 [吸入・塗布]、口腔の不衛生、粘膜のびらん・潰瘍、など）、4) 義歯などの口腔装置の使用、などがある。

口腔の良好な環境維持に不可欠な唾液には、分泌型 IgA、ラクトフェリン、リゾチーム、ラクトペルオキシダーゼなどの抗菌物質が含まれており、物理的な清浄作用の低下も含めて、唾液分泌の減少は口腔カンジダ症の重要なリスク因子の 1 つである。さらに、全身投与によって口腔の表在性病変に作用するためには、

粘膜下層の血流中だけでなく、抗真菌薬が唾液中に移行して病変に到達する必要があり、唾液分泌の減少は全身投与の効果を減弱させ得る。

感染症が難治性となる一因としてバイオフィルムの形成が知られている。義歯（デンチャー）の素材であるレジン樹脂の表面には、一見滑沢に見えても多数の微小孔があり、カンジダが繁殖しやすく、デンチャープラークと呼ばれるバイオフィルムを形成し、義歯性口内炎を生じる²⁾。

就眠時に不潔な義歯が装着されたままになっていることは、義歯に付着したバイオフィルムが持続的に粘膜に接触するとともに、粘膜が義歯にカバーされることで唾液による自浄作用も低下するため、紅斑性/萎縮性カンジダ症である義歯性口内炎を生じやすい。

擦過すると剥離可能な白苔を特徴とする「偽膜性」（いわゆる鶯口瘡[Thrush]）では視診での診断が容易であるが、「紅斑性/萎縮性」では時に視診では難しいことがある。苦みや灼熱感などの症状が参考になることもある。「肥厚性」では、口腔白板症や腫瘍性病変との鑑別が難しい場合もあり、生検を考慮する。

口腔カンジダ症は、口腔の擦過検体の培養検査によって菌種を同定する。検体は、偽膜性では綿棒による擦過で容易に採取できるが、紅斑性/萎縮性では舌圧子やデンタルミラーなどをスクレイパーのように用いて採取すると検出率が向上する。

口腔カンジダ症においては *C. albicans* の分離頻度が高く、80%以上を占める³⁾。免疫不全患者では、*C. albicans* の単独感染だけでなく他のカンジダ属との混合感染の場合も少なくない。義歯装着者のデンチャープラークからは、*C. albicans* だけでなく *C. glabrata* が検出されることが多い⁴⁾。

カンジダは口腔常在性真菌であり、検出されても必ずしも原因菌とは言えないが、検出菌量が多ければ、その可能性が高い。*C. albicans* は菌糸形と酵母形の

2つの発育形態をとる二形性真菌⁵⁾であり、病原性の真菌は二形性発育を示すことが多い。病変部からグラム染色やPAS染色、ギムザ染色などでの仮性菌糸を検出できれば確定できる。β-D-グルカン、カンジダマンナン抗原は、本症の診断に有用ではない。

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には「食道カンジダ症」を疑う（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）。免疫不全患者では、口腔咽頭から食道へ進展することはまれではなく、時に全身に拡大して真菌血症や播種性カンジダ症を生じ、生命の危機に瀕する^{6,7)}。

2. 抗真菌薬による局所治療

わが国で局所投与できる抗真菌薬として、一部吸収性で血中に移行するミコナゾール（MCZ）ゲル、MCZ付着錠、クロトリマゾールトローチと、ほぼ非吸収性のアムホテリシン（AMPH-B）シロップがある。局所投与においては、抗真菌薬の濃度、量、接触時間の影響を考慮する必要がある。すなわち、希釈による場合や、病変に充分量が接触しないと効果が減弱する可能性があり、接触時間の長短も作用に影響を及ぼす。患部の唾液をふき取ってから作用させる、というような工夫も大切であろう。ほとんど吸収されないため、口腔で作用させた後に嚥下せずに吐き出しても、口腔病変に対する効果への影響はないが、嚥下すれば咽頭や食道への作用も期待できる。軽症の表在性病変では、併用薬に問題がなければ、MCZゲル（I）⁸⁻¹⁰⁾およびMCZ付着錠（I）^{8,10-12)}が第一選択である。

AMPH-Bシロップは安価で、アゾール系と異なり殺菌的に作用するため有効であるが、わが国で小児に対する「内服」で「消化管におけるカンジダ異常増殖」への保険適用である（II）¹³⁻¹⁵⁾。シロップが長時間粘膜と接触する必要がある。

そのために「口腔内にできるだけ長く含む」という指示が通るような患者では有用である。なお、腸管からほとんど吸収されないため、併用薬の制限は報告されていない。

クロトリマゾールトローチは、わが国では HIV 感染症患者の口腔カンジダ症のみに保険適用である (II) ¹⁶⁻¹⁸⁾。一部吸収性であり、トローチが溶けた後は唾液とともに嚥下されて胃から吸収され、チトクローム P450 酵素系反応を抑制し、クリアランスを低下させるため、タクロリムス水和物などの薬剤の血中濃度が上昇することが報告されている。

抗菌力の面で、AMPH-B はアルビカンスおよび非アルビカンスの最小発育阻止濃度 (MIC) も低いのに対し、MCZ では *C.glabrata* のような非アルビカンスの MIC が高い。全身投与では原因となるカンジダ属の抗真菌薬感受性を参考に選択することが望ましいが、局所投与では MIC を超える高濃度で直接作用するため、臨床的に無効であることは少ない。

投与期間については、いずれの薬剤も原則として 14 日間とする。経験的に「偽膜性」では肉眼的に偽膜が消失するまで (通常 7 日間以内)、「紅斑性/萎縮性」では紅斑が改善しても菌糸が残存するため、紅斑の消失直後に中止すると再発しやすい。MCZ ゲルの薬剤添付文書には、「7 日間投与しても症状の改善がみられない場合には中止し、他の適切な療法に切り替える」と記載されている。クロトリマゾールトローチの薬剤添付文書には、「投与開始後 7 日を目安として更に継続投与が必要かを判定し、中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行う」と記載されている。

再発など、局所療法で効果を発揮しない理由は、必ずしも耐性化ではなく、病変への到達性 (局所投与ではバイオフィーム内や深部へ到達しにくい) や上記のリスク因子の改善が不十分であることが考えられる。

抗真菌薬による予防・治療効果を高めるためには、リスク因子の改善が望ましい。抗真菌薬の有効性および再発には、全身および局所の感染防御能および義歯の使用が強く影響する。

a. HIV 感染に対する抗レトロウイルス療法 (antiretroviral therapy ; ART)

HIV 感染患者における口腔カンジダ症の治療および再発予防には、ART の併用が有用である¹⁹⁾。しかしながら、進行した AIDS 患者においては、ART 併用下でも依然として難治化、耐性化の管理が課題である²⁰⁾。

b. 口腔衛生状態の改善

口腔衛生状態の低下は口腔カンジダ症のリスク因子あることはよく知られているが、唾液分泌の低下を伴うことが多く、対症療法として口腔の保湿を心がける。

洗口には、抗真菌作用も有するポビドンヨードや、重曹水がよく使用される。カンジダは pH 4 程度の酸性環境で増殖するため、pH 8 程度の弱アルカリ性である重曹水は効果的と考えられている。保湿を期待した口腔ケア用品に配合されているヒノキチオール^{21, 22)}やラクトフェリン^{23, 24)}などは、抗真菌作用も有する (III-A)。

c. 義歯の管理

義歯に起因する口腔カンジダ症である義歯性口内炎には、抗真菌薬の投与の前提として適切な義歯の管理が必要である。デンチャープラークと呼ばれるバイオフィームに対して、市販の義歯洗浄剤（できればカンジダへの有効性を明記した製品を選択）への浸漬およびブラシによる義歯の物理・化学的清掃が必要である (III-A)。バイオフィームの除去には超音波洗浄が有効で、15 分間の超音波洗浄で付着したカンジダの大部分を除去できる²⁵⁾。

義歯を水中に浸漬して電子レンジで消毒という方法も種々のプロトコールで

試みられている²⁶⁾が、金属（クラスプ、バー）を有する部分床義歯には応用できない。加熱による義歯の変形や、修理や裏装後の義歯ではレジンを追加した部分が剥離する可能性が危惧されるため推奨しない（III-C）。

哺乳瓶などの消毒に使用される 0.1%次亜塩素酸ナトリウムでの処理は、金属の腐食やレジンの変色（脱色）する可能性があるため、素材を確認する。義歯床の粘膜と接する面に MCZ ゲルを塗布したり、唾液による自浄性を期待して夜間に義歯を装着せずに就寝することで、義歯性口内炎が改善する場合がある。

★MCZ ゲル(商品名:フロリードゲルなど) (経口用 2% ;5g チューブ中に 100mg) は、MCZ として 1 回 50~100mg、1 日 4 回（毎食後および就寝前）に分けて投与する。薬剤添付文書には「口腔内にまんべんなく塗布。病巣が広範囲に存在する場合は、口腔内にできるだけ長く含んだ後、嚥下」と記載されている。

★MCZ 付着錠（商品名：オラビ）（口腔用 50mg 錠）は、1 日 1 回 1 錠（MCZ として 50mg）、上顎歯肉（犬歯窩）に付着して用いる（そのまま飲み込んだり、なめたり、噛み砕いたりせずに使用する）。

MCZ ゲルと付着錠とでは、1 日量で 4~8 倍の差（ゲルを 1 日 4 回使用した場合 50mg vs 200~400mg）があるが、効果はほぼ同等である¹⁰⁾。ゲルのベトつきや味を嫌う患者がおり、徐放するため 1 日 1 回の MCZ 付着錠の方がアドヒアランスの面で良好である¹⁰⁾ので優先する。ただし、総義歯などの理由で犬歯窩あたりに貼付しづらい場合があり、義歯の床（レジン）の部分に接する義歯性口内炎（紅斑性/萎縮性カンジダを呈する場合が多い）では、義歯の清掃とともに、床にもゲルを塗布すると有効である（付着錠では、義歯床でカバーされている部分に薬剤が到達しにくい）。また、口唇や口角炎、義歯性口内炎には患部に直接

塗布できる MCZ ゲルの方が使用しやすい。

★AMPH-B シロップ 10%（商品名：ファンギゾンシロップ、ハリゾンシロップなど）

わが国「小児に対し 1 回 50～100mg（力価；0.5～1mL）、1 日 2～4 回食後経口投与」での保険適用で、「舌で患部に広くゆきわたらせ、できるだけ長く含んだ後、嚥下させる」とある。欧米（の臨床試験）では、1 回 500mg（力価；5mL）1 回 5mL、1 日 3～4 回で使用されている。1 回量が少ないと口腔全体に広くゆきわたらせにくいため、工夫が必要である。

これまでのわが国のガイドラインでは、「数秒間口に含んだ後嚥下」、「蒸留水で 50～100 倍に希釈して含嗽」との記載があり、臨床的に有効とされてきた。FLCZ 耐性の症例に AMPH-B シロップが一部有効であったとの報告¹⁴⁾では「1～2 分間口に含んだ後嚥下」とあり、局所投与での効果が不良な場合には、1 回量を増量し（できれば希釈せずに使用。原液でしみる場合には適宜希釈可）、1 分以上口に含むようにすべきであろう。

★クロトリマゾールトローチ 10 mg（商品名：エンペシドトローチ；わが国では HIV 感染症患者の口腔カンジダ症のみに保険適用）

トローチ 1 回 10 mg を 1 日 5 回口腔内投与（起床から就寝までの間に、3～4 時間ごとに使用）。口腔内で唾液により徐々に溶解しながら用いるもので、噛み砕いたり、呑み込んだり、強くしゃぶったりせずに、完全に溶解するまで口腔内に留めて使用する。MCZ ゲルは「食道カンジダ症」にも有効であるが、クロトリマゾールトローチは食道カンジダ症および全身性の深在性真菌症には効果を期待できない。

3. 内服や点滴静注の全身投与

表在性と思われる病変でも中等症以上の再発を繰り返す難治例や深在性口腔カンジダ症では、全身投与として ITCZ 内用液が第一選択となる (I) ²⁷⁻³⁰。保険適用の面でやや制限があり (「口腔カンジダ症」としての保険適用はないが、消化管真菌症の適応はあるため、深在性や難治例には使用可能と思われる)、わが国では一般的ではないが、FLCZ ドライシロップも同様に有効である (II)。ITCZ と FLCZ は、いずれも併用禁忌薬が多く、注意を要する。

ITCZ 内用液と FLCZ ドライシロップはいずれも、含銜 (がんかん) 法 (swish and swallow) によって局所での直接作用もあるため ²⁹⁾、できるだけ長く口腔に留めてから嚥下するのが理論的には有効である (局所での直接作用はあるが、局所の含嗽として使用すべきではない; 薬価や粘膜からの吸収による相互作用のリスクを考慮すると MCZ や AMPH-B の方が優る)。

FLCZ のドライシロップを用いて懸濁液を調整し、1 日 1 回 5mL (50mg) を含銜法で使用することができる (FLCZ はカンジダ症には 50~100mg 経口投与または静注)。350mg 製剤 1 瓶に 24mL の水を加えて懸濁すると 10mg/mL となる (調整後は 5~30°C で保存し、2 週間以内に使用する)。

ITCZ カプセル・錠 (II) ^{31, 32)}、FLCZ カプセル・静注液 (II) ^{33, 34)} も有効性が確認されているが、上述の内用液やドライシロップのような局所での直接作用を期待できず、特に唾液分泌が極端に低下している症例では効果が不十分な可能性がある。ITCZ 内用液の添加物による下痢などで使用が困難な場合を除き、わが国では ITCZ 内用液が第一選択となる (I)。

対象となる口腔カンジダ症が表在性であるか深在性であるか、また重症度も異なるため、局所投与と全身投与との臨床効果に関する単純な比較は困難である。一般には、軽症、表在性病変には局所投与、中等症以上で再発、難治性や深

在性病変に対しては全身投与、という使い分けである。ただし、局所使用で使用する抗真菌薬が全身投与で使用する抗真菌薬よりも劣るというわけではない。たとえば、頭頸部の放射線治療を受けた患者への AMPH-B シロップの局所投与は FLCZ と比較して治癒率が低い³³⁾、という報告がある一方で、FLCZ 耐性の症例に AMPH-B シロップが有効な場合もあり¹⁴⁾、これは IDSA のガイドライン³³⁾でも強く推奨されている。

表在性の口腔カンジダ症が深部へ波及する経路として、口腔粘膜炎によるびらん・潰瘍を形成した部分から血中へ侵入することは想像に難くない。がん化学療法や頭頸部領域への放射線治療、造血幹細胞移植を受ける患者に対して、深在性カンジダ症の予防目的で吸収性の抗真菌薬を全身投与している場合でも、口腔カンジダ症を完全に予防することは困難であり、口腔粘膜炎を伴う場合には局所投与の併用を検討する (III-A)。

MCZ ゲルや AMPH-B シロップの副作用としては、悪心、嘔吐など軽微なものが多い。MCZ は一部吸収性で粘膜からも吸収されるため、薬剤相互作用に注意する。局所でのべたつきや味を嫌って、継続困難となる場合がある。紅斑性/萎縮性の口腔カンジダ症では MCZ ゲルによる塗布部の刺激を訴えることがあるが、多くは薬効が現れると軽減する。AMPH-B シロップも原液 (10%) ではしみる症状を訴える場合があり、その場合は希釈せざるを得ないが、可能な範囲で高濃度の方が有効である。

文献

- 1) Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. Arch Oral Biol. 1980; 25(1): 1-10.
- 2) Wilson J. The aetiology, diagnosis and management of denture stomatitis. Br Dent J.

- 1998; 185(8): 380-384.
- 3) Reichart PA, Samaranayake LP, Philipsen HP. Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: a review. *Oral Dis.* 2000; 6: 85-91.
 - 4) Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2008; 23(5): 377-383.
 - 5) Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol.* 2013; 62(Pt 1): 10-24.
 - 6) Oude Lashof AM, De Bock R, Herbrecht R, et al. An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 1314-1319.
 - 7) Worthington HV, Clarkson JE, Khalid T, Meyer S, McCabe M. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 2010(7): CD001972.
 - 8) Zhang LW, Fu JY, Hua H, Yan ZM. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2016; 22(3): 185-195. doi:10.1111/odi.12380
 - 9) Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazole gel vs. nystatin suspension. The Antifungals Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16(3): 288-293. doi:10.1097/00006454-199703000-00007

- 10) Bensadoun RJ, Daoud J, El Gueddari B, et al. Comparison of the efficacy and safety of miconazole 50-mg mucoadhesive buccal tablets with miconazole 500-mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: a prospective, randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer*. 2008; 112: 204-211
- 11) Yan Z, Liu X, Liu Y, et al. The Efficacy and Safety of Miconazole Nitrate Mucoadhesive Tablets versus Itraconazole Capsules in the Treatment of Oral Candidiasis: An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0167880.
- 12) Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety (SMiLES). *HIV Clin Trials*. 2010; 11(4): 186-196.
- 13) Taillandier J, Esnault Y, Alemanni M. A comparison of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in older patients with oropharyngeal candidosis. Multicentre Study Group. *Age Ageing*. 2000; 29(2): 117-123.
- 14) Lefebvre JL, Domenge C; Study Group of Mucositis. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Oral Oncol*. 2002; 38(4): 337-342.
- 15) Fichtenbaum CJ, Zackin R, Rajcic N, Powderly WG, Wheat LJ, Zingman BS. Amphotericin B oral suspension for fluconazole-refractory oral candidiasis in persons with HIV infection. Adult AIDS Clinical Trials Group Study Team 295. *AIDS*. 2000; 14(7): 845-852.
- 16) Kirkpatrick CH, Alling DW. Treatment of chronic oral candidiasis with clotrimazole

- troches. A controlled clinical trial. *N Engl J Med.* 1978; 299(22): 1201-1203.
- 17) Redding SW, Farinacci GC, Smith JA, Fothergill AW, Rinaldi MG. A comparison between fluconazole tablets and clotrimazole troches for the treatment of thrush in HIV infection. *Spec Care Dentist.* 1992; 12(1): 24-27.
- 18) Murray PA, Koletar SL, Mallegol I, Wu J, Moskovitz BL. Itraconazole oral solution versus clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Ther.* 1997; 19(3): 471-480.
- 19) Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 1998; 27(5): 1291-1294.
- 20) Thompson GR 3rd, Patel PK, Kirkpatrick WR, et al. Oropharyngeal candidiasis in the era of antiretroviral therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109(4): 488-495.
- 21) Komaki N, Watanabe T, Ogasawara A, Sato N, Mikami T, Matsumoto T. Antifungal mechanism of hinokitiol against *Candida albicans*. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31(4): 735-737.
- 22) Kim DJ, Lee MW, Choi JS, Lee SG, Park JY, Kim SW. Inhibitory activity of hinokitiol against biofilm formation in fluconazole-resistant *Candida* species. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0171244.
- 23) Curvelo JAR, Moraes DC, Anjos CAD, Portela MB, Soares RMA. Histatin 5 and human lactoferrin inhibit biofilm formation of a fluconazole resistant *Candida albicans* clinical isolate. *An Acad Bras Cienc.* 2019; 91(1): e20180045.
- 24) Ellepola ANB, Dassanayake RS, Khan Z. Impact of Brief Exposure to Drugs with

- Antifungal Properties on the Susceptibility of Oral *Candida dubliniensis* Isolates to Lysozyme and Lactoferrin. *Med Princ Pract*. 2018; 27(6): 523-530.
- 25) Kawasaki K, Kamikawa Y, Sugihara K. In vitro and in vivo removal of oral *Candida* from the denture base. *Gerodontology*. 2016; 33(2): 247-252.
- 26) Brondani MA, Siqueira AR. A critical review of protocols for conventional microwave oven use for denture disinfection [published online ahead of print, 2018 Oct 16]. *Community Dent Health*. 2018; 10.1922/CDH_4372Brondani07.
- 27) Cartledge JD, Midgely J, Gazzard BG. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis. *J Clin Pathol*. 1997; 50(6): 477-480.
- 28) Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(6): 1368-1373.
- 29) Murray PA, Koletar SL, Mallegol I, Wu J, Moskovitz BL. Itraconazole oral solution versus clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Ther*. 1997; 19(3): 471-480.
- 30) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): e1-e50.
- 31) Blatchford NR. Treatment of oral candidosis with itraconazole: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23(3 Pt 2): 565-567.
- 32) Smith D, Midgley J, Gazzard B. A randomised, double-blind study of itraconazole versus placebo in the treatment and prevention of oral or oesophageal candidosis in

patients with HIV infection. *Int J Clin Pract.* 1999; 53(5): 349-352.

33) Finlay PM, Richardson MD, Robertson AG. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumours. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 34(1): 23-25.

34) Koletar SL, Russell JA, Fass RJ, Plouffe JF. Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidiasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34(11): 2267-2268

b. Clinical question 26: 食道カンジダ症の治療は？

P: 食道カンジダ症

I: 経口 or 経静脈フルコナゾール治療

C: 他の抗真菌薬

O: 臨床効果, 予後 (再発), 副作用

サマリー

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

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

解説

本ガイドラインは、食道カンジダ症の治療の第一選択として経口 FLCZ を推奨する。FLCZ は経口薬と静注薬の 2 つの剤型があるが、バイオアベイラビリティが高いため、経口剤でも注射薬と同等の体内動態を示す。ただし、FLCZ の経口薬と静注薬の治療効果を直接比較した検討はない。治療期間については FLCZ の有効性を示した多くの RCT で 2 週間以上の治療が行われているが、実際の臨床現場においては、症状の改善が確認できれば 1 週間程度で治療を終了して良いと考えられる。これまでの検討により、内視鏡的な完全治癒には 2-3 週間程度の長期投与を要することが分かっているが、カンジダはヒト消化管の常在菌であるため、本症の治療目標は食道からのカンジダの除菌ではありえない。本症自体が直接死因となることはなく、発症原因となっている HIV 感染症などの免疫不全の改善が得られるまでは何度でも再発をおこしうること、また不必要な長期治療や予防的投与により FLCZ 耐性の *C.albicans* や、アゾール耐性の *non-albicans Candida* による食道カンジダ発症のリスクが上昇することから、再発の可能性も念頭に置いた上で、症状軽快を目処に治療を終了し、再発が見られた場合には再治療を行いつつ、宿主の免疫不全の改善を図る事が望ましい。

ITCZ は経口薬と静注薬の剤型があり、経口薬はさらにカプセル剤と内容液の 2 つの剤型が利用可能である。FLCZ と比較すると経口投与での吸収率が低く、とくにカプセル剤は十分な血中濃度に到達しない可能性がある。内容液はカプセル剤に比べて吸収の点で優れているため、食道カンジダ症の治療では、特に理由が無い限り（内容液は添加物としてヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリ

ンによる下痢、軟便、腎機能障害がありうる)、内容液を使用すべきである。ITCZ は CYP3A4 および P 糖蛋白質阻害作用を介した薬物相互作用が FLCZ と比較すると複雑であり、特に本症を発症しやすい HIV 患者においては抗 HIV 薬との相互作用に注意を要する。ITCZ 内容液(100-200mg/day, n=53)と経口 FLCZ(100-200mg/day, n=57)の食道カンジダ症における効果を比較した RCT¹⁾ (両群とも症状軽快後 2 週間継続した合計 3-8 週間投与) では、臨床効果(治癒/軽快)がそれぞれ 94%、91%であり治療効果は同等であった。内視鏡的治癒率では 92% vs 78% と ITCZ 内容液で高い傾向があったが有意な差ではなかった。ITCZ カプセル (200mg/day)については経口 FLCZ(200mg/day)との RCT が 2 つ^{2,3)} ある。いずれも内視鏡的治癒率において有意に FLCZ が勝っている(74-75% vs 38-47.2%)という結果であった。

VRCZ は *C. glabrata* や *C. krusei* などの non-albicans *Candida* にも優れた抗菌活性を有する。FLCZ 耐性となった *C. albicans* に対してもある程度の有効性が期待できると考えられる。ただし、本薬剤の使用上の注意としてカンジダ症に用いる場合には、「他の抗真菌薬が無効の場合に限る」とされており、第一選択としては用いるべきではない。経口剤と静注薬の剤型がある。経口剤の吸収は良好であるが、食事により吸収が低下するため(血中濃度が 34%低下)、空腹時に内服する必要がある。また腎機能障害例では投与量を減量する必要がある点にも注意が必要である。代謝の大部分で CYP2C19 が関与しているが、日本人に 20%程度の頻度で CYP2C19 の poor metabolizer が存在していることが知られており、この場合には本薬剤の血中濃度が 3 倍以上に上昇する点にも注意が必要である。経口 VRCZ(200mg x2 /day, n=200)と経口 FLCZ(400mg(初日)→200mg/day, n=191)を比較した RCT⁴⁾(両群とも症状消失から 7 日間投与、2 週間以上最大 6 週まで)では、治療期間の中央値は VRCZ 14 日、FLCZ 15 日で差はなかった。内視鏡的

治癒率(VRCZ 94.8% vs FLCZ 90.1%)、臨床的治癒率(VRCZ 82.0% vs FLCZ 83.2%)ともに両群に差は認められなかった。ただし、VRCZ は副作用による治療中断率が高かった(2.5% vs 0.5%)。

キャンディン系薬剤と静注 FLCZ の効果を比較した RCT もあり、同等の効果を示している。MCFG は 2 つの RCT^{5, 6)}で静注 FLCZ(200mg/day)と比較し、臨床的治癒率、内視鏡的治癒率ともに同等の効果が示されているが、MCFG の有効率は用量依存性⁶⁾であり、食道カンジダ症に対して本薬剤を使用する場合には 150mg/day を選択するほうが望ましい。CPF(50mg/day, n=81) と静注 FLCZ (200mg/day, n=94)を比較した RCT⁷⁾では、臨床的治癒率および内視鏡的治癒率ともに同等であった。ただし、内視鏡的治癒率は *C. glabrata* に限ると 93%(CPF) vs 67%(FLCZ)であり、FLCZ 低感受性 non-albicans *Candida* における効果においては CPF のほうで優れている可能性が示唆されている。

文献

- 1) Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J., A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis., *J Infect Dis.* 1997; 176: 227-32.
- 2) Barbaro G, Di Lorenzo G, Comparison of therapeutic activity of fluconazole and itraconazole in the treatment of oesophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Ital J Gastroenterol.* 1995; 27: 175-80.
- 3) Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole compared with itraconazole in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Scand J Infect Dis.* 1995; 27: 613-7.
- 4) Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et al. Esophageal Candidiasis Study Group. A

randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 1447-54.

5) de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21: 899-907.

6) de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 842-9.

7) Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med.* 2002; 113: 294-9.

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

P(患者)：外陰・膣カンジダ症患者

I(介入)：経口抗真菌薬による治療

C(対照)：無治療、膣内への抗真菌薬局所投与

O(アウトカム)：治療成績

サマリー

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

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

解説

閉経前の健康若年女性は膣に 20%カンジダ属の定着を認め、妊娠後期や免疫不全患者ではさらに高率となる¹⁾。閉経後、定着は低率となり外陰・膣カンジダ症も稀となってくる。外陰膣カンジダ症のリスク因子は妊娠、その他のエストロゲンのレベルを上げる状態（避妊薬、エストロゲン治療など）²⁾、糖尿病、免疫抑制状態、抗生物質全身投与が挙げられる^{3,4)}。*C. albicans* が 85–90%を占めるが¹⁾、糖尿病患者⁵⁾、再発を繰り返す症例、アゾール系前治療では *C. glabrata* の検出がより高率となる。

1. 診断

外陰・膣カンジダ症は、通常、掻痒、刺激、膣の痛み、排尿障害、および性交時疼痛などの症状を示し、膣分泌物の変化（酒粕状、ヨーグルト状など）、外陰部の浮腫、発赤、擦過傷、裂傷も伴う⁶⁾。しかしこれらは非特異的であり、細菌性、ウイルス性および非感染性疾患との鑑別が必要となる。診断ではルーチンの真菌培養を行わず、顕微鏡検査による酵母または菌糸の存在を証明する。この場合 10%水酸化カリウム処置の方が生食による処置より感度が良好とされている。

さらに膣内の pH の検査も行われる。正常では 4.0–4.5 であり、細菌性膣炎、トリコモナス症、混合感染では 4.7 を超えてくるが、カンジダが原因の場合は正常 pH に留まる。これらのテストで診断が明らかでない症例や再発を繰り返す症例においてのみ培養検査が適応となる。 β -D-グルカンなどの血清診断も、陽性とならず診断には有用ではない。

2. 治療

外因性カンジダ症に対して、抗真菌薬の腔内局所投与または経口薬による全身投与が行われ、非複雑性と複雑性で治療方針が異なる。

a. 非複雑性外因性カンジダ症

腔内局所投与またはフルコナゾール (FLCZ) 単回使用が推奨されている。

1) 抗真菌局所治療

腔内局所治療では、ナスタチン、イミダゾール、シクロピロクスオラミンなど数種類が使用されているが、日本ではイミダゾール (クロトリマゾール、など) のみが使用可能である。イミダゾール腔内投与と無治療の対照を比較した3つのランダム化比較試験 (RCT) の内2つで1ヶ月の症状持続はイミダゾールで有意に低率であった⁷⁻⁹⁾。各イミダゾール (ブコナゾール、クロトリマゾール、ミコナゾール) を比較した22のRCTで、いずれも臨床効果 (多くは約30日間の症状持続) で差を認めていない¹⁰⁾。

ナスタチン治療群と無治療群を比較したRCT¹¹⁾では14日目の治療効果不良は、ナスタチン8%、対照40%と有意の差を認めた [オッズ比 (OR) 0.18、95% 信頼区間 (CI) 0.05–0.65]。腔内クロトリマゾール14日間と腔内ナスタチン7日間を比較したRCT¹²⁾では4週間目の治療失敗は各々3%で差を認めなかった。

2) 抗真菌経口薬治療

経口薬ではFLCZ、イトナコナゾール (ITCZ) が使用される。急性外陰性カンジダ症を対象とし、ITCZ と対照 (無治療) を比較したRCT¹³⁾では1週間目の臨床的治癒はITCZ 73%、対照 45% ($p < 0.05$) で、ITCZ の有用性が示された。Sobel ら¹⁴⁾は、それまでの標準治療であったクロトリマゾール錠7日間とFLCZ 単回投与を比較したRCTを実施し、14日目の臨床的かつ真菌学的治癒は各々72%、76%と差を認めず、FLCZ 単回使用の有効性を証明した。

急性外陰・性カンジダ症を対象とした経口 FLCZ と腔内イミダゾールを比較した

RCT¹⁵⁾で、早期臨床効果は FLCZ 単回投与で 74%、膣内クロトリマゾールで 59%と有意の差を認めた (p=0.001)が、経口トリアゾール系薬と膣内イミダゾールを比較した RCT の systematic review¹⁶⁾では、臨床的治癒は短期間 follow-up (5–15 日)、長期間 follow-up (2–12 週)とも差を認めず [短期(12 RCT): OR 0.94, 95% CI 0.75–1.17, p=0.57; 長期(9 RCT): OR 1.07, 95% CI 0.82–1.41, p=0.61]、副作用も各々7%、4%であった (p=0.4)。非複雑性の外陰膣カンジダ症に対する ITCZ と FLCZ を比較した RCT の systematic review¹⁷⁾で、臨床的治癒は 1–4 週間目の評価で OR 0.94 (95% CI 0.6–1.48)、4–8 週間目の評価で OR 1.09 (95% CI 0.68–1.75)と同等の治療効果が示されている。日本における FLCZ 単回使用の有用性も報告されている^{18–20)}。

経口トリアゾールは催奇形性を疑う症例報告があるため、妊婦または妊娠の可能性のある患者には使用しない。妊婦での治療で、Young ら²¹⁾は、7 日間の局所治療でイミダゾールがナフシリンより良好な成績が得られたとしている。

b. 複雑性外陰膣カンジダ症

複雑性は、重症例、再発例、*non-albicans Candida* による感染、免疫不全患者で定義され、FLCZ 単回使用は効果不良であることが報告されている²²⁾。

1) 重症外陰膣カンジダ症

Sobel ら²³⁾は FLCZ 150mg 単回使用と 72 時間間隔で 2 回投与する RCT を実施し、重症例 (重症度スコア 7 以上)では有意に高い臨床的治癒を示した。この結果から、米国感染症学会ガイドライン²²⁾では重症急性カンジダ性外陰膣炎では FLCZ 150mg を 72 時間間隔で 2 回または 3 回投与を推奨している。

2) *C. glabrata* などの FLCZ 低感受性 *non-albicans Candida* が原因の外陰膣カンジダ症

多変量解析にて、*non-albicans Candida* による膣炎は FLCZ 投与期間に関わらず初期治療における臨床的、真菌学的治癒を低下させたことが報告されている²³⁾。Goswami ら²⁴⁾

は糖尿病患者では *C. glabrata* は 54% と非糖尿病患者より有意に高率で、FLCZ 単回治療で、*C. glabrata* が原因真菌の場合、14 日目の真菌陽性は 81% と高率で、*C. albicans* が原因の場合は 45% であったとしている。

FLCZ 低感受性の *C. glabrata* による外陰腔カンジダ症に対しては局所治療が中心となる²²⁾。Ray ら⁵⁾は、糖尿病患者による外陰・腔カンジダ症を対象としてホウ酸坐薬（日本では使用できない）14 日間と FLCZ 150mg 単回経口投与を比較した RCT を実施し、*C. glabrata* は 61%、*C. albicans* は 29% で、*C. glabrata* における微生物学的治癒は、ホウ酸坐薬 64%、FLCZ 29% と有意の差を認めた ($p = 0.01$)。Fan ら²⁵⁾は再発性外陰腔カンジダ症の緩解導入治療としてナスタチン坐薬 14 日、FLCZ は 72 時間毎 3 回投与を行い、*C. glabrata* が原因の場合の真菌学的治癒率はナスタチン 64%、FLCZ 13% と有意の差を認めている。他にフルシトシンによる局所治療も推奨されているが、いずれも日本では使用できない。日本で承認された局所治療薬はアゾール系のみであり、*C. glabrata* に有効な新たな抗真菌治療薬が望まれる。なお、ポリコナゾールやキャンディン系薬による治療成績はほとんど報告がない。

3) 再発性外陰腔カンジダ症

再発の定義は、1 年間で 4 回以上再発を来したとされている。外陰腔カンジダ症に対する抗真菌治療でカンジダ属が陰性化した症例の 20–25% は 30 日目には再び陽性になることが知られている²⁶⁾。治療終了直後は菌数が一過性に減少しテストで陰性であっただけであり、同一のカンジダ属が持続的に定着していると考えられている。また局所の免疫系による感染防御能低下が原因の場合、その改善は期待できないため、外陰腔カンジダ症では再発が高率となり、閉経まで 5–8% の頻度で起こるとされている。再発の global prevalence は 10 万人女性あたり 3871 例とされており、25–34 歳で最も発生が高率である (9%)²⁷⁾。

頻回の再発例では局所または経口薬による長期間の維持治療が必要とされている。

Sobel ら²³⁾は FLCZ 150mg 単回使用と 72 時間間隔で 2 回投与する RCT を実施し、中等症であっても再発例では 1 回程度の追加投与による緩解導入治療のみの有用性は示されていない。そのため再発例に対する維持治療の有用性を証明するための RCT²⁸⁾が実施された。まず、緩解導入として FLCZ 150mg を 72 時間間隔で 3 回投与し、症状が改善後 FLCZ を週 1 回 6 ヶ月使用する維持治療群と無治療群に無作為に割り付け、再発予防効果について検討されている。6、9、12 ヶ月において、維持治療では 91%、73%、43%の症例で再発を認めなかったが、無治療群では各々、36%、28%、22%であり、再発までの期間は維持治療で 10 ヶ月、無治療で 4 ヶ月と有意の差を認めた。このことから維持治療で再発までの期間延長は期待されるものの、維持治療中止後の長期治癒は得られていない。

Fan ら²⁵⁾は再発例に対する局所治療と FLCZ 治療の RCT を行った。緩解導入治療としてナスタチン坐薬 14 日、FLCZ は 72 時間毎 3 回投与を行い、維持治療としてナスタチンは月経前後 7 日、FLCZ は週 1 回 6 ヶ月投与した。維持治療終了時の真菌学的治癒は各々 81%、73%であり、再発例に対する局所維持治療の有用性も証明された。

外陰膺カンジダ症治療として膺内細菌叢を回復するためのプロバイオティクスの報告も多い¹⁾。Xie ら²⁹⁾は単独または抗真菌治療との併用と標準治療を比較した RCT の systematic review を実施し、短期臨床 (RR 1.14, 95% CI 1.05–1.24)、真菌学的 (RR 1.02, 95% CI 1.02–1.10) 治癒率を有意ではあるがわずかに上げ、1 カ月後の再発も低下させた (RR 0.34, 95% CI 0.17–0.68) ことを示した。しかし長期の臨床成績の改善は得られていない。Russo ら³⁰⁾は再発性外陰膺カンジダ症を対象とし、クロトリマゾールによる緩解導入後のプロバイオティクスによる維持治療の有用性を維持治療なし群と比較した RCT を行った。再発はプロバイオティクス群において 3 か月で 33.3%、6 か月で 29.2%であり、維持治療なし群の 7 各々 92%、100%と比較し良好な予防効果が示された。

文献

- 1) Mendling W, Brasch J, Cornely OA, et al: Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*. 2015 Mar;58 Suppl 1:1-15.
- 2) Duerr A, Heilig CM, Meikle SF, et al: Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity. *Obstet Gynecol*. 2003 Mar;101(3):548-56.
- 3) Geiger AM, Foxman B: Risk factors for vulvovaginal candidiasis: a case-control study among university students. *Epidemiology*. 1996 Mar;7(2):182-7
- 4) Sobel JD: Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1961-71.
- 5) Ray D, Goswami R, Banerjee U, et al: Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):312-7
- 6) Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, et al: Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health*. 2019 Mar 29;19(1):48.
- 7) Brown D Jr, Henzl MR, LePage ME, et al: Butoconazole vaginal cream in the treatment of vulvovaginal candidiasis: comparison with miconazole nitrate and placebo. *J Reprod Med* 1986;31:1045–1048.
- 8) Stein GE, Mummaw N: Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:89–92.
- 9) Fleury F, Hodgson C: Single-dose treatment of vulvovaginal candidiasis with a new 500 mg clotrimazole vaginal tablet. *Adv Ther* 1984;1:349–356.
- 10) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360556/pdf/2015-0815.pdf>. Accessed Jan 20,

2020,

- 11) Isaacs JH: Nystatin vaginal cream in monilial vaginitis. *Illinois Med J* 1973;3:240–241
- 12) Cassar NL: High-potency nystatin cream in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Curr Ther Res* 1983;34:305–310.
- 13) Stein GE, Mummaw N: Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:89–92.
- 14) Sobel JD, Brooker D, Stein GE, et al: Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Apr;172(4 Pt 1):1263-8
- 15) Sekhavat L, Tabatabaie A, Tezerjani FZ: Oral fluconazole 150 mg single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis. *J Infect Public Health* 2011;4:195–199.
- 16) Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, et al: Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2013. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 17) Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME: Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):153-60.
- 18) Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, Okayama A, Nagashima M: Efficacy and safety of a single oral 150 mg dose of fluconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Japan. *J Infect Chemother.* 2015; 21(7): 520-526.
- 19) Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, Hayasaki Y, Tamaya T: Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. *Chemotherapy.* 1998; 44(5): 364-368.

- 20) Mikamo H, Izumi K, Ito K, Tamaya T: Comparative study of the effectiveness of oral fluconazole and intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1995; 3(1): 7-11.
- 21) Young GL, Jewell D: Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000225. Review
- 22) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50
- 23) Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, et al: Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Aug;185(2):363-9.
- 24) Goswami D, Goswami R, Banerjee U, et al: Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infect.* 2006 Feb;52(2):111-7
- 25) Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J: Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia.* 2015 Feb;179(1-2):95-101.
- 26) Sobel JD: Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Aug 1;152(7 Pt 2):924-35
- 27) Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R: Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov;18(11):e339-e347
- 28) Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al: Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.* 2004 Aug 26;351(9):876-83
- 29) Xie HY, Feng D, Wei DM, et al: Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 23;11:CD010496.

- 30) Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F: Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2019 Apr;62(4):328-335. doi: 10.1111/myc.12883. Epub 2019 Feb 20.

VI. 診断、検査

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

サマリー

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

解説

(1→3)- β -D-グルカン(β -D-グルカン)はムーコル以外の病原真菌に共通する主要な細胞壁構成成分の1つである。深在性真菌症のスクリーニング検査法として、1995年わが国で最初の β -D-グルカン測定キットが開発された。その後、複数の β -D-グルカン測定キットが臨床現場に導入されたが、現在、国内で臨床使用可能な β -D-グルカン測定キットは、ファンギテック G テスト MKII「ニッスイ」(2012年、日水製薬、東京：MKII法)、ファンギテック G テスト ES (2016年、日水製薬、東京)、および β -グルカンテストワコー(1996年、富士フィルム和光純薬、大阪：ワコー比濁法)の3キットに限られる。2021年中には発色合成基質法を応用し比色法で測定する新規 β -D-グルカン測定キット、 β -グルカシンシングル M30 テストワコー(富士フィルム和光純薬、大阪：ワコー比色法)が国内の臨床現場に導入予定である。米国では Fungitell(2004年、Associates of Cape Cod, Inc、米国：ファンギテル)が開発され、広く海外で使用されている。近年、中国でも β -D-グルカン測定キットが開発されたが、公表された成績は限られる。

深在性真菌症診断における β -D-グルカン測定の臨床的意義を考える上で重要なポイントは、キットごとに設定されている基準値や、感度・特異度などの臨床成績に差異が認められる点である。この原因は検体前処理法や測定原理、標準品として用いる β -D-グルカンの種類が異なっていることに由来すると考えられる。著者らは以前、ファンギテック G テスト MK(2005年、生化学工業、東京：MK法、現在はMKII法に移行)、ワコー比濁法、 β -グルカンテストマルハ(マルハニチロ食品、茨城：マルハ法、現在は生産中止)、およびファンギテルの臨床的性能を比較した¹⁾。この成績ではワコー比濁法とマルハ法は極めて高い特異度を示したものの感度は劣る結果であった。一方、MK法では優れた感度を認めたが特異度はワコー比濁法やマルハ法に劣る成績であった。また、ファン

ギテルは感度、特異度ともに比較的バランスのとれた成績が認められた。この成績のみで各キットの臨床性能に優劣をつけることはできないが、同じ検体で β -D-グルカンを測定した場合でも、キット間で得られる数値のみならず判定結果にも少なからずばらつきを生じることがあるので注意を要する。国内の β -グルカン測定キットと米国のファンギテルの仕様を表1に示した。

深在性真菌症の臨床診断における β -D-グルカン測定の有用性を検討した論文は多い。Heldら²⁾はカンジダ血症の診断において、 β -D-グルカンとマンナン抗原、抗マンナン抗体、Cand-Tec抗原の有用性を比較し、 β -D-グルカンの感度87.5%、特異度85.5%、陽性予測値6.4%、陰性予測値99.8%と報告している。陽性予測値が低値なのは、カンジダ血症例の割合が1.09%と有病例が少なかったことが原因と思われる。同時にROC解析では β -D-グルカンのAUCが0.925と他の検査より優れた成績であったと述べている。一方、Levesqueら³⁾は肝移植後の患者52例における4例6エピソードの侵襲性カンジダ症の診断において β -D-グルカン測定の有用性を評価し、週1回の採血で連続2回独自の基準値146pg/mLを上回った時に陽性と判定した場合、感度83%、特異度87%、陽性予測値45%、陰性予測値97.6%と報告し、これらのハイリスク宿主において侵襲性カンジダ症を除外するのに有用であると論じている。加えてMurriら⁴⁾は非ICUに入院中の血液内科以外のカンジダ血症の患者における検討で97.8%の高いNPVを示し、本症の高リスク患者にエンピリック治療として開始した抗真菌薬の中止基準として β -D-グルカンを使用できる可能性について論じている。また、Kooら⁵⁾は β -D-グルカンが測定されていた871例を後ろ向きに分析し、基準値を80pg/mLとした場合に感度64%、特異度84%、陽性尤度比3.93、陰性尤度比0.43と報告し、さらに偽陽性因子を有する症例を除外すれば特異度と陽性尤度比が若干上昇したと論じている。またPiniら⁶⁾は29例の侵襲性カンジダ

症患者と 28 例の対照患者を用いて、 β -D-グルカン測定と *C. albicans* germ tube 抗体(CAGTA)の検査性能を比較している。 β -D-グルカン測定の感度・特異度・PPV・NPV はそれぞれ 89.7%・75.0%・78.8%・87.5%であり、CAGTA の感度 51.7% を大きく上回っていた。一方で特異度は CAGTA が 89.3%と良い結果であったと報告している、また、両者を組み合わせて評価することで感度が向上することやカンジダを保菌している対照患者では特異度が下がることも合わせて論じている。 β -D-グルカンの臨床性能を評価した欧米の論文の多くは Fungitell の成績である。前述のように Fungitell と国内のキットは性格が異なる部分があるので、Fungitell の成績を国内のキットにもそのまま応用して評価することには慎重でなければならない。

近年、欧州でワコー比濁法の評価を行った報告が相次いでいる。Friedrich ら⁷⁾はカンジダ血症患者 120 例と対照の細菌血症および血培陰性の患者 200 例において、ワコー比濁法と Fungitell の性能評価を行っている。添付文書に従った基準値で評価した場合、感度・特異度はワコー比濁法で 42.5%・98.0%、Fungitell では 86.7%・85.0%とされ、ワコー比濁法では特異度には極めて優れるものの感度が低い結果であった。ROC 解析から算出した最適基準値(ワコー比濁法 3.8pg/mL 以上、Fungitell 70pg/mL 以上)で評価すると、ワコー比濁法で 72.5%・91.0%、Fungitell では 90.8%・83.5%とワコー比濁法の感度は向上してしたと論じている。一方、Dicht ら⁸⁾は 120 例のカンジダ血症確診例と 44 例の細菌血症患者を検討し、ワコー比濁法の感度 67%、特異度 93%と報告し、基準値を 7pg/mL に下げた場合、感度は特異度を損なうことなく 73%に上昇したと述べている。また、この論文では β -D-グルカン陽性率はカンジダ種に影響を受けないことも指摘している。Theel ら⁹⁾は総説の中で β -D-グルカンの診断性能を感度 38-100%、特異度 45-99%、陽性予測値 30-89%、陰性予測値 73-97%と紹介しており、ばら

つきが大きい。これは論文により基準値の設定、対象患者とコントロールの設定、深在性真菌症の診断基準などが異なっているために結果に差異が生じたものと考えられる。

β -D-グルカンのシステムレビューやメタ解析も多数報告がある。Lamoth ら¹⁰⁾は血液悪性腫瘍患者を対象とした論文を精査し、質の高い6報について検討している。この論文では1回の検査で評価した場合と2回連続基準値を上回った場合に陽性と判断した場合に分けて性能を評価している。侵襲性カンジダ症のみに関する評価では、1回の検査で評価した場合、感度73%、特異度97%、2回連続基準値を上回った場合に陽性と判定した場合、感度75%、特異度97%であったと報告されている。アスペルギルス症も含めた侵襲性真菌症の診断としては、10%の有病率とすると1回の検査で評価した場合、陽性予測値46.1%、陰性予測値97.1%、2回連続基準値を上回った場合に陽性と判定した場合では陽性予測値83.5%、陰性予測値94.6%と算出している。血液領域の患者で、2回連続の β -D-グルカン値を評価することにより高い診断効率を導きだせるとしているが、陰性予測値は優れているものの、感度が低いため臨床所見、画像、真菌学的所見などを総合的に判断することが必要と締めくくっている。また、Karageorgopoulos ら¹¹⁾は16報を検討し、proven と probable の侵襲性真菌症594例と非侵襲性真菌症2385例のメタ解析で感度76.8%、特異度85.3%、陽性尤度比5.2、陰性尤度比0.27と報告し、 β -D-グルカン測定の侵襲性真菌症臨床診断における有用性を示している。加えてLu ら¹²⁾は37報の論文のメタ解析を行い、感度83%、特異度81%、陽性尤度比5.13、陰性尤度比0.23、診断オッズ比29.68、プールROC解析のAUC0.91と報告しており、おおむね同様の良好な成績が示されている。この論文では β -D-グルカン測定キット別の成績も示している。それぞれの感度、特異度、ROC解析のAUCは、Fungitellで76%、76%、0.86、

MK 法で 87%、83%、0.95、ワコー比濁法で 83%、90%、0.93 と報告され、国内のキットで若干優れた成績が得られているが、有意差はなかったとされる。他方、Haydour ら¹³⁾は 10 報の ICU 入室患者の侵襲性カンジダ症とカンジダ血症の診断における β -D-グルカン測定の有用性(Fungitell)を検討し、感度 81%、特異度 61%、陽性尤度比 2.10、陰性尤度比 0.32、診断オッズ比 7.00 と報告している。

β -D-グルカンと他の診断マーカーを組み合わせることで評価した論文もあり、興味深い。Li ら¹⁴⁾はカンジダ血症を含む侵襲性カンジダ症患者 71 例と 222 例の対照患者を用いて、 β -D-グルカン測定キット(Dynamiker Fungus (1,3)- β -D-glucan assay, Dynamiker Biotechnology Co., Ltd, 中国)を評価し、マンナン抗原と組み合わせることで β -D-グルカン測定の感度 64.8%から 85.9%に上昇し、特異度の低下は 90.8%から 81.1%とわずかであったと述べている。一方、Giacobbe ら¹⁵⁾はカンジダ血症と細菌血症の鑑別において β -D-グルカン測定(Fungitell)とプロカルシトニン(PCT)の併用の有用性を検討し、 β -D-グルカン値 80pg/mL 以上でかつ PCT 2ng/mL 未満の場合、カンジダ血症の PPV は 96%であり、各々単独運用でのカンジダ血症の PPV 79%、および 66%を上回っていたと報告している。今後、より多くの症例での検討が必要であると思われるが、血培で酵母様真菌が検出される前に早期抗真菌薬を開始する根拠とできる可能性がある。

近年、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の β -D-グルカン値を測定する試みも複数の報告¹⁶⁻¹⁹⁾がある。Su ら¹⁸⁾は人工呼吸器管理中の ICU 入室患者において、カンジダ血症を伴わないカンジダ肺炎とカンジダ肺炎のない患者での検討を行い、BALF と気管内吸引痰の β -D-グルカン測定がカンジダ肺炎の診断に有用であったと述べている。しかし、一般には BALF 中 β -D-グルカン測定は、カンジダのコロナイゼーションのため特異度が低く、良好な成績が得られないとするもの

が多い。特に肺に病変を形成することが稀なカンジダ症を疑う場合に BALF 中 β -D-グルカン測定を用いることは適切でないと思われる。

β -D-グルカン測定を予後予測因子として使用する試みも行われている。Jaijakul ら²⁰⁾は侵襲性カンジダ症の患者 203 例を対象として治療効果の予測に β -D-グルカンが有用か検討し、治療成功例では β -D-グルカン値が低下し、失敗例では数値が上昇すると報告している。同時に治療前の β -D-グルカン値が 416 pg/mL 未満であれば治療成功の指標となる可能性を示している(陽性予測値 89%)。また、Giacobbe ら²¹⁾は 104 人のカンジダ血症の患者で血培陽性前後 96 時間以内に採血された検体で Fungitell による初回 β -D-グルカン値を検討し、287pg/mL を上回る場合 28 日死亡に関連する因子となることを報告している (OR 4.40)。一方、Pini ら²²⁾は治療による β -D-グルカン値の変化量に着目している。(使用キットは不明)30 日以上の期間に 2 回以上 β -D-グルカン測定が実施されていた 253 エピソードの侵襲性真菌症 (proven, probable) で β -D-グルカン値の変化量の ROC 解析を行った結果、予後予測に最適なカットオフ値として -0.6263 pg/mL/日を算出している。同時に変化量 $+2$ pg/mL/日を超えると予後不良を、 -2 pg/mL/日未満の変化量であれば予後良好を示すことを報告している。他方、Sims ら²³⁾は 67 例の侵襲性カンジダ症の患者の検討で、治療成功と β -D-グルカン値の相関は確認できないとしている。 β -D-グルカン値を予後予測に使用可能か否かに関する臨床疫学的検討はまだ十分とは言えない。

他方、現時点で β -D-グルカン測定に基づいて侵襲性カンジダ症やカンジダ血症の診断を行うことが患者の予後にどのような影響を及ぼすか、に関する詳細な検討はない。Bloos ら²⁴⁾はドイツの 19 の ICU で、 β -D-グルカンを用いて診断した群と従来培養による診断を行った群で多施設オープン無作為試験を計画し、経験的抗真菌薬投与を減らせるか、生存率の向上を確認できるかなどの試

験を実施中である。試験結果が公表されれば β -D-グルカン測定 of 臨床的意義がより明確になるものと思われ、期待が大きい。

β -D-グルカンは侵襲性カンジダ症で上昇し、一定の有用性を示す報告が多い、 β -D-グルカンを用いて早期に臨床診断を行い、早期治療に結びつける工夫は重要であるが、本検査は確定診断を得るための真菌学的検査、病理組織学的検査の代替法となるものではない。感度、特異度ともに十分に満足できる成績ではなく、一定の偽陽性、偽陰性が存在することを認識しなければならない。 β -D-グルカンの数値のみで重要な臨床判断を行うべきではなく、患者背景、その他の臨床検査、画像所見、使用してきた医薬品などを含め総合的に判断することが重要である。

文献

- 1) Yoshida K, Shoji H, Takuma T, Niki Y: Clinical viability of Fungitell, a new (1 \rightarrow 3)- β -D: -glucan measurement kit, for diagnosis of invasive fungal infection, and comparison with other kits available in Japan. *J Infect Chemother* 17, 473-477, 2011.
- 2) Held J, Kohlberger I, Rappold E, Grawitz AB, Häcker G: Comparison of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan, mannan/ anti-mannan antibodies, and Cand-Tec *Candida* antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol* 51:1158-1164, 2013.
- 3) Levesque E, Anbassi SE, Sitterle E, Foulet F, Merle JC, Botterel F: Contribution of (1,3)-beta-D-glucan to diagnosis of invasive candidiasis after liver transplantation. *J Clin Microbiol* 53:771-776, 2015.
- 4) Murri R, Camici M, Posteraro B, et al: Performance evaluation of the (1,3)- β -D-glucan detection assay in non-intensive care unit adult patients. *Infect*

- Drug resistance 12:19-24, 2019.
- 5) Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM: Diagnostic performance of the(1→3)-β-D-glucan assay for invasive fungal diseases. *Clin Infect Dis* 49:1650-1659, 2009.
 - 6) Pini P, Colombari B, Marchi E, et al: Performance of *Candida albicans* germ tube antibodies (CAGTA) and its association with (1→3)-β-D-glucan (BDG) for diagnosis of invasive candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 93:39-43, 2019.
 - 7) Friedrich R, Rappold E, Bogdan C, Held Jürgen: Comparative analysis of Wako β-glucan test and the Fungitell assay for diagnosis of candidemia and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 56:e00464-18, 2018.
 - 8) Dichtl K, Seybold U, Wagener J: Serological biomarkers of candidemia: a retrospective evaluation of three assays. *Infection* 47:217-224, 2019.
 - 9) Theel ES, Doern CD: β-D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 51:3478-3483, 2013.
 - 10) Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al: β-glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: A systemic review and meta-analysis of cohort studies from the third European conference on infections in leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 54:633-643, 2012.
 - 11) Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME: β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 52:750-770, 2011.
 - 12) Lu X, Tang T, Hu C, Zhao T, Chen C: Diagnostic efficacy of serum 1,3-β-D-glucan for invasive fungal infection: An update meta-analysis based on 37 case of cohort

- studies. *Open Med* 13, 329-337, 2018.
- 13) Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, et al: Diagnosis of fungal infections. A systematic review and meta-analysis supporting American thoracic society practice guideline. *Ann Am Thoracic Soc* 16:1179-1188, 2019.
 - 14) Li F, Yu X, Ye L, Zhou G, Wang L, Luo Y: Clinical value of (1,3)- β -D-glucan, mannan, antimannan IgG and IgM antibodies of invasive candidiasis. *Med Mycol* 1-11, 2019.
 - 15) Giacobbe DR, Mikulska M, Tumbarello M, et al: Combined use of serum (1,3)- β -D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit Care* 21: 176-184, 2017.
 - 16) Mutschlechner W, Risslegger B, Willinger B, et al. Bronchoalveolar lavage fluid (1,3)- β -D-glucan for the diagnosis of invasive fungal infections in solid organ transplantation: a prospective multicenter study. *Transplant* 99:e140-144, 2015.
 - 17) Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG, et al. The utility of bronchoalveolar lavage beta-D-glucan for the diagnosis of invasive fungal infections. *J Infect* 69:278-283, 2014.
 - 18) Su KC, Chou KT, Hsiao YH, et al: Measuring (1,3)- β -D-glucan in tracheal aspirate, bronchoalveolar lavage fluid, and serum for detection of suspected *Candida* pneumonia in immunocompromised and critically ill patients: a prospective observational study. *BMC Infect dis* 17:252 DOI 10.1186/s12879-017-2364-2, 2017.
 - 19) Prattes J, Flick H, Pruller F, et al: Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *Am J Resp Crit Care Med* 190:922-929, 2014.

- 20) Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L: (1,3)- β -D-glucan as prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 55:521-526, 2012.
- 21) Giacobbe DR, Esteves P, Bruzzi P, et al: Initial serum (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan as a predictor of mortality in proven candidaemia: findings from a retrospective study in two teaching hospitals in Italy and Brazil. *Clin Microbiol Infect* 21:954.e9-954.e17, 2015.
- 22) Pini P, Venturelli C, Girardis M, Forghieri F, Blasi E: Prognostic potential of panfungal marker (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan in invasive mycoses patients. *Mycopathologia* 184:147-150, 2019.
- 23) Sims CR, Jaijakul S, Mohr J, Rodriguez J, Finkelman M, Ostrosky-Zeichner L: Correlation of clinical outcomes with β -glucan levels in patients with invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 50:2104-2106, 2012.
- 24) Bloos F, Held J, Schlattmann P, et al: (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan-based diagnosis of invasive *Candida* infection versus culture-based diagnosis in patients with sepsis and with an increased risk of invasive *Candida* infection (CandiSep): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19:472, 2018.

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

Summary

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

解説

ポリメラーゼ連鎖反応（PCR: polymerase chain reaction）によるカンジダ症の遺伝子診断は、臨床検体から、感度よくカンジダ属を検出する方法から始まり、その感度・特異性の向上、迅速性と簡便性の改良が図られてきた。現在は、カンジダ菌種の同定、複数の細菌や真菌の同時検出などに応用されてきており、さらには、薬剤耐性のマーカーの検出にも応用されてきている。

近年でも、真菌の ITS2 領域を標的とした High-Resolution Melting PCR¹⁾、新しい multiplex real-time PCR²⁾、カンジダの tRNA を標的としたアレイを用いた AMPED 法³⁾、PCR-reverse blot hybridization assay⁴⁾、PCR と mass spectrometry を組み合わせた Broad-range PCR/ESI-MS 法⁵⁾、PCR と FRET(Fluorescence Resonance Energy Transfer)法を組み合わせた方法⁶⁾など、新しい方法が次々に開発されている。

これらの PCR をベースにした診断法は、いまだに標準的な方法論が確立されておらず、大規模な多施設共同臨床研究も限られている⁷⁾。わが国で保険適用のある遺伝子検査はなく、米国においても FDA の承認をうけた検査は、後述する T2Candida のみである。PCR の最大の利点は、理論上、1 個の遺伝子から検出を可能にするが、検体からの DNA 抽出方法、PCR 条件など様々な要因で擬陰性を示す可能性があり、その一方で、コンタミネーションやヒト DNA との相同性などによって擬陽性を示す可能性もあることに注意する⁸⁾。

1. 遺伝子診断に関する臨床研究の評価

遺伝子診断に関する臨床研究を評価する場合には、遺伝子診断の特性に基づき、以下の点に注意を要して結果を解釈する。

①対象とする検体は、全血、血清、血漿、髄液、組織など様々であること、② DNA 抽出方法の違いがあること、③PCR で増幅する標的遺伝子は、カンジダ特異的な遺伝子 (*ERG11*、*HSP90*、*SAP1-6*、*CHS1*、*ACT1* など) や全真菌に特異的に保存された遺伝子配列 (rRNA 遺伝子内の Internal Transcribed Spacer 1 あるいは 2) などがあること、④市場で利用されている様々な商業ベースの方法があること、などであり、一概に結果を比較することが難しいことを理解しておくことが重要である⁷⁾。

PCR 法について、54 研究、4694 人を対象としてメタ解析が行われ、以下のことが判明した⁹⁾。

I. 侵襲性カンジダ症の Proven 症例と、リスクを有する患者群とを対象にした 49 研究における PCR 法のプールド診断感度は 95% (95% CI, 0.88-0.98)、プールド診断特異度は 92% (95% CI, 0.88-0.95) であった。

II. 侵襲性カンジダ症の Proven あるいは、Probable 症例と、リスクを有する患者群とを対象にした 17 研究における PCR 法のプールド診断感度は 93% (95% CI, 0.82-0.98)、プールド診断特異度は 95% (95% CI, 0.87-0.98) であった。

III. 侵襲性カンジダ症の Proven、Probable、あるいは Possible 症例と、リスクを有する患者群を対象にした 20 研究における PCR 法のプールド診断感度は 73% (95% CI, 0.58-0.83)、プールド診断特異度は 91% (95% CI, 0.82-0.96) であった。

さらに、①対象検体として血清より全血検体、②全真菌の rRNA あるいは、P450 遺伝子を標的にした PCR 法、③multiplex 法より真菌あるいはカンジダ特異的な PCR 法、さらには、④in vitro の検出感度が ≤ 10 CFU/ml、といった因子が PCR 法の精度を上げる因子であることが証明された。また、侵襲性カンジダ症の probable 症例に絞った解析では、PCR 法の感度は 85%で、血液培養の陽性率は 38%と著しく低値であり、PCR 法が血液培養検査より明らかに高い感度を有していることも証明された⁹⁾。

Nguyen らは、侵襲性カンジダ症患者を対象に、real-time PCR、 β -D-グルカン、血液培養検査の性能比較を行った。血清を用いた PCR 法の感度は 80%、特異度 70%で、 β -D-グルカン検査の感度 56%、特異度 73%と、PCR 法の感度が有意に高かった。また、カンジダ血症を除いた深在性カンジダ症患者を対象にした場合、PCR 法 (88%)、 β -D-グルカン (62%)はいずれも、血液培養検査 (17%)より有意に高い感度を示した。さらに、侵襲性カンジダ症の診断感度は、血液培養検査+

PCR 法を併用すると 98%を示し、血液培養検査+ β -D-グルカン検査併用の 79%より高い感度を示した。これらのことより、PCR 法は培養検査に追加することにより、侵襲性カンジダ症の診断率をあげることが示された^{10,11)}。

2. multiplex PCR

細菌と真菌の multiplex PCR (The LightCycler SeptiFast Test®) に関するメタ解析が行われた¹²⁾。本法は、16 種の細菌と、真菌では *C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*Aspergillus fumigatus* が検出可能な検査法である。本法の真菌の標的遺伝子は、18S と 5.8S のリボザーマル RNA に挟まれた ITS 2 領域であり、真菌血症に関わる 19 の研究の結果に基づいた解析では、本法の診断感度は 61%、特異度は 99%、陽性尤度比 (positive likelihood ratio) は 66.8 (95%CI; 39.8-112)、陰性尤度比 (negative likelihood ratio) は 0.40 (95%CI; 0.29-0.54) と、確定診断には有用であるが、除外診断には利用できないと報告された¹²⁾。

Bloos らは重症 sepsis を伴ったカンジダ血症患者における医療費と multiplex PCR (VYOO®, SIRS-Lab GmbH, Jena)の診断の寄与についてプレリミナリーな検討を行った。VYOO®はカンジダ種の同定ではなく、属の同定が可能な multiplex PCR である。32 のカンジダ血症患者とカンジダ血症を伴わない重症 sepsis 患者 32 人を比較したところ、カンジダ血症を伴った場合、€7713.79 の医療費の増加 (19.4%の増加) が認められた。抗真菌薬治療を血液培養陽性時点から始めた場合は、治療開始までに要する時間が 67.5 時間(range, 52.4-90 時間)であったのに対し、multiplex PCR 陽性にて治療を開始した群は、治療開始までに要した時間は 31.0 時間(range, 28.0-37.5 時間, P<0.01)と有意に早く治療が開始されていた。このことから、PCR により治療開始が早まれば、ICU 入院期間が短縮、予後改善がみこまれ、医療経済的なベネフィットがある可能性が示された。しかしなが

ら、本研究では、早期治療による予後改善が示されず更なる研究が必要と結論づけている¹³⁾。

Taira らは、新しく multiplex nested PCR 法を開発し、新生児を含む小児の重症患者 54 名を対象に検討された。本法は血液を用い、7 つのカンジダ菌種 (*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. lusitaniae*、*C. pelliculosa*) を同時に同定できる方法であり、検出感度は 10CFU/ml であった。14.8%の患者が血液培養でカンジダが同定され、本法の結果との一致率は 100% であった。本法の全体に対する陽性率は 24.0%と血液培養法よりも高値であり感度が高い可能性が示された。また、3 人の患者で、複数のカンジダを同時に検出することも可能であった¹⁴⁾。

Fortun らにより ICU 患者を対象に、multiplex quantitative real-time PCR 法の侵襲性カンジダ症の検出感度について検討が行われた。本法は、6 つのカンジダ菌種 (*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. guilliermondii*) を標的として multiplex PCR で、検体は血清、血液の両方を用いた。侵襲性カンジダ症は 27 例に認められ、本法の診断感度 96.3%、特異度 97.3%、陽性的中率 (PPV) 92.8%、陰性的中率 (NPV) 98.7%と高い結果を示した。また、 β -D-グルカンとの比較を行ったところ、 β -D-グルカン検査の特異度は 82.9%、PPV は 62.8% で、multiplex quantitative real-time PCR 法が有意差をもって優れていることが証明された。また、本研究では、検体の影響についても検討し、全血液と血清について比較したが差を認めなかった¹⁵⁾。

Nieto らは、前向き、27 の多施設共同研究 (The MICAFEM Study) を行った。PCR は multiplex PCR (*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. guilliermondii* を検出) で、リファレンスセンターで一括して検査を行った。成人 ICU 患者を対象に、血液培養検査と血清を用いた PCR 法の一致率をみたと

ころ、血液培養陽性率は 8.0%、血清 PCR 陽性率は 9.1%とほぼ同程度の結果であった。血清を用いた PCR 法の感度は 21.4%、特異度 91.9%、PPV 18.8%、NPV 93.1%であった。感度は、従来 of 報告に比較して低く、PCR の検体として全血ではなく血清を用いたことが原因の一つと考察されている¹⁶⁾。

3. T2Candida

近年の遺伝子検査として、T2Candida は米国で評価されている。T2Candida Panel and T2Dx Instrument (T2Candida, T2 Biosystems, Lexington, Massachusetts) は、全血液サンプルから *C. albicans*、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. glabrata*、*C. krusei* を直接検出する自動機器である。血液検体から DNA の抽出、ITS 領域のプライマーを用いた PCR を行い、PCR 産物とナノ粒子で修飾されたプローブとを hybridize させ、T2 磁気共鳴を変化させてその変化を読み取ることにより診断を行う新しい技術で、同定時間が 2~5 時間である¹⁷⁾。

Mylonakis らにより、多施設共同研究 (DIRECT study)が行われた。T2MR 法の感度は 91.1%でカンジダ検出から同定までの平均検出時間は 4.4±1.0 時間であった。また、特異度は 99.4%で、陰性判定までの平均検出時間は 4.2 時間であった。サブ解析によるカンジダ 5 菌種の検出感度は 88.1-94.2%で、特異度は 99.3-99.9%であった。さらに、菌種毎の検出感度は、*C. albicans* と *C. glabrata* は 2 CFU/ml、*C. tropicalis* と *C. krusei* は 1 CFU/ml、*C. parapsilosis* は 3 CFU/ml であった。侵襲性カンジダ症の発症率(prevalence of disease)が 5-10%であるとする、PPV は 71.6-84.2%、NPV は、99.5-99.0%に達する成績であった¹⁸⁾。

Clancy らによる前向き多施設共同研究(DIRECT2 study)が行われた。本研究は、血液培養検査で上記の病原性カンジダのいずれかが、陽性になった時点で、T2Candida 検査、さらに、再度、血液培養検査を行った。最初の血液培養検査が

陽性になった時点での T2Candida 検査の性能、さらには、フォローの血液培養検査陰性化した際の、T2Candida の陽性率をみた。152 人の患者で、最初の血液培養検査施行時から、血液培養検査が陽性になり T2Candida が施行されるまでの平均時間は、55.5 時間であった。その時点での T2Candida の陽性率は 45% (69/152)、同時に行われたフォローの血液培養検査陽性率は 24% (36/152) で、有意差をもって T2Candida の陽性率が高かった。

また、フォローの血液培養検査陽性患者 36 人中、T2Candida は 32 人で陽性となり、感度は 89% であった。両者の検査を比較すると、T2Candida 陽性+血液培養陽性は 21% (32/152)、T2Candida 陽性+血液培養陰性は 24% (37/152)、T2Candida 陰性+血液培養陽性は 3% (4/152)、T2Candida 陰性+血液培養陰性は 52% (79/152) であった。①フォローの血液培養検査前の抗真菌薬使用、②好中球減少、③ *C. albicans* によるカンジダ血症が、血液培養陰性で T2Candida が陽性になる独立した因子であった。これらの結果より、T2Candida は、カンジダ血症にて血液培養陽性になった時点（平均 55 時間後）で検査を行っても高い感度を有しており、血液培養検査が判明する以前に経験的に抗真菌薬が投与された症例においても、カンジダ菌種の同定が可能であった¹⁹⁾。侵襲性カンジダ症の発症頻度が高い ICU のような環境では、本法の PPV が高く治療開始を迅速に進めることが可能であるが、発症頻度が 5% 以下のように低い環境においては、PPV が低くなるため、必ずしも治療開始の判断には使用できない可能性がある¹⁸⁾。また、カンジダ血症を伴わない、深在性カンジダ症における評価も待たれる²⁰⁾。

Walker らにより、T2Candida、血液培養検査の検査結果に基づいた侵襲性カンジダ症の治療開始群と、いわゆる経験的治療群とにおける、退院時の死亡率、検査費用、抗真菌薬の費用、在院日数にかかるコストを検討した。血液培養検査結果に基づき、フルコナゾール (FLCZ) かキャンディン系薬を投与した群の退院

時死亡率は 31.6%と最も高く、一人あたりにかかる平均コストは、\$1,448 であった。一方で、T2Candida の結果に基づいて治療を開始した群では、退院時死亡率は 17.2%と低く、一人あたりにかかる平均コストも、\$1,348 と血液培養群より安価であった。しかし、キャンディン系薬を使用した経験的投与群については、退院時死亡率は 15.2%と最も低く、一人あたりにかかる平均コストは、\$1,450 と最も高い金額となった。T2Candida の最大の利点は、侵襲性カンジダ症の NPV が高いこと¹⁸⁾であり、経験的治療群における、リスクの低い患者への抗真菌薬の不必要な使用を抑制することである²¹⁾。

文献

- 1) Nawar NN, Behiry IK, Yousef RHA, Emara MA: Application of high-resolution melting pcr to detect the genomic fungal its 2 region. *Laboratory medicine*, 2019.
- 2) van de Groep K, Bos MP, Savelkoul PHM, et al.: Development and first evaluation of a novel multiplex real-time pcr on whole blood samples for rapid pathogen identification in critically ill patients with sepsis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 37: 1333-44, 2018.
- 3) Ao W, Klonoski J, Berlinghoff E, et al.: Rapid detection and differentiation of clinically relevant candida species simultaneously from blood culture by use of a novel signal amplification approach. *Journal of clinical microbiology* 56, 2018.
- 4) Wang HY, Kim S, Kim J, et al.: Comparison of multiplex real-time pcr and pcr-reverse blot hybridization assay for the direct and rapid detection of bacteria and antibiotic resistance determinants in positive culture bottles. *Journal of medical microbiology* 65: 962-74, 2016.

- 5) Jordana-Lluch E, Gimenez M, Quesada MD, et al.: Evaluation of the broad-range pcr/esi-ms technology in blood specimens for the molecular diagnosis of bloodstream infections. *PloS one* 10: e0140865, 2015.
- 6) Ashrafi M, Nabili M, Shokohi T, Janbabaie G, Hedayati MT, Ali-Moghaddam K: A real time pcr assay on blood for diagnosis of invasive candidiasis in immunocompromised patient. *Current medical mycology* 1: 35-41, 2015.
- 7) Pitarch A, Nombela C, Gil C: Diagnosis of invasive candidiasis: From gold standard methods to promising leading-edge technologies. *Current topics in medicinal chemistry* 18: 1375-92, 2018.
- 8) Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ: Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 4: 18026, 2018.
- 9) Avni T, Leibovici L, Paul M: Pcr diagnosis of invasive candidiasis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical microbiology* 49: 665-70, 2011.
- 10) Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al.: Performance of candida real-time polymerase chain reaction, beta-d-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 54: 1240-8, 2012.
- 11) Clancy CJ, Nguyen MH: Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56: 1284-92, 2013.
- 12) Chang SS, Hsieh WH, Liu TS, et al.: Multiplex pcr system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis - a systemic review and meta-analysis. *PloS one* 8: e62323, 2013.

- 13) Bloos F, Bayer O, Sachse S, Straube E, Reinhart K, Kortgen A: Attributable costs of patients with candidemia and potential implications of polymerase chain reaction-based pathogen detection on antifungal therapy in patients with sepsis. *Journal of critical care* 28: 2-8, 2013.
- 14) Taira CL, Okay TS, Delgado AF, Ceccon ME, de Almeida MT, Del Negro GM: A multiplex nested pcr for the detection and identification of candida species in blood samples of critically ill paediatric patients. *BMC infectious diseases* 14: 406, 2014.
- 15) Fortun J, Meije Y, Buitrago MJ, et al.: Clinical validation of a multiplex real-time pcr assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69: 3134-41, 2014.
- 16) Nieto M, Robles JC, Causse M, et al.: Polymerase chain reaction versus blood culture to detect candida species in high-risk patients with suspected invasive candidiasis: The micafem study. *Infectious diseases and therapy* 8: 429-44, 2019.
- 17) Neely LA, Audeh M, Phung NA, et al.: T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Science translational medicine* 5: 182ra54, 2013.
- 18) Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al.: T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: A clinical trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 60: 892-9, 2015.
- 19) Clancy CJ, Pappas PG, Vazquez J, et al.: Detecting infections rapidly and easily for candidemia trial, part 2 (direct2): A prospective, multicenter study of the t2candida panel. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 66: 1678-86, 2018.

- 20) Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E: T2 magnetic resonance assay: Overview of available data and clinical implications. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)* 4, 2018.
- 21) Walker B, Powers-Fletcher MV, Schmidt RL, Hanson KE: Cost-effectiveness analysis of multiplex pcr with magnetic resonance detection versus empiric or blood culture-directed therapy for management of suspected candidemia. *Journal of clinical microbiology* 54: 718-26, 2016.

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

サマリー

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

解説

カンジダ菌血症は 20-30%と死亡率の高い感染症であり、適切な抗真菌薬の選択や、ソースコントロールによる治療が必要である¹⁾。深在性真菌症の治療においても empiric therapy から definitive therapy に切り替える際に原因菌の検出と感受性検査結果が必要である。また、*Candida* sp.におけるアンチバイオグラム作成

は十分に実施されておらず、施設ごとの傾向を把握するためにも感受性検査の実施とデータの集積が必要である。正確な菌種同定と薬剤感受性結果は、適切な抗真菌薬の選択をガイドし、さらに不要な治療の防止は耐性菌の出現を抑制することにも繋がる^{2,3)}。

1. カンジダ属の分離傾向

Pfaller MA ら⁴⁾の 1997-2016 年を対象とした SENTRY Program によるサーベイランス報告では、*C. albicans* の分離頻度が最も高く (46.9%)、*C. glabrata*(18.7%)、*C. parapsilosis*(15.9%)、*C. tropicalis*(9.3%)、*C. krusei*(2.8%)であり、経経年的に *C. albicans* は減少し、*C. glabrata* と *C. parapsilosis* が増加傾向を示していた。国内におけるカンジダ属のサーベイランス報告は少ないが、Kakeya ら⁵⁾の 2003-2014 年を対象とした大学病院 10 施設の報告では、*C. albicans* の分離頻度が最も高く (39.5%)、*C. parapsilosis*(23.3%)、*C. glabrata*(13.2%)、*C. tropicalis*(7.1%)、*C. krusei*(3.2%)であった。経年的に *C. albicans* は減少し、*C. glabrata* は増加傾向を示していた。世界的に見てもカンジダ菌血症の主な原因菌は *C. albicans* であり、Non-albican のうち *C. glabrata* の分離頻度が高い傾向にあるが、*C. parapsilosis* や *C. tropicalis* が高い地域もあり⁴⁾、その分離傾向は地域や施設間差がある。

2. カンジダ菌種における抗真菌薬に対する感受性

カンジダ属は菌種により抗真菌薬の感受性が異なる。カンジダ属の薬剤耐性には自然耐性と獲得耐性があり、その特徴は抗真菌薬の選択に影響を及ぼす。代表的な自然耐性として、*C. krusei* の FLCZ 耐性、*C. lusitaniae* や *C. guilliermondii* はポリエーテル系薬に対する耐性株の存在が知られている。*C. glabrata* においてはエキノキャンディン耐性が増加しており^{6,7)}、Castanheira M ら⁸⁾の報告では、1.7-

2.3%の耐性を報告している。また、*C. auris* は多剤耐性株が存在し、アウトブレイクの報告もある⁹⁾。

Alexander BD ら⁶⁾ は、*C. glabrata* 血流感染の 233 エピソード (313 分離株) を分析し、2001 年から 2010 年の間に、エキノキャンデイン耐性は 4.9%から 12.3%に、FLCZ に対する耐性は 18%から 30%に増加したと報告している。さらに、FLCZ 耐性 78 株のうち、14.1%が 1 つ以上のエキノキャンデインに耐性であったと報告している。Pfaller MA ら⁴⁾は、侵襲性カンジダ症を引き起こす *Candida* sp. においてサーベイランスを行った結果、*C. albicans* の薬剤耐性は少なく、*C. glabrata* におけるエキノキャンデイン耐性化の地域差と経年的な傾向を報告している。また、FLCZ 耐性 *C. albicans* はボリコナゾール(VRCZ)に 35.0%感受性、FLCZ 耐性 *C. parapsilosis* は VRCZ に 32.7%感受性、FLCZ 耐性 *C. glabrata* に VRCZ 感受性株はなく、FLCZ 耐性 *C. tropicalis* は VRCZ に 3.6%感受性であり、FLCZ と VRCZ の交叉耐性も報告している。Chen PY ら¹⁰⁾は、*C. tropicalis* によるカンジダ血症の患者のうち、ITCZ、VRCZ、およびポサコナゾールに対する交叉耐性を持つ FLCZ 非感受性が 16.9% (58/344) に認められ、さらに患者の 55.2% (32/58) はアゾール未投与であったと報告している。

キャンデイン系抗真菌薬への耐性化は、キャンデイン系抗真菌薬の標的分子をコードする *FKS* 遺伝子の変異による¹¹⁾。抗真菌薬の使用により *FKS* 遺伝子の変異を獲得しキャンデイン系抗真菌薬の MIC 値が上昇することも報告されている^{10, 12)}。

3. カンジダ属の薬剤耐性と治療効果

C. glabrata によるカンジダ血症において、キャンデイン系薬と FLCZ 治療の治療成績の比較では、キャンデイン系薬で治療成功の独立した因子であり (OR

2.305) FLCZ 治療群で投与量、MIC 比 >12.5 が ≤ 12.5 と比較し、治療成功が有意に低率であったと報告されている (20% vs. 49%, $P=0.025$)¹³⁾。また *C. glabrata* の菌血症において *FKS* 遺伝子変異による耐性化がカンディン系薬治療失敗に繋がる可能性が報告されている^{2,14)}。Alexander BD ら⁶⁾は、*C. glabrata* の菌血症において、*FKS* 遺伝子変異株に対するカンディン系薬単剤治療例の 89%で治療失敗、または再発を来したことを報告している。*C. tropicalis* のカンジダ菌血症は予後不良であるという報告がある¹⁵⁾。Chen ら¹⁰⁾は、2 日以上抗真菌薬の使用により *C. tropicalis* において FLCZ 耐性を獲得するリスクが高くなることを報告している。

一方、感受性と治療成績に関連はないとする報告も散見される。Puig-Asensio ら¹⁶⁾は、*C. glabrata* 菌血症の治療において FLCZ を初期治療に使用した場合、検出菌の FLCZ の MIC 値と治療予後には関連がなかったと報告している。*C. tropicalis* 菌血症において FLCZ 感受性株と耐性株で死亡率を比較した結果、死亡率に有意差はないという報告もある¹⁰⁾。*C. parapsilosis* によるカンジダ血症治療において、カンディン系薬と FLCZ の治療成績を Propensity scores を用い検討したところ、カンディン系薬は予後不良因子でなかったことが報告されている (OR 0.82, 95% CI 0.33–2.07)¹⁷⁾。

文献

- 1) Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, et al. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):587-93.
- 2) Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant Candida: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis.* 2017;216(suppl_3):S445-S451.

- 3) Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of *FKS* mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1724-32.
- 4) Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species From 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 1):S79-S94.
- 5) Kakeya H, Yamada K, Kaneko Y, et al. National Trends in the Distribution of *Candida* Species Causing Candidemia in Japan from 2003 to 2014. *Med Mycol J*. 2018;59(1):E19-E22.
- 6) Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of *FKS* mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1724-32.
- 7) Perlin DS. Echinocandin Resistance in *Candida*. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 6:S612-7.
- 8) Castanheira M, Deshpande LM, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Analysis of Global Antifungal Surveillance Results Reveals Predominance of Erg11 Y132F Alteration among Azole-Resistant *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* and Country-Specific Isolate Dissemination. *Int J Antimicrob Agents*. 2019. pii: S0924-8579(19)30246-8.
- 9) Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *J Hosp Infect*. 2016;94(3):209-212.
- 10) Chen PY, Chuang YC, Wu UI, et al. Clonality of Fluconazole-Nonsusceptible *Candida tropicalis* in Bloodstream Infections, Taiwan, 2011-2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(9):1660-1667.

- 11) Kartsonis NA, Nielsen J, Douglas CM. Caspofungin: the first in a new class of antifungal agents. *Drug Resist Updat.* 2003;6(4):197-218.
- 12) Perlin DS. Mechanisms of echinocandin antifungal drug resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1354:1-11.
- 13) Eschenauer GA, Carver PL, Lin SW, et al. Fluconazole versus an echinocandin for *Candida glabrata* fungaemia: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):922-926.
- 14) Cleary JD, Garcia-Effron G, Chapman SW, Perlin DS. Reduced *Candida glabrata* susceptibility secondary to an *FKSI* mutation developed during candidemia treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(6):2263-5.
- 15) Ko JH, Jung DS, Lee JY, et al. Poor prognosis of *Candida tropicalis* among non-albicans candidemia: a retrospective multicenter cohort study, Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;95(2):195-200.
- 16) Puig-Asensio M, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, et al. Propensity Score Analysis of the Role of Initial Antifungal Therapy in the Outcome of *Candida glabrata* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;23;60(6):3291-300.
- 17) Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, et al. Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis*: a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3536-3539.

検査

培養、同定、感受性検査法

1. 酵素基質培地を用いた簡易同定法

多くの検査室では、カンジダ属の同定に酵素基質培地を用いた簡易同定法を採用している¹⁸⁾。酵素基質培地では分離頻度の高い3~6菌種を対象に、コロニーの色で簡易同定を行う。しかし、酵素基質培地にはカンジダ属以外の酵母様真菌も発育するため、コロニーの色だけでカンジダ属の菌種同定を行うことには限界があることが報告されている¹⁹⁻²²⁾。

2. カンジダ属の菌種同定

正確なカンジダ属の同定には同定キット、全自動細菌検査装置、質量分析装置等が使用できる。同定キットには培養したコロニーを用い、API (バイオメリュー・ジャパン株式会社) は24-72時間、全自動細菌検査装置では4時間から同定可能である²³⁾²⁴⁾。質量分析装置は10分程度で同定可能であり、血液培養陽性ボトルから直接同定を実施することもできる。また、質量分析装置は同定可能菌種が多く、VITEK MS:Ver.3.0 (バイオメリュー・ジャパン株式会社) では43菌種、Biotyper:Ver.7311 (ブルカー・ジャパン株式会社) では68菌種がライブラリーに登録されている。さらに、定期的なバージョンアップにより、同定可能菌種は増加している。

M27-S4の対象菌種である6菌種は同定キット、全自動細菌検査装置、質量分析装置で同定可能である。菌種同定のゴールドスタンダードとしてAPIが使用されてきたが、APIも含めた従来の同定キットの同定精度は、分離頻度の高いカンジダ属の同定一致率は高いが、まれな菌種の同定精度は十分ではないことが報告されている²⁵⁻²⁷⁾。また、VITEK2 (バイオメリュー・ジャパン株式会社) では

C. guilliermondii が *C. famata* に誤同定されることがあると報告されている^{28, 29)}。一方、質量分析装置を用いた同定は従来の同定法より感度が高いことが報告されている³⁰⁾。*C. auris* は従来の同定キットや自動機器では対象菌種外であり、他のカンジダ属と誤同定される可能性があるため、質量分析装置を用いた同定が有用である³¹⁾。

3. カンジダ属の薬剤感受性検査法

薬剤感受性検査は、ASTY (極東製薬工業株式会社)、ドライプレート栄研 (栄研化学株式会社)、VITEK2、E-test (バイオメリュー・ジャパン株式会社)、RAISUS (日水製薬株式会社) が用いられる。測定キットごとに機種間差があり³²⁾、施設間差があることも報告されている³³⁾。

4. カンジダ属の薬剤感受性検査のカテゴリー

酵母様真菌のブレイクポイントは、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) と European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Antifungal Agents (EUCAST) で異なっている。CLSI M27-S4 では 6 菌種 (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*) を対象にブレイクポイントと判定カテゴリーが設定されている³⁴⁾。EUCAST では 7 菌種 (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*) と Non-species related breakpoint が設定されているが、Caspofungin (CPFNG) のブレイクポイントは設定されていない³⁵⁾。

CLSI のブレイクポイントは 2012 年に M27-S3 基準から M27-S4 基準に大幅な改定があった³⁴⁾³⁶⁾³⁷⁾。M27-S4 において菌種ごとのカテゴリーが設定されたことから、正確な菌種同定が重要であり、さらに、ブレイクポイント MIC が大きく

変化したことにより、M27-S3 の判定基準を用いた感受性と大きな乖離を示すことが報告されている³⁸⁾³⁹⁾。また、CLSI-M60 では CPFPG に関し、施設間差や測定法により正しい判定ができない可能性があるとして、CPFPG に対する偽耐性に対するコメントが記載されている³⁷⁾。

文献

- 18) 阿部美知子, 黒崎祥史, 小川善資, 久米光. 臨床真菌検査に関するアンケート調査成績—1994 年, 2002 年および 2010 年の調査成績の比較—. 日本臨床微生物学会雑誌. 2012;22(2):135-45.
- 19) Ghelardi E, Pichierri G, Castagna B, Barnini S, Tavanti A, Campa M. Efficacy of Chromogenic Candida Agar for isolation and presumptive identification of pathogenic yeast species. Clin Microbiol Infect. 2008;14(2):141-7.
- 20) Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. J Clin Microbiol. 1994;32(8):1923-9.
- 21) Hospenthal DR, Beckius ML, Floyd KL, Horvath LL, Murray CK. Presumptive identification of *Candida* species other than *C. albicans*, *C. krusei*, and *C. tropicalis* with the chromogenic medium CHROMagar Candida. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006;5:1-5.
- 22) Ellepola AN, Hurst SF, Elie CM, Morrison CJ. Rapid and unequivocal differentiation of *Candida dubliniensis* from other *Candida* species using species-specific DNA probes: comparison with phenotypic identification methods. Oral Microbiol Immunol. 2003;18(6):379-88.
- 23) Posteraro B, Ruggeri A, De Carolis E, et al. Comparative evaluation of BD Phoenix

- and vitek 2 systems for species identification of common and uncommon pathogenic yeasts. J Clin Microbiol. 2013;51(11):3841-5.
- 24) 金坂伊須萌, 金山明子, 伊藤隆光, 他. 新規酵母様真菌同定システム BD Phoenix ID yeast を用いた臨床分離酵母様真菌の同定. 感染症誌. 2016;90: 787~91.
- 25) Meletiadiis J, Arabatzis M, Bompola M, Tsiveriotis K, Hini S, Petinaki E, et al. Comparative evaluation of three commercial identification systems using common and rare bloodstream yeast isolates. J Clin Microbiol. 2011;49(7):2722-7.
- 26) Won EJ, Shin JH, Kim MN, et al. Evaluation of the BD Phoenix system for identification of a wide spectrum of clinically important yeast species: a comparison with Vitek 2-YST. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 ;79(4):477-80.
- 27) Posteraro B, Ruggeri A, De Carolis E, et al. Comparative evaluation of BD Phoenix and vitek 2 systems for species identification of common and uncommon pathogenic yeasts. J Clin Microbiol. 2013;51(11):3841-5.
- 28) Castanheira M, Woosley LN, Diekema DJ, Jones RN, Pfaller MA. *Candida guilliermondii* and other species of candida misidentified as *Candida famata*: assessment by vitek 2, DNA sequencing analysis, and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in two global antifungal surveillance programs. J Clin Microbiol. 2013;51(1):117-24.
- 29) Kim SH, Shin JH, Mok JH, et al. Misidentification of *Candida guilliermondii* as *C. famata* among strains isolated from blood cultures by the VITEK 2 system. Biomed Res Int. 2014; 250408.
- 30) Ceballos-Garzón A, Cortes G, Morio F, et al. Comparison between MALDI-TOF MS and MicroScan in the identification of emerging and multidrug resistant yeasts in a

- fourth-level hospital in Bogotá, Colombia. BMC Microbiol. 2019;23;19(1):106-15.
- 31) Mahmoudi S, Agha Kuchak Afshari S, Aghaei Gharehbolagh S, Mirhendi H, Makimura K. Methods for identification of *Candida auris*, the yeast of global public health concern: A review. J Mycol Med. 2019;29(2):174-179.
- 32) 加藤維斗, 大坂真義, 佐藤智明, 他. *Candida* 属における酵母様真菌 FP ‘栄研’ とライサス酵母様真菌感受性プレートを用いた薬剤感受性試験法の比較検討. 日本臨床微生物学会雑誌.2018;28(2).119-25.
- 33) Espinel-Ingroff A, Arendrup MC, Pfaller MA, et al. Interlaboratory variability of Caspofungin MICs for *Candida* spp. Using CLSI and EUCAST methods: should the clinical laboratory be testing this agent?. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):5836-42.
- 34) Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts ; Informational supplement,4th ed, CLSI document M27-S4. CLSI, 2012.
- 35) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Antifungal Agents. Breakpoint tables for interpretation of MICs, version 9.0.
- 36) Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts ; Informational supplement,3rd ed, CLSI document M27-S3. CLSI, 2008.
- 37) Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute :Performance standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 1st edition M60. CLSI, 2017.
- 38) 天野廣美, 黒川利徳, 宮坂知弘, 近藤孝行, 河井啓, 原満良.カンジダ属およびアスペルギルス属に対するカスポファンギン感受性の年次推移—特定使用成績調査結果(製造販売後調査)—. 日化療会誌. 2017;65 (1): 17-26.

- 39) Orasch C, Marchetti O, Garbino J, et al. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(7):698-705.

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

Summary

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

Limitation

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

解説

侵襲性カンジダ症を早期に発見し、治療開始のタイミングを逸することを防ぐ目的で、臨床的な発症予測因子とそれに基づくエンピリック治療が報告されてきた。その評価因子として、カンジダ定着の程度、 β -D-グルカンなどのバイオマーカー、ICU 入室や重症度スコア、血液透析などの非特異的なカンジダ感染リスク因子があり、それら単独または組み合わせによるリスクスコアが提案されている。

1. カンジダ定着の監視培養に基づくリスクスコア

1994 年に Pittet らにより、外科病棟、新生児病棟に入院中の患者を対象に、毎週、定期的に 2 から 3 箇所¹⁾の監視培養を行いカンジダの定着の程度を評価し、カンジダ症発症の予測因子を検討した。colonization index は、「カンジダの定着が認められた部位の数/培養した部位の総数」と定義した。また、corrected colonization index として、colonization index にカンジダの半定量培養の結果を反映し、その定義を「濃厚な定着が認められた部位数/培養した部位の総数」とした。その結果、corrected colonization index ≥ 0.4 がカンジダ症発症の有意な予測因子と報告した¹⁾。この研究は侵襲性カンジダ症の培養検査を用いたリスクスコア研究の先駆けとなっている。

その後、colonization index を用いた治療開始の有用性について臨床的に評価が行われた。外科 ICU に 5 日以上入室した患者を対象にした検討では、試験群で

侵襲性カンジダ症を発症した患者は 3.8%であったのに対し、対照群は 7%で、このストラテジーの有用性が示された²⁾。

ベッドサイドでのスコア化として、Leon らは Candida score を提唱した。ICU 入室患者を対象に、毎週、尿、気管、胃液のサーベイランス培養と、必要に応じてこれら以外の箇所での培養検査を行い、複数箇所における定着を 1 点とした。さらに、外科手術後 (1 点)、重症敗血症 (2 点)、完全静脈栄養 (1 点) について評価し、これらの総計を Candida score と定義し、cut off を 2.5 とした場合、侵襲性カンジダ症診断の感度 81%、特異度 74%と良好な成績を報告した³⁾。その後彼らは Candida score について前向き、多施設コホート研究を非好中球減少、ICU 滞在 7 日以上患者を対象に実施したところ、Candida score<3 の患者における侵襲性カンジダ症の発症率は 2.3%であり、スコアが 3、4、5 点と上昇するにつれ、発症率が増加し、相関性が示された⁴⁾。

Pittet らは、自らが考案した colonization index の 22 報告について評価を行った⁵⁾。多施設共同研究がないこと、本法の有用性はほとんどが外科患者において示されていることを明らかにした。一方で、全ての ICU 患者に複数箇所の培養検査は検査部門の負担、経済的負担を考慮すると、有用な検査ではあるものの普遍的な検査にはなり難いという見解も示した^{5,6)}。

2. カンジダ定着監視培養とバイオマーカーの併用

侵襲性カンジダ症の発症は低率であることから、candida colonization index や candida score は、陰性的中率 (NPV) は高く、陽性的中率 (PPV) が低いことが知られている。すなわち、これらの評価法は侵襲性カンジダ症の除外診断に有用で、抗真菌薬の経験的治療や予防投与を中止する指標として有用である。一方で、これらにバイオマーカーを併用する方法が、診断精度を上げるものと期待されて

いる⁶⁾。Takesue らは、外科術後にカンジダ定着が証明された抗菌薬不応性発熱患者を対象に、カンジダの監視培養と β -D-グルカン測定によるカンジダ症の発症予測に基づいた抗真菌薬の経験的治療の有効率について検討した。カンジダ定着は3箇所以上の定着がある場合はオッズ比が7.57で、 β -D-グルカン陽性のオッズ比は12.9であり、これらを組み合わせて診断し、経験的治療を開始することにより、その治療の有効性が有意に上昇することを証明した⁷⁾。

Charles らは外科ICU入室患者を対象とし、入室7日目以降に candida score と血清プロカルシトニンを測定した。複数箇所の保菌が証明された症例において、侵襲性カンジダ症を発症した場合、血清プロカルシトニン値は、非発症群よりも有意に高値を示し、血清プロカルシトニンを併用することにより、candida score の侵襲性カンジダ症診断のPPVが45%から59%に上昇した⁸⁾。

最近、非好中球減少、ICU患者を対象として、candida score と、*Candida albicans* germ tube antibody (CAGTA)、 β -D-グルカン、マンナン抗原、抗マンナン抗体を用いた侵襲性カンジダ症の診断率の検討が行われた。 β -D-グルカンは感度76.7%、特異度57.2%、PPV21.7%、NPV94.1%と他のマーカーに比較して、最も良い成績を収めた。さらに、CAGTAと β -D-グルカンの組み合わせによる陽性率が、カンジダ定着や感染がない群、カンジダ定着の程度が少ない群、カンジダ定着の程度が多い群、侵襲性カンジダ症発症群の順序で増加した。このことは、カンジダ定着とバイオマーカーの組み合わせが診断率の向上に有用であることを示している⁹⁾。これらの結果に基づき、Pitarch らは、colonization index や candida score によりエンピリック治療を開始し、併せて、定期的な、 β -D-グルカン測定、あるいは、 β -D-グルカンと他のバイオマーカーを組み合わせた検査を行い、その結果に応じて、監視培養の結果に基づき開始したエンピリック治療継続の是非を決定することを推奨している⁶⁾。

Tissot らは、腹腔内カンジダ症の高リスク患者を対象に、 β -D-グルカン、candida colonization index、candida score の診断性能を比較したところ、感度はほぼ同レベルであったものの、candida colonization index、candida score の特異度は低く、 β -D-グルカンの優位性が示された¹⁰⁾。しかし、IDSA のガイドラインでは、ゴールドスタンダードである血液培養検査の感度が約 50%¹¹⁾と、非培養検査の正確性を評価するのは今後の解決すべき課題としている¹²⁾。

3. カンジダ属監視培養を必要としない 臨床的 prediction rule

前述したように、監視培養による candida score や colonization index による評価は、医療経済的な検討は行われていないことも課題とされている⁶⁾。そのような理由で、培養検査を必要としない臨床的 prediction rule の有用性について数多く報告されている。侵襲性カンジダ症の非特異的なリスク因子は、広域抗菌薬使用、完全静脈栄養、ステロイド・免疫抑制薬使用、手術（消化器）、高齢、人工呼吸器使用、化学療法、腎不全・透析、悪性腫瘍、低栄養、カンジダ定着、長期 ICU 入室、H₂ ブロッカー、重症度、血管内カテーテル使用などがある¹³⁾。2013 年に、Fungal Infection Risk Evaluation (FIRE) プロジェクトが行われ、侵襲性真菌症の発症リスク因子として、①手術、②完全静脈栄養、③真菌定着、④透析、⑤敗血症、⑥人工呼吸器使用、⑦糖尿病、⑧重症度スコアである APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) -II、あるいは、-III の 8 つの因子が示された¹⁴⁾。Yang らは、ICU における真菌血流感染症について検討し、APACHE-II スコア、完全静脈栄養、敗血症が独立したリスク因子であることを証明した¹⁵⁾。これらの因子をさらに層別化して、侵襲性カンジダ症診断の精度をあげるべく、臨床的 prediction score などの検討が行われてきた。

侵襲性カンジダ症におけるリスク因子の多くの検討では ICU 滞在が 4 日以上

の症例を対象としている。Paphitou らは、ICU 4 日以上症例を対象にした後ろ向き研究を行った。①糖尿病、②新規の透析開始、③完全静脈栄養、④広域抗菌薬使用のいずれかを満たす患者は全 ICU 患者の 52%であり、侵襲性カンジダ症の診断の感度は 78%、PPV は 17%となった。一方、このうちの抗菌薬使用の因子を除いた 3 因子で検討すると、侵襲性カンジダ症の診断の感度は 39%、PPV は 26%となったが、全患者のわずか 16%が選択されただけで¹⁶⁾、prediction rule を作成する場合、条件設定に注意が必要であるとしている。

同様に ICU 4 日以上症例を対象にした後ろ向き研究では、①全身抗菌薬投与、あるいは中心静脈栄養カテーテル留置、かつ、② a)完全静脈栄養、b)手術、c) 肺炎、d) ステロイド使用、e) 免疫抑制薬使用、f) 透析の 6 項目のうち 2 項目を満たした場合、侵襲性カンジダ症に対する診断感度は 34%、特異度 90%、PPV 1%、NPV 97%であった¹⁷⁾。

Hermesen らは、ICU 4 日以上患者を対象に研究を行い、従来の prediction rule と、新たな Nebraska Medical Center Rule を比較した。①全身抗菌薬投与、②中心静脈栄養カテーテル留置、③ 完全静脈栄養、④ ステロイド使用、⑤腹部外科手術、⑥ICU 入室までの入院日数を用いた予測式に基づいて解析した結果、Nebraska Medical Center Rule の優位性が示された¹⁸⁾。

その後、Ostrosky-Zeichner らは以前の彼らの予測ツールは、ICU 患者の 1 割程度に留まったこと、また感度が低かったことから、新たな実践的なルールを発表した。ICU 4 日以上患者を対象とし、48 時間以上の人工呼吸器の使用、ICU 入室後 3 日以内の [抗菌薬使用、中心静脈栄養カテーテル留置]を必須条件とし、それに加え、①ICU 入室後 3 日以内の完全静脈栄養、ICU 入室前 7 日以内の [②手術、③肺炎、④ステロイド、⑤免疫抑制薬]、⑥ICU 入室後 3 日以内の透析の 6 項目のうち 1 項目を満たした場合、侵襲性カンジダ症の診断の感度 50%、特異

度 83%、PPV 10%、NPV 97%となった。この方法は、前法よりも、適応患者の割合が増え、侵襲性カンジダ症の診断能も 50%に増加した¹⁹⁾。

Nucci らは、Ostrosky-Zeichner らの prediction rule のうち、ICU 入室前後の日数の制限を除外し、前述した 6 項目のうち 2 項目を満たした場合に、さらに以下の炎症所見を少なくとも 1 つを満たすルールを作成した。a. 発熱、b. 低体温、c. 低血圧 (収縮期血圧<70mmHg)、d. アシドーシス、e. CRP 上昇、f. 白血球上昇 (>10,000/ul)。その結果、2148 例のうち 2063 例とほとんどが、この条件を満たさなかったが、17 例のカンジダ血症症例が証明された (0.5%)。一方、この条件を満たしたわずか 85 例のうち 7 例のカンジダ血症例が認められ、その診断率は 8.2%で、相対リスクは 16.9 と大きく、本法の侵襲性カンジダ症の識別能力は高いことは証明された。しかし、選択された症例は全体の 4%に過ぎなかった²⁰⁾。

FIRE プロジェクトによる大規模解析では、ICU 入室時、入室後 24 時間、入室後 3 日目における侵襲性カンジダ症のリスク因子を検出した。3 日目の評価においては、肺炎、ICU 入室 1-3 日内の中心静脈栄養のカテーテル本数、ICU 入室 1-3 日内のドレナージチューブ本数、ICU 入室 24 時間以内の心拍数最大値 ≥ 100 /分、ICU 入室 1-3 日内のカンジダ定着の陽性箇所数の因子が重要であることが示された^{14,21)}。これらの prediction rule を比較したところ Ostrosky-Zeichner らの方法が、感度、特異度、PPV、NPV、さらにコストまで考慮にいたれた検討で最も優れていることが認められたが、FIRE プロジェクトの方法もほぼ遜色がないレベルであった^{14,21)}。

臨床的な感染危険因子に基づいた予測ツール、真菌学的な培養検査に基づいたスコアリング、さらには、 β -D-グルカンを用いた血清学的検査結果を加味した予測ツールは、総じて、NPV が高いことが特徴であり、その特徴を活かした使用を行うべきである。逆に PPV の高い予測ツールの開発は、その診断率の指標

となる血液培養陽性での確定診断例が少ないこともあり限界がある。

文献

- 1) Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R: Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220: 751-8, 1994.
- 2) Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al.: Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 32: 2443-9, 2004.
- 3) Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al.: A bedside scoring system ("candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with candida colonization. *Crit Care Med* 34: 730-7, 2006.
- 4) Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al.: Usefulness of the "candida score" for discriminating between candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 37: 1624-33, 2009.
- 5) Eggimann P, Pittet D: Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med* 40: 1429-48, 2014.
- 6) Pitarch A, Nombela C, Gil C: Diagnosis of invasive candidiasis: From gold standard methods to promising leading-edge technologies. *Curr Top Med Chem* 18: 1375-92, 2018.
- 7) Takesue Y, Kakehashi M, Ohge H, et al.: Combined assessment of beta-d-glucan and degree of candida colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. *World J Surg* 28: 625-30, 2004.
- 8) Charles PE, Castro C, Ruiz-Santana S, Leon C, Saavedra P, Martin E: Serum

- procalcitonin levels in critically ill patients colonized with candida spp: New clues for the early recognition of invasive candidiasis? *Intensive Care Med* 35: 2146-50, 2009.
- 9) Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al.: Contribution of candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in icu patients with severe abdominal conditions. *Crit Care* 20: 149, 2016.
 - 10) Tissot F, Lamothe F, Hauser PM, et al.: Beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 1100-9, 2013.
 - 11) Clancy CJ, Nguyen MH: Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 56: 1284-92, 2013.
 - 12) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al.: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 62: e1-50, 2016.
 - 13) Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 20: 133-63, 2007.
 - 14) Harrison D, Muskett H, Harvey S, et al.: Development and validation of a risk model for identification of non-neutropenic, critically ill adult patients at high risk of invasive candida infection: The fungal infection risk evaluation (fire) study. *Health Technol Assess* 17: 1-156, 2013.
 - 15) Yang SP, Chen YY, Hsu HS, Wang FD, Chen LY, Fung CP: A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 13: 10, 2013.

- 16) Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH: Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: Approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 43: 235-43, 2005.
- 17) Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al.: Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 271-6, 2007.
- 18) Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC: Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: A matched case-control study. *Crit Care* 15: R198, 2011.
- 19) Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, et al.: Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses* 54: 46-51, 2011.
- 20) Nucci M, Nouer SA, Esteves P, et al.: Discontinuation of empirical antifungal therapy in icu patients using 1,3-beta-d-glucan. *J Antimicrob Chemother* 71: 2628-33, 2016.
- 21) Shahin J, Allen EJ, Patel K, et al.: Predicting invasive fungal disease due to candida species in non-neutropenic, critically ill, adult patients in united kingdom critical care units. *BMC Infect Dis* 16: 480, 2016.

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

サマリー

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

Limitations

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

解説

末梢血あるいは中心静脈カテーテル採血でカンジダ属が培養された場合、カンジダ血症の確定診断となり、迅速かつ適切な治療が求められる。通常、疑い例の場合は発熱などの症状を契機に血液培養検査を行うが、カンジダ血症診断後には、臨床所見の改善の

有無に関わらず追加の血液培養検査が必要である。カンジダ血症例に対して追加で血液培養を行う目的は、(1) 持続カンジダ血症の診断、(2) 培養陰性化の確認である。

(1) 持続カンジダ血症

持続カンジダ血症の定義は報告によって多少異なるが、抗真菌薬治療を開始して 3-5 日以上経過した後も、フォローアップの血液培養で同一カンジダ種が検出される場合と定義されることが多い¹⁻³⁾。宿主因子の他に、初期治療薬の選択や用法用量の設定が不適切であった場合やバイオフィーム感染を含む耐性菌感染などが原因として考えられる。

Kang ら³⁾のレトロスペクティブ研究では、持続カンジダ血症では *Candida tropicalis* の分離頻度が 29.2%と最も高く、中心静脈カテーテルの留置(OR 1.99, 95% CI 1.05-3.78, $p=0.034$)や長期入院(OR 1.01, 95% CI 1.01-1.02, $p=0.025$)、重症敗血症(OR 2.25, 95% CI 1.11-4.56, $p=0.024$)が独立したリスク因子であった。

Agnelli ら¹⁾のレトロスペクティブ研究では、事前に予想されていなかった感染巣（例えば、血栓性静脈炎や心内膜炎のような臓器感染）がある場合、持続カンジダ血症となるリスクが高かった(OR 4.28, 95% CI 1.77-10.34, $p=0.001$)。また、持続カンジダ血症は、感染性心内膜炎や眼病変合併の危険因子であったという報告もあり^{2,4)}、このような合併症の存在は、治療方針（手術適応や抗真菌薬の選択、治療期間）や予後などに影響する（詳細は各項参照）。

このように、持続カンジダ血症例では臓器カンジダ症の合併を疑って、特に入念な検索を行う必要があるが、この持続カンジダ血症の診断には追加の血液培養検査が不可欠である。

(2) 血液培養陰性化の確認

合併症がないカンジダ血症例は、症状の改善かつ培養陰性化から2週間の治療期間が推奨されている⁵⁻⁷⁾。発熱がないカンジダ血症も存在するため⁸⁾、症状の改善のみを根拠に治療期間を設定してはいけない。カンジダ血症例では、治療期間や経口薬への step-down を検討する際に血液培養陰性化の確認を要するため、臨床所見が改善していても追加の血液培養検査が必要である。

ESCMID ガイドライン⁹⁾では陰性化を確認するまで連日、真菌症フォーラムガイドライン⁶⁾では少なくとも2日毎にフォローアップの血液培養検査を推奨している。また、血液培養陰性化の確認は、侵襲性カンジダ症の診断・治療における ACTIONS (Appropriate Candidal Treatment Implementation of Non-neutropenic strategies) Bundle にも含まれている⁹⁾。

なお、血液培養検体の適切な採取と提出方法の詳細は、各種ガイドラインを参照されたい¹⁰⁻¹³⁾。

文献

- 1) Agnelli C, Valerio M, Bouza E, et al. Persistent Candidemia in adults: underlying causes and clinical significance in the antifungal stewardship era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):607-14.
- 2) Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, et al. Candida infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4):2365-73.
- 3) Kang SJ, Kim SE, Kim UJ, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in adult patients with persistent candidemia. *J Infect*. 2017;75(3):246-53.
- 4) Son HJ, Kim MJ, Lee S, et al. Risk factors and outcomes of patients with ocular involvement of candidemia. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222356.

- 5) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:19-37.
- 6) Kohno S, Tamura K, Niki Y, et al. Executive Summary of Japanese Domestic Guidelines for Management of Deep-seated Mycosis 2014. *Med Mycol J.* 2016;57(4):E117-E63.
- 7) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
- 8) Tascini C, Falcone M, Bassetti M, et al. Candidemia in Patients with Body Temperature Below 37 degrees C and Admitted to Internal Medicine Wards: Assessment of Risk Factors. *Am J Med.* 2016;129(12):1330 e1- e6.
- 9) Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, et al. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):587-93.
- 10) Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis.* 2013;57(4):e22-e121.
- 11) Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control.* 2015;43(11):1222-37.
- 12) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):e162-93.

13) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.

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

サマリー

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

解説

カンジダ血症や播種性感染症では眼底検査が推奨される。この推奨はランダム化比較試験などに基づくものではなく臨床的判断に基づくものである。なぜなら眼内炎は早期の適切な治療が得られないと視力予後に悪影響を及ぼす可能性がある点¹⁾および、カンジダ血症の第1選択薬であるカンディン系薬は眼球内への移行性に問題があり、眼内炎の場合アゾール系やポリエン系薬が推奨され²⁾、眼内炎と診断された場合には早期の抗真菌薬変更を考慮する必要があるためである。好中球減少の有無はカンジダ性眼病変の頻度に有意な影響を与えないという報告もあるが³⁾、好中球減少期は眼底所見が乏しい可能性があり、好中球回復後にも眼底検査を実施することが推奨される。

文献

- 1) Sallam A, Taylor SR, Khan A, et al. Factors determining visual outcome in endogenous Candida endophthalmitis. *Retina*. 2012;32(6):1129-34.
- 2) Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):262-8.
- 3) Breazzano MP, Day HR, Jr., Bloch KC, et al. Utility of Ophthalmologic Screening for

Patients With Candida Bloodstream Infections: A Systematic Review. JAMA
Ophthalmol. 2019;137(6):698-710.

VII. 診断、治療を行う上で留意する事項

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

Summary

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

解説

侵襲性カンジダ症は、好中球減少症を伴わない ICU 重症患者において発生する可能性がある。侵襲性カンジダ症診断のゴールドスタンダードは、血液あるいは他の無菌検体におけるカンジダの培養同定であるが、感度は十分ではなく、結果判明まで

に時間がかかる。剖検で侵襲性カンジダ症が確定した症例のうち生前に血液培養が陽性であった症例は半数程度に過ぎない¹⁾。

抗真菌治療の適応を考える上で、侵襲性カンジダ症の発生率とその適応による診断率を考慮する必要がある。ICU 入室中の重症患者において発生した広域抗菌薬不応性の発熱に対して、普遍的にフルコナゾールを経験的投与しても、偽薬と比較して有意の解熱効果や深在性真菌症の発生率低下効果を認めなかったとする報告がある²⁾。本検討では、対象となった 270 例のうち実際に真菌感染症を発生したのは 7%、真菌血症は 1%にすぎなかった。抗真菌薬過剰使用によるコスト増大や耐性菌選択の危険性を防ぐために、侵襲性カンジダ症を来しやすいリスク群を抽出し、ある程度診断精度を高めて予防あるいは経験的治療対象とすることで、効率的な対応ができると予測される³⁾。

ここで、別項に CQ、「侵襲性カンジダ症疑い例に対してリスクスコアは有用か?」があり、リスクスコアにより、カンジダ血症などの侵襲性カンジダ症発生を予測するカンジダ colonization の程度、 β -D-グルカンなどのバイオマーカーなどの評価法が述べられている。そのため本稿では ICU 入室患者における宿主のリスクを中心に述べることにする。

侵襲性カンジダ症疑い症例に対して、リスク評価の有無により患者を二群に分け、治療効果や副作用を比較したランダム化比較試験(RCT)はほとんど存在しない。非好中球減少患者を対象とした ICU 入室患者に対する RCT で、カンジダの定着、多臓器不全、抗菌薬暴露などの因子により侵襲性カンジダ症ハイリスク患者を抽出し、ミカファンギンによる経験的投与の有用性を評価したが⁴⁾、結果として経験的治療による 28 日死亡率は改善しなかった。つまり、リスク因子により侵襲性カンジダ症の発生を評価することに益がないことを間接的に示唆している。

観察研究では、内科系 ICU で抗真菌予防投与の適応を高リスク群で行った報告がある。Faiz ら⁵⁾は、リスクに基づきフルコナゾール (FLCZ)の予防的投与(平均 8 日間)

を行う戦略を適用し、前後での比較を行った。必須となる主要因子として、a)72 時間を超える ICU 滞在、b) ICU 入室からその間の広域抗菌薬投与または中心静脈ライン挿入を、補助因子として、人工呼吸 (≥ 48 時間)、血液透析、膵炎、ステロイド使用(入室 7 日間以内)、完全静脈栄養、免疫抑制剤使用(入室 7 日間以内)、のうち 2 つ以上を満たす場合に FLCZ の予防投与を行う介入をとった。予防投与実施患者数は基準導入前と比較し増え、カンジダ血症の発生率が有意に低下した (1000 患者当たり 3.4 \rightarrow 0.9)。

リスク評価からの侵襲性カンジダ症診断に関するアプローチとして、Ostrosky-Zeichner⁶⁾は、米国の6つのICU, 597患者のデータを遡及的に検討した。さまざまな危険因子を組み合わせで比較検討した結果、必須項目として、人工呼吸(48時間以上)、抗菌薬投与(ICU入室3日以内)、3)中心静脈ライン挿入(3日以内)があり、かつ手術(7日以内)、TPN(3日以内)、血液透析(3日以内)、d)ステロイド使用(7日間以内)、のうち1つがある場合、侵襲性カンジダ症の感度50%、特異度83%と、最も良い指標になるとした。

Hermesen⁷⁾は、Nebraska Medical Center (NMC)ルールを考案し、各々の有用性を4日以上ICUに滞在した352名の患者データを用いて遡及的に比較検討した。その結果、1)広域抗菌薬投与(ICU入室3日以内)、2)中心静脈ライン留置(3日以内)に加え、3) TPN(3日以内)、ステロイド使用(入室7日前から入室3日後まで)、e) ICU入室までの入院期間の長さ、によるリスク評価で、侵襲性カンジダ症の診断における感度は84%、特異度は60%であるとした。

Harrison⁸⁾らは Fungal Infection Risk Evaluation (FIRE) Study のなかで、体系的レビューにより 13 研究を同定し、危険因子を抽出した⁸⁾。危険因子の評価は、1)ICU 入室時、2)24時間後、3)3日後、に分けて評価し、リスク因子として手術、TPN、真菌定着、透析、敗血症、人工呼吸器管理、糖尿病、Acute Physiology and Chronic Health

Evaluation (APACHE) II または III スコアの 8 因子を挙げている。判別能(c-index) はそれぞれ 0.705, 0.823, 0.835 であった。イギリスの 96 重症患者ユニット、60,778 名の入院データを用いて、この危険因子評価を検証した⁹⁾。383 名(0,6%)において侵襲性カンジダ症を併発し、1000 入室当たり 4.7(新規発症は 3.2)であった。現状に比し、コスト削減効果はリスク発生を 1-2%と見積もった場合、3 日後の評価が最も良好であり、リスク発生が低い(0.5%)と見積もると、全ての時点でリスク評価をすることが好ましいが、おおよそ 30%の患者に予防投与が行われることとなり、やや過剰な予防投与となる。現時点ではこの FIRE 研究が最も質の高い解析手法を用いて検討とされており、代表的な侵襲性カンジダ症のリスク因子と捉えて差し支えないと考えられる。

文献

- 1) Hart PD, Russell E Jr, Remington JS. The compromised host and infection. II. Deep fungal infection. *J Infect Dis* 120:169-91, 1969.
- 2) Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 15;149(2):83-90.
- 3) Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 32:2443-9, 2004.
- 4) Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with icu-acquired sepsis, candida colonization, and multiple organ failure the empiricus randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(15):1555-64.

- 5) Faiz S, Neale B, Rios E, et al. Risk-based fluconazole prophylaxis of *Candida* bloodstream infection in a medical intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:689-92, 2009.
- 6) Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses* 54:46-51, 2011
- 7) Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, et al: Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care* 15:R198, 2011.
- 8) Harrison D, Muskett H, Harvey S, et al. Development and validation of a risk model for identification of non-neutropenic, critically ill adult patients at high risk of invasive *Candida* infection: the Fungal Infection Risk Evaluation (FIRE) Study. *Health Technol Assess.* 2013 Feb;17(3):1-156.
- 9) Shahin J, Allen EJ, Patel K, et al; FIRE Study Investigators. Predicting invasive fungal disease due to *Candida* species in non-neutropenic, critically ill, adult patients in United Kingdom critical care units. *BMC Infect Dis.* 2016 Sep 9;16:480.

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

サマリー

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

解説

1. 喀痰や気道分泌物からカンジダ属が分離されたときの対応

カンジダ属は気道にも定着しているため、抗菌薬投与中の呼吸器感染症患者の喀痰や気管支肺胞洗浄液などの気道由来の検体からはカンジダ属がしばしば検出される。一方、検出されたカンジダによる呼吸器感染症を呈することは極めて稀である。

症例報告では口腔内咽頭分泌物の誤嚥によって発症した原発性カンジダ肺炎や肺膿瘍の症例も散見される¹⁻⁴⁾が、一般にカンジダ属が経気道的に呼吸器感染症を発症することは極めて稀であり、カンジダ肺炎は臨床的にはほとんど存在しない。すなわち喀痰などの気道由来分泌物のグラム染色や培養検査でカンジダ属が検出されても、一般的には定着（コロニゼーション）やコンタミネーションであり、侵襲性カンジダ症を疑う臨床的意義は極めて低い。そのため、気道由来検体からのカンジダ属検出のみを根拠に抗真菌薬を投与すべきではない⁵⁻⁷⁾。

主要な深在性真菌症であるアスペルギルスやクリプトコックス、ムーコルは経気道的に肺に感染するが、カンジダ症も剖検報告では侵襲臓器の中では肺が最も多く、次いで腎臓、心臓・脈管の順に多い。一方で、カンジダは肺のみに感染巣を形成した症例が他の深在性真菌症に比べて極端に少なく、多臓器感染が多い⁶⁾。カンジダ属による肺感染症の多くは、主にカンジダ血症に伴う敗血症性肺梗塞症 (septic pulmonary embolism) として認められる。すなわちカンジダの肺感染は血行性播種によって肺やその他の臓器に病変が生じるときに、カンジダ血症の部分症として発見される^{6,8)}。カンジダ血症に伴う敗血症性肺梗塞症では呼吸困難や咳嗽、胸痛等の呼吸器症状を呈する。

その診断は肺やその他の臓器に血行播種を示唆する陰影が認められ、血液培養でカンジダが検出された場合に本症の可能性を考慮する。その確定診断には病理組織学的検査が必要である。喀痰からの検出のみではコロニゼーションとの鑑別ができない⁶⁾。

米国 MD Anderson Cancer Center の 20 年間の剖検例の検討でもカンジダ肺炎は 1%以下と報告されている⁷⁾。その他の報告として、ベルギーの ICU での 2 年間の後方視的研究において、カンジダ属が気管分泌物もしくは気管支肺胞洗浄液より分泌された肺炎患者の剖検例 (N=77) の解析では、カンジダ肺炎は 1 例もなかった⁹⁾。同様に米国の重症外傷 ICU にて行われた 3 年間の後方視的研究では、人工呼吸器管理を行われた症例 (N=555) から得られた気管支肺胞洗浄液検体 (N=1077) にはカンジダ属が 8% (N=85) (肺炎 64 エピソード) も検出されたが、そのうち 92%は定着 (コロニゼーション) と判断され、唯一 2 症例のみがカンジダ肺炎と推定され抗真菌薬の投与が行われた¹⁰⁾。以上のように、カンジダ属による経気道感染は極めて稀である。

2. カンジダ肺感染症の画像所見

血液幹細胞移植のカンジダ肺感染症の確定診断例（N=17：経気管支的肺生検 8 例、開胸肺生検 6 例、剖検 3 例）における thin-section CT の画像所見の検討では、特徴的な所見として多発結節影が 88%（N=15）と最も多く、その他小葉中心性結節や Tree-in-bud appearance 41%（N=7）も認められている。また両側性結節影が 71%（N=12）、片側性結節影が 18%（N=3）と両側性が多い。さらに周囲に halo を伴う ground-glass opacity は 33%（N=5）、Air space consolidation は 65%（N=11）、領域に広がる ground-glass opacity は 35%（N=6）であったが、胸水（N=3）や気管支壁肥厚（N=2）、空洞（N=1）を呈する症例は少なかった¹¹⁾。以上のようにカンジダ肺感染症は多彩な陰影を呈するが、最も多い画像所見は両側性の多発結節影であり、この結果からもカンジダの肺病変の機序は血行性播種であることが示唆される。

3. 喀痰や気道分泌物からカンジダ属が検出された時の意義

喀痰や気道分泌物からカンジダ属が検出されることは多い。その意義として、原因菌不明の人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia: VAP）で気道分泌物や気管支洗浄液からカンジダ属が培養された群（N=68）では、培養されなかった群（N=206）と比較して、14 日以内の死亡率（P=0.02）や、28 日以内の死亡率（P=0.007）、ICU での死亡率（P=0.005）、院内での死亡率（P<0.001）が有意に高かった。また、人工呼吸器使用期間（13.0 日 vs 8.7 日、P=0.01）、ICU 滞在期間（17.3 日 vs 13.0 日、P=0.02）や入院期間（90.0 日 vs 36.0 日、P=0.0005）も有意に長いことが報告されている¹²⁾。

その他の報告では、2 日間以上の気管内挿管を受けた患者で、カンジダ属の気道への定着が、緑膿菌による VAP の危険因子を増加させる可能性が示唆されて

いる¹³⁾。また、ICUで48時間以上気管内挿管された症例(N=102)の検討では、35%(N=36)が抗真菌薬の投与を受け、18%(N=19)が緑膿菌によるVAPや気道への定着を認めたが、抗真菌薬投与がそのリスク軽減に寄与したことが報告されている¹⁴⁾。このようにカンジダ属の気道定着が細菌感染や肺炎の予後に影響を与える可能性も示唆されている。

ICU入室中の肺炎患者(N=385)の下気道検体よりカンジダ属が検出された患者群(N=82、21%)と検出されなかった患者群(N=303、79%)の比較検討では、カンジダが分離された群では、肺炎発症時に重症度が高く、臓器障害も多くみられていた。また、多変量解析では過去の手術歴(p=0.018)、糖尿病(p=0.013)やICU入出時の重症度スコア(ASPS-II: simplified acute physiology score II)が高い(p<0.001)ことが、カンジダ属が分離される危険因子であったが、両群間でその他の病原体の検出頻度や全身性の炎症反応、ICU滞在期間等には有意差がなかった。さらに28日後の死亡(HR 1.08, 95%CI 0.57-2.05, p=0.80)、および90日後死亡(HR 1.38, 95%CI 0.81-2.35, p=0.24)にも有意差を認めなかった。一方で、抗真菌薬はカンジダ属が分離された群で多く使用された(32% vs 20%, p=0.018)ものの、その転機には影響しなかったことが報告されている¹⁵⁾。

これらの研究は後方視的な観察研究であり、症例数も限られることから、今後の大規模な臨床試験やその機序の解明が待たれる。現時点では、気道分泌からのカンジダ属の検出はコロニゼーションの1ヶ所として取り扱う⁵⁻⁷⁾。

文献

- 1) Haron E, Vartivarian S, Annaisse E, et al. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 72: 137-142, 1993

- 2) Tamai K, Tachikawa R, Tomii K, et al. Community-Acquired primary *Candida* pneumonia in alcoholic patient. Intern Med 51: 3159-3161, 2012
- 3) Kobayashi T, Miyazaki Y, Yanagihara K, et al. Probable Case of Aspiration Pneumonia Caused by *Candida glabrata* in a Non-neutropenic patient with Candidemia. Intern Med 44:1191-1194, 2005
- 4) Dermawan JKT, Ghosh S, Keating MK, et al. Candida pneumonia with severe clinical course, recovery with antifungal therapy and unusual pathologic findings. Medicine 97:2:1-5, 2018
- 5) 日本医真菌学会 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン作成委員会. 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン 2013. 春恒社. 東京. 2013
- 6) 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 2014. 協和企画. 東京. 2014
- 7) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guidelines for Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48:503-535, 2009
- 8) Shimodaira K, Okubo Y, Nakayama H, et al. Trends in the prevalence of invasive fungal infections from an analysis of annual records of autopsy cases of Toho University. Mycoses 55:435-443, 2012
- 9) Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. Intensive Care med 35: 1526-1531, 2009
- 10) Wood GC, Mueller EW, Croce MA, et al. *Candida* sp. Isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. Intensive Care med 32:599-603, 2006

- 11) Franquet T, Muller NL, Lee KS, et al. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: Thin-section CT findings. *Radiology* 236:332-337, 2005
- 12) Delisle MS, Williamson DR, Albert M, et al. Impact of *Candida* species on clinical outcomes in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Can Respir J* 18:131-136. 2011
- 13) Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. *Chest* 129:110-117, 2006
- 14) Nseir S, Jozefowicz E, Cavestri B, et al. Impact of antifungal treatment on *Candida-Pseudomonas* interaction: a preliminary retrospective case-control study. *Intensive Care Med* 33:137-142, 2007
- 15) Terrano S, Ferrer M, Esperatti MM, et al. Impact of *Candida* spp. Isolation in the respiratory tract in patients with intensive care unit-acquired pneumonia. *Mycology*. 22:94.e1-94.e8, 2016

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

P : 腹腔内からカンジダ属検出症例

I : 抗真菌治療あり

C : 抗真菌治療なし

O : 治療効果、予後

Summary

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

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

2. 病態

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

3. 予後

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

4. 診断

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

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

表 1. 腹腔内感染症患者でのカンジダ属検出症例に対する治療効果、予後

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

5. 治療

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

6. 抗真菌予防投与

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

解説

1. 病態

腹膜炎は 1 次性から 3 次性に分類され、1 次性は消化管穿孔を伴わない腹膜炎

であり、肝硬変に伴う（spontaneous bacterial peritonitis, SBP）や連続携行式腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis,CAPD)に関連する腹膜炎が相当し、これらはカンジダ性腹膜炎の高リスクとなる。2次性腹膜炎は消化管穿孔や縫合不全、重症急性膵炎の壊死部の感染などにより生じる腹膜炎であるが、特に消化管穿孔性腹膜炎や縫合不全ではカンジダ属は比較的高率に検出されるが、コロニゼーションのことが多い。3次性腹膜炎は1次性、2次性腹膜炎に対する手術等や抗菌薬治療後に生じる再発性腹膜炎であり、カンジダ属も関与する。真菌性腹膜炎特有の症状はないため細菌性腹膜炎との判別は困難である。抗細菌薬に対する治療効果が不十分な際にはカンジダ性腹膜炎が疑われ、腹膜灌流液や腹水、手術中検体、膿瘍穿刺液の微生物学的検査が行われる。また、血液培養は実施する必要はあるが、陰性であることも多い¹⁾

2. 予後

CAPD における真菌性腹膜炎における死亡率は 5-53%に及ぶとされる²⁻⁵⁾。肝硬変に伴う真菌性腹膜炎も予後は不良であり、院内死亡率は 33.3-100%、一ヶ月以内の死亡は 50%-73.3%に及ぶ⁶⁾。とくに、Child Pugh クラス C の肝硬変患者および The Model of End-stage Liver Disease スコア >30 を有するような患者では真菌性腹膜炎がより多いとされる⁷⁾。さらに特発性真菌性腹膜炎では、特発性細菌性腹膜炎と比較して、重症敗血症/敗血症性ショックによる ICU 入室のリスクが 3.6 倍高い⁸⁾。

2次性腹膜炎の手術中検体からカンジダ属を検出した 153 例(腹水培養 69.9%、検鏡 22.9%、血液 4.6%、尿 2.6%) と非検出例 254 例の比較では、死亡率は検出群 19%、非検出群 9%であったとしている⁹⁾。また、481 例のカンジダ腹腔内感染の確定診断例（*C. albicans* 64%、*C. glabrata* 16%）では septic shock を 40.5%に

に伴い、30日病院内死亡率は27%としている。年齢上昇、APACHEIIスコアの増加、2次性腹膜炎、septic shock、適切な腹部感染巣コントロール欠如は死亡率の上昇と関連しており、初期の経験的抗真菌療法を受けた患者は、治療を受けなかった患者と比較して敗血症性ショックを示す可能性が有意に高い¹⁰⁾。

3. 診断

a. 確定診断

i. 1次性腹膜炎

腹水からのカンジダ属の検出はカンジダ性腹膜炎として診断され、抗真菌治療の適応となる (I)。CAPDにおける腹膜炎では、排液の白血球細胞数 $\geq 100/\mu\text{L}$ (2時間以上の貯留時)、好中球 $\geq 50\%$ であれば腹膜炎の存在を強く疑う¹¹⁾。また、肝硬変に伴う特発性真菌性腹膜炎では、腹水液からの真菌の検出と腹水の好中球が $250/\text{mL}$ を超えるものと定義され¹²⁾、腹水の培養を行う。

ii. 2次性、3次性腹膜炎

手術中の膿汁、壊死組織、経皮的な膿瘍の穿刺液、及び腹腔内へのドレーン留置後24時間以内の検体からの酵母様真菌が検出される際には真菌性腹膜炎と診断される (I)。ただしカンジダ属は消化管の常在微生物叢の一つであり、コロニゼーション (定着) との鑑別が必要である。

b. 疑診

術後3-4日以降に腹腔ドレーンの排液から検出されたカンジダ属はコロニゼーションの1つとしてみなされ、疑診とする。 $\beta\text{-D}$ -グルカンなどのバイオマーカーや画像診断を実施するにより診断する必要がある (II)。また、 $\beta\text{-D}$ -グルカンは腹腔鏡下および開腹手術中直後の患者の54%-61%が陽性との報告や、術後3日

以内は β -D-グルカン陽性は 25%が偽陽性であったとの報告があり注意が必要である^{13, 14)}

i. カンジダ腹膜炎の低リスク群

低リスク群ではカンジダ属が検出されても直ちに抗真菌治療を行うことは推奨されず、1週間以内での抗細菌薬による治療不応時に抗真菌薬の投与が検討される。胃、十二指腸穿孔性腹膜炎での術中検体からのカンジダ属の検出のみでは確定診断とはならず、Kwan ら¹⁵⁾は胃、十二指腸穿孔患者から 8.6%に真菌が検出されているが、真菌の検出は死亡率や周術期の結果に影響はないと報告しているほか、48時間以内の市中発生の消化性潰瘍が原因の腹膜炎において、術中腹水からカンジダが分離された例へ抗真菌薬の投与は非投与と比較し、30日間の全死亡率、再手術の必要性、膿瘍形成に有意差はない¹⁶⁾。さらに、消化性潰瘍による手術を受けた患者において術前に抗真菌薬の投与を受けた患者の検討でも、在院日数、30日間の再入院率、腹腔内膿瘍形成または真菌血症の率に差はない¹⁷⁾。とくに市中発生の胃十二指腸穿孔におけるカンジダの検出だけではカンジダ腹膜炎のリスクは低い。また、術後3-4日以降に腹腔ドレーンの排液から検出されたカンジダ属はコロニゼーションの1つとしてみなされ、直ちに治療を行う対象とはならない。

ii. カンジダ腹膜炎高リスク群

高リスク群では腹膜炎手術にてカンジダ属が検出された際にはカンジダ腹膜炎の発症のリスクが高くなり、相対的適応として、 β -D-グルカンなどのバイオマーカーや画像診断を早期に実施することにより抗真菌薬の適応を考慮する¹⁸⁾。 β -D-グルカンはカンジダの定着と腹腔内感染を連続して基準値($\geq 80\text{pg/ml}$)以上

での感度は 65%、特異度 78%と報告している¹⁹⁾。

2 次性腹膜炎においては胃癌による穿孔、化学療法後の穿孔性腹膜炎、入院患者における消化管穿孔、治療開始遅延例、炎症性腸疾患ではカンジダ腹膜炎のリスクが高い。院内発症の腹膜炎でカンジダが検出された群の死亡率は 48%に対し、非検出群は 28%であり院内発生の穿孔性腹膜炎はカンジダ腹膜炎のリスクと報告されている²⁰⁾。また ICU におけるカンジダ腹膜炎では、APACHE II スコア ≥ 17 、入院時の呼吸不全、上部消化管由来の腹膜炎、術中腹腔内検体の顕微鏡によるカンジダの直接的な検出がカンジダ腹膜炎による死亡のリスクとしているほか²¹⁾、24 時間以内に治療が開始されていない穿孔性腹膜炎もカンジダ腹膜炎のリスクとなるとしている²²⁾。

3 次性腹膜炎では重症壊死性膵炎、再発性の腸管穿孔や腸管縫合不全は高リスクである。急性壊死性膵炎の検討では腹腔内カンジダ感染は 35%にみられ、死亡率は 26.3%であったとしている。この中で、死亡例の 1/7 例は抗真菌治療が行われず、生存例の 5/6 例では真菌の検出後直ちに抗真菌薬の治療を受けており、死亡に関するカンジダ属検出のリスクのオッズ比はカンジダ感染で 12.5 (2.0-52.9)、抗真菌治療なし 29.2 (4.0-118.9) であったとしており²³⁾。壊死性膵炎においては生命予後に影響する重大なリスクとなるため、経験的抗真菌療法を検討する。

3. 治療

CAPD での真菌性腹膜炎の治療原則はカテーテルの抜去である。カテーテルにバイオフィルムを形成するため早期の抜去が必要である (II)。カテーテルの抜去を行わず抗真菌薬の投与のみで経過観察した場合、死亡のオッズ比は 13.7 であるとされる²⁴⁾。International Society for Peritoneal Dialysis 腹膜透析学会のガ

イドラインでも真菌が検出された際には直ちに CAPD カテーテルの抜去が必須であると示している²⁵⁾。

治療薬としてフルコナゾール、キャンディン系薬、ボリコナゾール、アムホテリシン B 脂質製剤、フルシトシンが使用可能であるが、フルシトシンは腹腔内移行が良好であるが、耐性化を来しやすく、単独使用は避ける必要がある。抗真菌薬の種類による治療効果を比較した報告はなく、フルコナゾールへの低感受性である *C. glabrata* や *C. krusei* の検出時にはキャンディン系薬やアムホテリシン B 脂質製剤の変更を検討する。

CAPD での腹膜炎では治療期間は少なくとも 2 週間の抗真菌薬治療を推奨されるが²⁶⁾、より長期に投与が必要である場合が多く、CAPD における 162 例の真菌性腹膜炎の報告ではカテーテルの抜去は 88%に行われ、抗菌薬による治療期間は平均 15 日（範囲 5-26 日）である。しかし、恒久的な血液透析への移行は 74%に及び、死亡率は 9%であったとしている¹²⁾。また、他の報告でも、70 例の真菌性腹膜炎の検討では 70%はカンジダ属であり、抗真菌薬の投与は 4~6 週間続けられているが、死亡率は 44%に及び、CAPD を継続できたのは 37%にとどまっている¹²⁷⁾。

2 次性、3 次性腹膜炎においては前述のように、再発性の腸管穿孔に加え、癌化学療法後も含む胃癌症例、炎症性腸疾患、入院患者における消化管穿孔ではカンジダ腹膜炎高リスク群であるため早期の抗真菌治療を考慮する必要がある(III-A)。抗真菌薬の選択は腸管内には *C. glabrata* が比較的高率であることから、キャンディン系薬を第 1 選択とする (III-A)²⁸⁾。

4. 予防

a. 1 次性腹膜炎

腹膜透析に関して3件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験報告がある²⁹⁻³¹⁾。CAPDにおける真菌性腹膜炎の予防に対してはフルコナゾールやナイスタチン経口投与が報告されている。ランダム化比較試験において抗菌薬投与時にナイスタチンの予防投与を併用した群はしない群と比較しカンジダ腹膜炎を発症しない患者において生存率が高いとしている²⁹⁾。また、同様にフルコナゾールの投与の検討でも、細菌性腹膜炎、カテーテルの出口感染、トンネル感染を認める患者においては、抗菌薬の投与期間中の経口フルコナゾール投与により、真菌性腹膜炎の発生は非投与群では6.45%に対して、予防投与群では0.92%と有意に低下したとしている³⁰⁾。しかし、FLCZの使用がアゾール耐性につながる可能性がある³²⁾。

b. 2 次性、3 次性腹膜炎

消化管穿孔において2件の無作為化比較試験^{33,34)}、最近の腹部手術後の再発性消化管穿孔または吻合部漏出を伴う検討では、フルコナゾールの予防投与の無作為化比較試験では、フルコナゾール群の患者の15%、プラセボ群の患者の62%にカンジダが検出され、有意にフルコナゾール群が少なかった。また、再発性の消化管穿孔または吻合部縫合不全に対するフルコナゾール投与群は4%、プラセボ群は35%で有意にフルコナゾール投与群に少なく、カテーテル感染を含むカンジダ血症はプラセボ群に多い傾向とされる³³⁾。重症急性膵炎ではフルコナゾール予防投与と非投与の比較では真菌感染症の発生率は投与群9%、非投与群では30%で有意に低いとしており、抗真菌薬の予防的投与の有用性の報告されている³⁵⁾一方で、重症急性膵炎および感染した膵臓壊死に対し、予防的投与あるいはカンジダ検出された時点でのフルコナゾール投与群は真菌感染の発生は低減したが、死亡率に差はないと報告されている³⁶⁾。しかし、いずれも質の高

い臨床試験ではなく、本ガイドラインではカンジダ性腹膜炎に対する予防投与は推奨しない (III-B)。

文献

- 1) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:785–94.
- 2) Miles R, Hawley CM, McDonald SP, et al. Predictors and outcomes of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2009;76:622-8.
- 3) Chang TI, Kim HW, Park JT, et al. Early catheter removal improves patient survival in peritoneal dialysis patients with fungal peritonitis: results of ninety-four episodes of fungal peritonitis at a single center. *Perit Dial Int.* 2011;31:60-6.
- 4) Khan FY, Elsayed M, Anand D, Abu Khattab M, Sanjay D. Fungal peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis in Qatar. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5:646-51.
- 5) Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Perit Dial Int* 2009; 29 Suppl 2: S161–S165.
- 6) Tariq T, Irfan FB, Farishta M, Dykstra B, Sieloff EM, Desai AP. Spontaneous fungal peritonitis: Micro-organisms, management and mortality in liver cirrhosis-A systematic review. *World J Hepatol.* 2019;11:596-606.
- 7) Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World J Hepatol* 2018; 10: 254-66.
- 8) Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Lopes S, Ribeiro G, Figueiredo P. Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol*

- Hepatol. 2017;29:1010–6.
- 9) Pramod J, Vijayakumar C, Srinivasan K, Maroju NK, Raj Kumar N, Balasubramaniyan G. Clinical Significance of Candida in an Intraoperative Peritoneal Specimen with Perforation Peritonitis: An Institutional Perspective. *Cureus*. 2018 ;10: e2275.
 - 10) Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41:1601-10.
 - 11) Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS. Cellular response to peritonitis among peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1985; 6:420–4.
 - 12) Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Lopes S, Ribeiro G, Figueiredo P. Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:1010–6.
 - 13) Szyszkowitz A, Zurl C, Herzeg A, et al. Serum 1,3-Beta-D-Glucan Values During and After Laparoscopic and Open Intestinal Surgery. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:ofy296.
 - 14) Mohr JF, Sims C, Paetznick V, et al. Prospective survey of (1→3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol*. 2011;49:58-61.
 - 15) Kwan JR, Lim M, Ng F, Shelat V. Fungal Isolates in Peritoneal Fluid Culture Do Not Impact Peri-Operative Outcomes of Peptic Ulcer Perforation. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20:619-624.
 - 16) Li WS, Lee CH, Liu JW. Antifungal therapy did not improve outcomes including 30-day all-cause mortality in patients suffering community-acquired perforated peptic ulcer-associated peritonitis with Candida species isolated from their peritoneal fluid. *J*

- Microbiol Immunol Infect. 2017;50:370-6.
- 17) Horn CB, Coleoglou Centeno AA, et al. Pre-Operative Anti-Fungal Therapy Does Not Improve Outcomes in Perforated Peptic Ulcers. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19:587-592.
 - 18) Corrales I, Giménez E, Aguilar G, et al. Detection of fungal DNA in peritoneal fluids by a PCR DNA low-density microarray system and quantitation of serum (1-3)- β -D-glucan in the diagnosis of peritoneal candidiasis. *Med Mycol*. 2015 ;53:199-204.
 - 19) Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, et al; Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). β -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1100-9.
 - 20) Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med*. 2006;34:646-52.
 - 21) Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with Candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* :2002;137:1341–1346.
 - 22) de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PH. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection*. 2009;37:522-527.
 - 23) Hoerauf A, Hammer S, Müller-Myhsok B, Rupprecht H. Intra-abdominal Candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 1998;26:2010-5.
 - 24) Chang TI, Kim HW, Park JT, et al. Early catheter removal improves patient survival in peritoneal dialysis patients with fungal peritonitis: results of ninety-four episodes of fungal peritonitis at a single center. *Perit Dial Int*. 2011;31:60-6.

- 25) Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int.* 2016 ;36:481-508.
- 26) Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM, et al. Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. *Perit Dial Int.* 2019 Sep-Oct;39:414-36.
- 27) Wang AY, Yu AW, Li PK, et al. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis.* 2000,36,1183-92.
- 28) Lagunes L, Borgatta B, Martín-Gomez MT, et al; IAC Study Investigators. Predictors of choice of initial antifungal treatment in intraabdominal candidiasis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:719-24.
- 29) Lo WK, Chan CY, Cheng SW, Poon JF, Chan DT, Cheng IK. A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for *Candida* peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:549-52.
- 30) Restrepo C, Chacon J, Manjarres G. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients: successful prophylaxis with fluconazole, as demonstrated by prospective randomized control trial. *Perit Dial Int.* 2010;30:619-25.
- 31) Gadallah MF, Tamayo A, Sandborn M, Ramdeen G, Moles K. Role of intraperitoneal urokinase in acute peritonitis and prevention of catheter loss in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2000;16:233-6.
- 32) Levallois J, Nadeau-Fredette AC, Labbe AC, Laverdiere M, Ouimet D, Vallee M. Ten-year experience with fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients: antifungal susceptibility patterns in a North-American center. *Int J Infect Dis (IJID):*

2012;16:e41–3.

- 33) Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1066-7.
- 34) Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE; NORGAS Group and the Norwegian Yeast Study Group. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med.* 2002;30:541-7.
- 35) He YM, Lv XS, Ai ZL, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: A prospective clinical study. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2619-2621.
- 36) De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy *Clin Infect Dis.* 2003 ;37:208-13.

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

Summary

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

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

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

解説

尿からカンジダ属が検出された状態をカンジダ尿症と呼ぶ。カンジダ尿症の

リスクファクターは高齢、女性、糖尿病、尿路カテーテル留置、抗菌薬使用、直近の外科的処置などである¹⁻⁸⁾。特に長期留置カテーテル症例では比較的高率である。しかしカンジダ尿症の多くの場合は定着 (colonization) による無症候性カンジダ症がほとんどであり侵襲性カンジダ症は比較的少ない。

他の尿路感染症同様に尿検査は、感染と colonization の区別や感染部位の特定は出来ない^{9,10)}。従って主に腎盂腎炎の部位診断としては超音波またはCTが用いられ、腎構造異常、水腎症、膿瘍、気腫性腎盂腎炎、および真菌球の検出により診断する¹¹⁻¹⁴⁾。

カンジダ尿症の多くは colonization であるため、まずは尿路カテーテルなどを抜去するなどして誘因を除去し再検査を行う²⁾。再検査にてカンジダ属が検出された場合は、尿路感染症に起因する症状の有無や上述の画像診断等にて膿瘍や真菌球、泌尿器科的異常の有無を確認し、所見を認めた場合には侵襲性カンジダ症と診断する。従って尿からカンジダ属が検出されただけでは侵襲性カンジダ症との診断は出来ず、症状の有無や画像診断等の検査等により総合的に診断する必要がある。

無症候性カンジダ尿症の多くはカンジダ血症を引き起こさないことが知られている^{2,3,15-20)}。従ってほとんどの場合無症候性カンジダ尿症に対しては治療の必要は無い²¹⁾。しかしながら超低出生体重児では潜在的な尿路奇形を有する事が多く積極的な治療が推奨される^{22,23)}。好中球減少症患者においても積極的な治療が推奨されるが、無症候性カンジダ尿症を認めた患者の約25%がカンジダ血症に至らなかったという報告もある²⁴⁾。無症候性カンジダ尿症患者の尿路操作後にカンジダ血症の発生率が高いことが報告されており^{25, 26)}、尿路操作の周術期においては積極的な治療が推奨される。また抗菌薬不応性発熱例におけるカンジダ尿症は尿路感染としてではなくカンジダ属による colonization の1か所としてとら

え、他部位のカンジダ属colonizationや血清 β -D-グルカン値を参考にエンピリック治療をおこなう²⁷⁾。

症候性カンジダ尿症としては膀胱炎、腎盂腎炎がほとんどであるが、まれに重症腎感染症である気腫性腎盂腎炎^{13,14)}や前立腺、精巣上体、精巣に限局性感染症を引き起こすことがある²⁸⁻³¹⁾。基本的には他の尿路感染症と同様に上向性感染であるが、血液悪性腫瘍患者や好中球減少患者においては、カンジダ血症例における血行性の播種性腎病変を認めることがあり、通常は尿路系の所見や症状を認めない³²⁾。真菌球は膀胱にも認められるが主に腎盂に存在し、尿路通過障害をおこし感染を引き起こす³²⁾。真菌球はカンジダ属が原因となることが多いが、アスペルギルス属なども原因となる。真菌球は剥奪した尿管上皮細胞とカンジダから形成される。尿路系の構造的、機能的異常や糖尿病が真菌球の原因となり、前述の低出生体重児や臓器移植などの免疫能低下患者もリスクとなる。

前述のハイリスク症例における無症候性カンジダ尿症の除菌は感受性を示せばフルコナゾール (FLCZ) 全身投与を行う。通常の尿道留置カテーテルからのconventional amphotericin B (cAMPH)を用いた膀胱洗浄は多くの場合一時期な効果しか認めないため推奨しない³³⁾。

症候性カンジダ尿症の治療も基本的に抗真菌薬を用いるが、可能であれば異物である尿路カテーテルは抜去する。フルコナゾール (FLCZ) は活性体が尿中に多量に排泄されるため³³⁾、症候性カンジダ尿症の治療に最適である³⁴⁾。感受性の *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* などであれば FLCZ による 2 週間治療が推奨される。cAMPH はほとんどのカンジダ種に対して活性があり、かつ臨床分離株の MIC を超える尿中濃度に到達するため、低用量でもカンジダ尿症の治療に有効であることが示されている³⁵⁾。フルシトシン (5-FC) もまた尿中に活性体が排泄されるため多くのカンジダ種に対して良好な活性を示すが³³⁾、単

独使用は耐性化し易く推奨しない。Liposomal amphotericin B (L-AMB)は尿中移行が低率で使用すべきでない³⁶⁾。カンディン系薬は尿中移行が少なく³³⁾、有効性を示した報告がある一方無効であった報告も同様にあるため現時点では確実に有効性があるとはいえない³⁷⁻⁴⁰⁾。従って FLCZ 低感受性あるいは耐性のカンジダ属に対しては cAMPH 0.3-0.6 mg/kg (±5-FC) を代替薬として考慮する。近年 *C. auris* が尿より検出されたという症例報告がなされている。その多くは菌血症を伴っていることが多く予後不良のことが多い⁴¹⁾。cAMPH による膀胱内洗浄は一時的にカンジダ尿症を解消するが数週間以内で再発する⁴²⁻⁴⁴⁾ため FLCZ 耐性である *C. glabrata* や *C. krusei* などによる難治例で無い限り推奨され無い^{33,45,46)}。前立腺炎、精巣上体炎、および精巣炎の場合には抗真菌薬に加えドレナージや外科的切除も考慮する²¹⁾。真菌球は希に認められるが基本的に腎盂腎炎の治療に準じる²³⁾が、外科的または内視鏡的除去の併用も推奨される^{33,47,48)}。また腎瘻チューブからの希釈 cAMPH (滅菌水 200-500mL に 25-50mg)による局所洗浄 (III-A)も考慮する⁴⁹⁻⁵¹⁾。血行性の播種性腎病変では尿中移行性の低いカンディン系薬や L-AMB (±5-FC) も使用可能である³⁷⁾。

文献

- 1) Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev 23:253–73, 2010.
- 2) Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 30:14–8, 2000.
- 3) Chen SC, Tong ZS, Lee OC, et al. Clinician response to *Candida* organisms in the urine of patients attending hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 27:201–8, 2008.

- 4) Kobayashi CC, de Fernandes OF, et al. Candiduria in hospital patients: a study prospective. *Mycopathologia* 158:49–52, 2004.
- 5) Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, et al. *Candida* urinary tract infections — epidemiology. *Clin Infect Dis* 52(suppl 6):S433–6, 2011.
- 6) Fraisse T, Crouzet J, Lachaud L, et al. Candiduria in those over 85 years old: a retrospective study of 73 patients. *Intern Med* 50:1935–40, 2011.
- 7) Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Cent European J Urol* 68:96-101, 2015.
- 8) Peng D, Li X, Liu P, et al. Epidemiology of pathogens and antimicrobial resistance of catheter-associated urinary tract infections in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control* 46:e81-e90, 2018.
- 9) Sobel J. Controversies in the diagnosis of candiduria: what is the critical colony count? *Curr Treatment Options Infect Dis* 4:81–3, 2002.
- 10) Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, et al. *Candida* urinary tract infections —diagnosis. *Clin Infect Dis* 52(suppl 6):S452–6, 2011.
- 11) Sadegi BJ, Patel BK, Wilbur AC, et al. Primary renal candidiasis: importance of imaging and clinical history in diagnosis and management. *J Ultrasound Med* 28:507–14, 2009.
- 12) Erden A, Fitoz S, Karagulle T, et al. Radiological findings in the diagnosis of genitourinary candidiasis. *Pediatr Radiol* 30:875–7, 2000.
- 13) Krishnasamy PV, Liby C 3rd. Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida tropicalis*. *Am J Med* 123:e7–8, 2010.
- 14) Ideguchi S, Yamamoto K, Ikeda A, et al. A case of bilateral emphysematous pyelonephritis caused by *Candida albicans*. *J Infect Chemother* 25:302–6, 2019.

- 15) Simpson C, Blitz S, Shafran SD. The effect of current management on morbidity and mortality in hospitalised adults with funguria. *J Infect* 49:248–52, 2004.
- 16) Binelli CA, Moretti ML, Assis RS, et al. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. *Clin Microbiol Infect* 12:538–43, 2006.
- 17) Bournoux ME, Kac G, Aegerter P, et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 34:292–9, 2008.
- 18) Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 29:1069–76, 2003.
- 19) Paul N, Mathai E, Abraham OC, et al. Factors associated with candiduria and related mortality. *J Infect* 55:450–5, 2007.
- 20) Viale P. Candida colonization and candiduria in critically ill patients in the intensive care unit. *Drugs* 69(suppl 1):51–7, 2009.
- 21) Alfouzan WA, Dhar R. Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet? *J Mycol Med* 27(3):293-302, 2017.
- 22) Wynn JL, Tan S, Gantz MG, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis* 54:331–9, 2012.
- 23) Robinson JL, Davies HD, Barton M, et al. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care—a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis* 9:183, 2009.
- 24) Georgiadou SP, Tarrand J, Sipsas NV, et al. Candiduria in haematologic malignancy patients without a urinary catheter: nothing more than a frailty marker? *Mycoses* 56:311–4, 2013.

- 25) Ang BS, Telenti A, King B, et al. Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* 17:662–6, 1993.
- 26) Beck SM, Finley DS, Deane LA. Fungal urosepsis after ureteroscopy in cirrhotic patients: a word of caution. *Urology* 72:291–3, 2008.
- 27) Takesue Y, Kakehashi M, Ohge H, et al.: Combined assessment of beta-D-glucan and degree of candida colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. *World J Surg.* 2004;28:625-30
- 28) Erden A, Fitoz S, Karagulle T, et al. Radiological findings in the diagnosis of genitourinary candidiasis. *Pediatr Radiol* 30:875–7, 2000.
- 29) Wise GJ, Shteynshlyuger A. How to diagnose and treat fungal infections in chronic prostatitis. *Curr Urol Rep* 7:320–8, 2006.
- 30) Jenkin GA, Choo M, Hosking P, et al. Candidal epididymo-orchitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 26:942–5, 1998.
- 31) Wen SC, Juan YS, Wang CJ, et al. Emphysematous prostatic abscess: case series study and review. *Int J Infect Dis* 16:e344–9, 2012.
- 32) Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, et al. Candida urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis* 52(suppl 6):S437–51, 2011.
- 33) Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, et al. *Candida* urinary tract infections —treatment. *Clin Infect Dis* 52(suppl 6):S457–66, 2011.
- 34) Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, doubleblind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 30:19–24, 2000.
- 35) Fisher JF, Woeltje K, Espinel-Ingroff A, et al. Efficacy of a single intravenous dose of

- amphotericin B for *Candida* urinary tract infections: further favorable experience. *Clin Microbiol Infect* 9:1024–7, 2003.
- 36) Agustin J, Lacson S, Raffalli J, et al. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases. *Clin Infect Dis* 29:686–7, 1999.
- 37) Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, et al. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis* 44:e46–9, 2007.
- 38) Haruyama N, Masutani K, Tsuruya K, et al. *Candida glabrata* fungemia in a diabetic patient with neurogenic bladder: successful treatment with micafungin. *Clin Nephrol* 66:214–7, 2006.
- 39) Malani A. Failure of caspofungin for treatment of *Candida glabrata* candiduria. Case report and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract* 18:271–2, 2010.
- 40) Schelenz S, Ross CN. Limitations of caspofungin in the treatment of obstructive pyonephrosis due to *Candida glabrata* infection. *BMC Infect Dis* 6:126, 2006.
- 41) Griffith N, Danziger L. *Candida auris* Urinary Tract Infections and Possible Treatment. *Antibiotics (Basel)* 9:898, 2020.
- 42) Jacobs LG, Skidmore EA, Cardoso LA, et al. Bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 18:313–8, 1994.
- 43) Leu HS, Huang CT. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 20:1152–7, 1995.
- 44) Jacobs LG, Skidmore EA, Freeman K, et al. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 22:30–5, 1996.
- 45) Drew RH, Arthur RR, Perfect JR. Is it time to abandon the use of amphotericin B

- bladder irrigation? *Clin Infect Dis* 40:1465–70, 2005.
- 46) Tuon FF, Amato VS, Penteado Filho SR. Bladder irrigation with amphotericin B and fungal urinary tract infection—systematic review with meta-analysis. *Int J Infect Dis* 13:701–6, 2009.
- 47) Chitale SV, Shaida N, Burt G, et al. Endoscopic management of renal candidiasis. *J Endourol* 18:865–6, 2004.
- 48) Davis NF, Smyth LG, Mulcahy E, et al. Ureteric obstruction due to fungus-ball in a chronically immunosuppressed patient. *Can Urol Assoc J* 7: E355–8, 2013.
- 49) Shih MC, Leung DA, Roth JA, et al. Percutaneous extraction of bilateral renal mycetomas in premature infant using mechanical thrombectomy device. *Urology* 65:1226, 2005.
- 50) Babu R, Hutton KA. Renal fungal balls and pelvi-ureteric junction obstruction in a very low birth weight infant: treatment with streptokinase. *Pediatr Surg Int* 20:804–5, 2004.
- 51) Chung BH, Chang SY, Kim SI, et al. Successfully treated renal fungal ball with continuous irrigation of fluconazole. *J Urol* 166:1835–6, 2001.

VIII. 非好中球減少患者に対する抗真菌薬予防投与

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

Summary

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

解説

侵襲性カンジダ症の危険グループに対して、その発症前に抗真菌薬を予防投与することにより重症患者コホート全体としての生命予後を改善する考えがある。予防投与に関しては複数のランダム化比較試験及び観察研究が存在し、体系的レビュー/メタ解析が既に行われている。2017年にコクランの体系的レビュー/メタ解析が報告されており¹⁾、現時点で最も信頼の置けるエビデンスであると評価される。この解析では、22のRCT、2761患者を対象として、非好中球減少の重症患者に対する抗真菌薬予防投与の効果が検討された。

10 研究でフルコナゾールによる予防投与が、3 研究でケトコナゾールが、3 研究でキャンディン系抗真菌薬が用いられた。19 研究を対象とした生命予後比較で、特別な標的を設けない予防投与による生命予後改善のリスク比は (RR 0.93, 95% CI 0.79–1.09, P = 0.36、エビデンスの質=中等度) であった。これは、予防投与に用いられた薬剤に関係しなかった。ただし、17 研究の解析で予防投与により侵襲性カンジダ症の発生そのものは低下した(RR 0.57,95% CI 0.39–0.83, P = 0.0001、エビデンスの質=低い)。有害事象の発生は不変であった (RR 0.89, 95%CI=0.62 -1.27、エビデンスの質=低い)。まとめると、侵襲性カンジダ症の発生という中等度の重要性を示す中間的転帰は改善したものの、最も重要度の高い転帰である患者死亡転帰には効果が認められなかったことから、非好中球減少 ICU 患者における予防投与は推奨されない。

この結果に関連して注意すべき点として、侵襲性カンジダ症の発生率は高くないことがあげられる。疫学的に非好中球減少の ICU 患者における侵襲性カンジダ症の発生は 1000 入院あたり 3 件程度であり²⁾、あまりに広すぎる適応での普遍的な抗真菌薬使用は過剰使用となり、コスト増大や耐性菌選択の危険性がある。還元すれば、特に侵襲性カンジダ症の発生リスクの高い患者群を抽出して、予防投与を行う戦略が考え得る。

しかし、リスクに基づいて予防的投与を行う患者群を選択する戦略でも、生命予後を改善する可能性は乏しいことが示されている。Harriossnは、ICUに入室する重症患者に入室時、24時間後、3日目の時点で危険因子に基づく深在性カンジダ症高リスク群を抽出し、選択的にフルコナゾールの予防投与を行うことをシミュレーションしたが、質調整生存年(quality-adjusted life-years)の改善効果は明確ではないとされた²⁾。実際に予防効果を比較した前後比較研究でも³⁾、カンジダ

血症の発生率は低下するものの生命予後は改善しなかった。危険因子群（＝予防投与の恩恵を受ける患者群）の抽出方法含め、今後検討の余地がある。

文献

- 1) Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non- neutropenic critically ill patients (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Libr.* 2017;(1).
- 2) Harrison D, Muskett H, Harvey S, et al. Development and validation of a risk model for identification of non-neutropenic, critically-ill, adult patients at high risk of invasive *Candida* infection. *Health Technol Assess (Rockv).* 2013;17(3):1–30.
- 3) Faiz S, Neale B, Rios E, et al. Risk-based fluconazole prophylaxis of *Candida* bloodstream infection in a medical intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(6):689–92.

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

サマリー

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

表 移植臓器ごとのカンジダ症のリスク因子と予防投与

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

Limitation

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

解説

1. 固形臓器移植時のカンジダに対する予防投薬の考え方

侵襲性カンジダ症は、固形臓器移植において最も合併率の高い真菌感染症である。抗真菌薬の予防投与は、移植患者全例を対象とする方法（universal

prophylaxis) と、ハイリスク患者に対象を限定する方法 (targeted prophylaxis) がある。しかしながら、予防投薬の対象や薬剤の投与計画に関して定まった見解はなく、国ごとあるいは移植センターごとに異なったレジメンが採用されている。また、臓器移植の種類や患者の基礎疾患によって感染リスクが異なるため、個々に予防投与の必要性を判断する必要がある。

表に、米国感染症学会ならびに米国移植学会が提唱する臓器ごとの侵襲性カンジダ症のリスク因子と予防投薬のレジメン案、ならびに投与期間を示した。侵襲性カンジダ症のリスクが高い固形臓器移植としては、肝臓、膵臓、小腸が知られており、その他の固形臓器ではリスクが比較的低い。全例で予防投薬が推奨されている小腸移植を除いては、基本的には感染高リスク症例のみが投薬の対象となる。

a. 肝移植

肝移植では、侵襲性カンジダ症のリスクが高い症例に対して予防投与が推奨されている¹⁻⁴⁾。リスク因子としては、表にあげられる項目が知られているが、報告によって若干の差異がある。また、予防投薬の期間も5日間から10週間と幅があり、米国移植学会では2~4週間が妥当ではないかとの見解を出している⁴⁾。

抗真菌薬の選択については、いくつかの前向き RCT でフルコナゾール 100 mg ~400mg/日投与により、真菌感染症の予防効果が得られたとされている⁵⁻⁷⁾。また、「高リスク患者におけるアゾール系薬の予防投与」ならびに「低リスク患者においては予防抗真菌薬を使用しない」という選択の有用性も示されている⁸⁻¹⁰⁾。メタアナリシスでは、フルコナゾール、アムフォテリシン B、キャンディン系薬の予防投与はいずれも術後真菌感染症を有意に減少させるとの結果が報告されている¹¹⁾。米国移植学会のガイドラインでは、フルコナゾールは、有効性があること、安価であること、経口投与可能であることより、高リスク患者における予防投与としてはのぞましい選択としている。また、キャンディン系薬やアムフォテリシン B 脂質製剤も同様に高リスク患者の予防投薬として用いることができるとされている。一方で、ナイスタチン、クロトリマゾール、アムフォテリシン

B の経口・経腸投与による消化管除菌は、有用性が不定であり推奨されない⁴⁾。

b. 小腸移植

小腸移植における予防抗真菌薬に対する臨床試験はないが、術後に侵襲性カンジダ症の合併率が高いため全例に対して予防投薬が行われる。フルコナゾールが用いられることが多く、創部の治癒が確認できたとしても最低でも 4 週間は継続が必要とされている。消化管除菌の有用性は確認されていない^{1,2,4)}。

c. 膵・腎移植

膵臓移植では、腸管ドレナージ、血栓症、再灌流後膵炎がカンジダ症のリスクであるとされている。これらのリスク因子がある場合には、予防投薬が推奨されている^{1,2,4)}。一方で、腎移植におけるカンジダ症の感染リスクは低いため予防投与は推奨されない^{1,2,4)}。

d. 心臓・肺移植

侵襲性カンジダ症のリスク因子は、移植後 30 日以内、広域抗菌薬の使用、中心静脈カテーテルの留置、腎代替療法とされている。しかしながら、移植センターによってレジメンや投与期間はさまざまである。ルーティンの予防投薬は推奨されない^{1,2,4)}。

文献

- 1) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 15;62:e1-50.
- 2) Giannella M, Husain S, Saliba F, Viale P. Use of echinocandin prophylaxis in solid organ transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 73(suppl_1):i51-i59.
- 3) Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, et al; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:27-48.
- 4) Aslam S, Rotstein C. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Trans.* 2019; 33:e13623

- 5) Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of *Candida* infection following liver transplantation. *J Infect Dis.* 1996; 174(3): 583-588.
- 6) Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GL, McDougal J, David CW. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation.* 2003; 76(6): 977-983.
- 7) Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 131(10): 729-737.
- 8) Lavezzo B, Stratta C, Ballaris MA, et al. Invasive *Candida* infections in low risk liver transplant patients given no antifungal prophylaxis in the post-operative period. *Transplant Proc.* 2014; 46(7): 2312-2313.
- 9) Saliba F, Delvart V, Ichaï P, et al. Outcomes associated with amphotericin B lipid complex (ABLCL) prophylaxis in high-risk liver transplant patients. *Med Mycol.* 2013; 51(2): 155-163.
- 10) Pappas PG, Andes D, Schuster M, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. *Am J Transplant.* 2006; 6(2): 386-391.
- 11) Evans JD, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Transplant.* 2014; 14(12): 2765-2776.

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

PICO

P:原発性免疫不全症における侵襲性カンジダ症

I:抗真菌薬の予防投与有

C:抗真菌薬の予防投与無

O:臨床効果、予後、副作用

サマリー

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

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

Limitation

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

解説

原発性免疫不全症は 2019 年度の IUIS 分類では 300 以上の遺伝子異常症が登録され、10 種類に分類されている¹⁾。複合免疫不全症、複合免疫不全を伴う特徴的な症候群、抗体産生不全症、免疫調節障害、食細胞数・機能の先天障害、自然免疫異常、自己炎症性疾患、補体欠損症、骨髄不全症、原発性免疫異常症の表現系をとる疾患の 10 種類である。そのうち、真菌に関しては複合免疫不全症、抗体産生不全症、食細胞・機能の先天障害、自然免疫異常の疾患群の一部で易感染性を伴うとされるが、その分類の中でも易感染性の有無、強弱が分かる。主に T 細胞系の異常や、食細胞系の異常により疾患感受性が上昇する。抗体産生不全症に関しても、基本的に B 細胞の異常だけであれば侵襲性感染症を起こすことは少ないが、T 細胞系の異常を伴うものは易感受性を示し、基本的には B 細胞の異常と言われている X 連鎖無ガンマグロブリン症においても稀に真菌感染が報告される^{2,3)}。

主にカンジダ感染が問題となる原発性免疫不全症としては、慢性皮膚粘膜カンジダ症を引き起こす、IL-17 サイトカインの障害、シグナル伝達の障害や Th17 細胞の分化増殖

障害が知られている。いずれも表在粘膜でのカンジダとの局所免疫に働く因子である⁴⁾。また、中枢神経カンジダなどカンジダによる深在性真菌症は特に CARD9 異常症で知られている⁵⁾。CARD9 は表在性真菌感染においてはカンジダからの抗原提示に関わる分子で、この異常により Th17 細胞の分化障害が起こり、易感染性を引き起こす。また、全身性真菌感染においては、非オプソニン化したカンジダの殺菌に関わる経路に働くアダプター因子であり、CARD9 異常症ではこの経路による殺菌が障害されるため、易感染性を示す⁶⁾。その他、真菌への易感受性を示す原発性免疫不全症で疫学上多くみられる疾患は、X 連鎖重症複合型免疫不全症をはじめとした複合型免疫不全症や高 IgE 症候群、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、高 IgM 症候群などである。

原発性免疫不全症はまだ根治療法が確立していない疾患が多く、生命予後に侵襲性真菌感染症が大きく関わってくる。また重症複合型免疫不全症や Wiskott-Aldrich 症候群など根治療法として造血細胞移植が行われている疾患に関しても、移植前の侵襲性真菌感染症はその予後に大きく関わってくる。その為、抗真菌薬の予防的投与が多くの場合経験的に推奨されており²⁾、慢性肉芽腫症などで観察研究が少数あるのみで、RCT は存在しない。

慢性肉芽腫症における予防内服である程度確立されているのはイトラコナゾール⁷⁾で、フランスのコホートでは予防内服により侵襲性真菌感染症の年間発症率が半分以下になることが知られており(0.027 vs 0.053 発症/patient-years; $P < 0.01$)⁸⁾、米国国立衛生研究所のコホートでは主に 70%の患者でイトラコナゾールによる予防内服が行われている⁹⁾。ボリコナゾールや posaconazole に関してはまだデータが足りていない¹⁰⁾。

慢性皮膚粘膜カンジダ症に関しては、基本的にカンジダ以外の感染症は稀である。機能獲得型 STAT1 変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症のサーベイランスでは主にフルコナゾールによる治療及び予防内服が行われている実態がある¹¹⁾。

慢性皮膚粘膜カンジダ症以外のカンジダに感受性を持つ疾患では、アスペルギルス属や他の真菌に関しても易感受性を示すことが多く、双方に対してイトラコナゾールやボリコナゾールによる予防内服が行われているのが現状である。

文献

- 1) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40:24-64.
- 2) McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):61.
- 3) Nishi K, Kawai T, Kubota M, Ishiguro A, Onodera M. X-linked agammaglobulinemia complicated with pulmonary aspergillosis. *Pediatr Int*. 2018;60:90-2.
- 4) Peck A, Mellins ED. Precarious balance: Th17 cells in host defense. *Infect Immun*. 2010 Jan;78(1):32-8.
- 5) Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1727-35.
- 6) Gazendam RP, van Hamme JL, Tool AT, et al. Two independent killing mechanisms of *Candida albicans* by human neutrophils: evidence from innate immunity defects. *Blood*. 2014;124:590-7.
- 7) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2416-22.
- 8) Beauté J, Obenga G, Le Mignot L, et al; French PID Study Group CEREDIH. Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jan;30(1):57-62

- 9) Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 15;60(8):1176-83.
- 10) Slack MA, Thomsen IP. Prevention of Infectious Complications in Patients With Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(suppl_1):S25-S30.
- 11) Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al; International STAT1 Gain-of-Function Study Group. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127:3154-64.

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

サマリー

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

耐性化の増加は認められていない。

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

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

解説

新生児領域における侵襲性カンジダ症の危険因子は、より短い在胎週数（超早産児）、極低出生体重児、経膈分娩による出生、人工呼吸器、中心静脈カテーテル留置、壊死性腸炎や消化管穿孔、経腸栄養の遅れ、長期の高カロリー輸液、長期の抗菌薬使用（特に広域セフェム系）、H₂ブロッカー・プロトンポンプ阻害薬やステロイド薬の使用、監視培養における複数箇所からのカンジダの検出やカンジダ様皮膚炎の存在とされている¹⁻³⁾。そのためこれらの危険因子を複数有する出生体重1,500g未満の極低出生体重児を対象とした抗真菌薬による予防投与が、2000年代になって欧米を中心に比較的多く検証されている。

1. 抗真菌薬による予防的全身投与の科学的根拠

極低出生体重児あるいは出生体重1,000g未満の超低出生体重児を対象に抗真菌薬の予防的全身投与による有効性と安全性が、比較的多くのランダム化比較試験（RCT）に基づくメタ解析・システマティックレビューにて検証されていた。2015年のコクランシステマティックレビュー⁴⁾以降にRCTの報告がなく、また、わが国でのRCTは行われていない。したがって、新たなメタ解析は必要ないと判断された。

a. 侵襲性カンジダ（真菌）症発生率

北米・欧州・韓国・インドからの10のランダム化比較試験（9試験がフルコ

ナゾール、1 試験がアムホテリシン B リポソーム製剤 L-AmB) に基づくメタ解析⁴⁾によると、抗真菌薬の予防的全身投与により侵襲性カンジダ (真菌) 症は有意に減少した (RR 0.43, 95% CI 0.31–0.59)。とくに超低出生体重児や出生体重 750 g 未満の児を対象としたサブグループの解析では、抗真菌薬予防投与は侵襲性真菌感染発症に対するより有効な効果を示している (RR 0.30, 95% CI 0.14–0.63)。

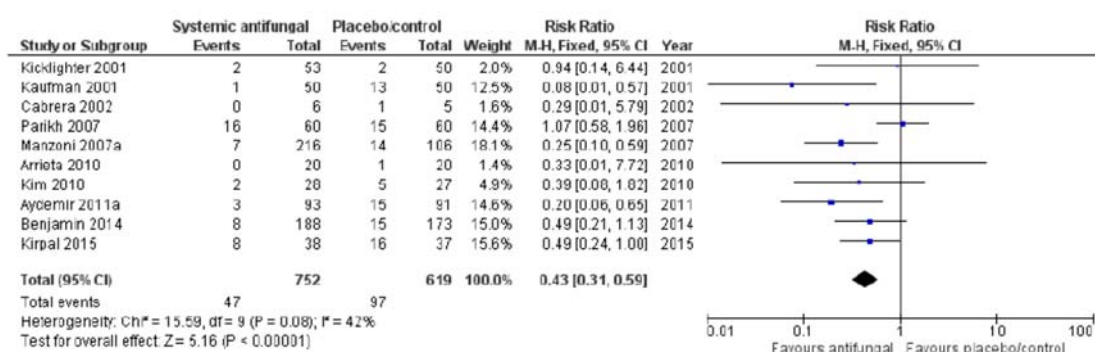


図 1. 抗真菌薬全身予防投与 vs. プラセボ/予防投与なし:侵襲性カンジダ (真菌) 症発生率⁴⁾

米国のみでの四つのランダム化比較試験に基づくメタ解析⁵⁾においても、フルコナゾールの予防的全身投与により侵襲性カンジダ症は有意に減少した (RR 0.20, 95% CI 0.08–0.51)。

b. 死亡率・合併症率・長期予後

超低出生体重児を対象としたフルコナゾールの全身予防投与の前後で有意にカンジダによる死亡率が減少した一つの報告⁸⁾があり、メタ解析ではわずかに有意差に届かないものの死亡に関してもリスク低減傾向が示された (RR 0.79, 95% CI 0.61–1.02)。

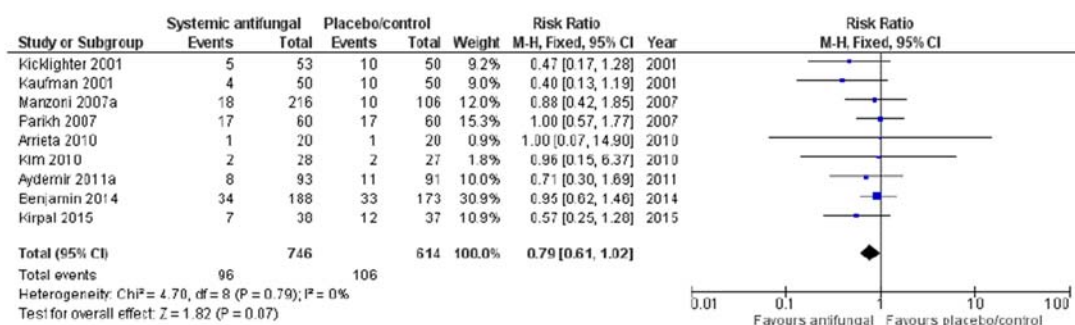


図 2. 抗真菌薬全身予防投与 vs. プラセボ/予防投与なし：退院前死亡率⁴⁾

壊死性腸炎、特発性消化管穿孔、脳室内出血、未熟児網膜症、慢性肺疾患などの合併率と入院期間においても抗真菌薬投与による相違はみられなかった^{4,5)}。

長期予後が検証された二つのランダム化試験^{9,10)}において神経学的予後に差異は認められなかった。

c. 有害事象・耐性化

フルコナゾールにみられる胆汁うっ滞や肝機能障害をはじめとした有害事象や検査値異常に差異はみられなかった^{4,5)}。また、研究期間中におけるカンジダ属の薬剤耐性化についても報告されていない。

d. 予防的全身投与方法

根拠となる多くの研究において、フルコナゾールを生後 6 週間または人工呼吸器や中心静脈カテーテル留置などの集中治療が終了するまで予防投与する方法が採用されていた。具体的には早産児におけるフルコナゾールの薬物動態から設定された 3 または 6 mg/kg/回を生後 2 週まで 72 時間毎に、生後 3～4 週は 48 時間毎に、生後 5～6 週間は 24 時間毎に静注もしくは経口投与がされていた。

他に全身的な予防投与に用いる薬剤としてアムホテリシン B リポソーム製剤 L-AmB 5 mg/kg/回を週 1 回投与するランダム化試験¹¹⁾では、侵襲性カンジダ症を減らす効果はみとめられなかった。わが国ではフルコナゾール耐性菌を考慮

してミカファンギンを予防投与薬剤として選択する施設は比較的多いが^{12, 17)}、RCTによる有効性や安全性は検証されてはいない。しかし、超低出生体重児において真菌感染を合併しなかった割合が、フルコナゾールを予防投与した期間の18例中7例(38%)からミカファンギンを予防投与した期間の21例中15例(71%)に減少したと報告された¹³⁾。2014年からの2年間における我が国でのアンケート調査によると、回答が得られた128施設中55施設(43%)において新生児に対する抗真菌薬の予防投与が行われていた。フルコナゾールもしくはフォスフルコナゾールを用いた施設が35と最多で、次いでミカファンギンが16であった¹⁷⁾。

フルコナゾールの1回投与量は3、4、6 mg/kg/回と研究間で異なるが、その有効性において投与量による差異はみられていない^{7, 14)}。投与量に差異がなければ、安全性を考慮すると3 mg/kgが予防投与に用いる投与量として選択される。投与スケジュールについては、従来の薬物動態に応じた投与間隔から週2回投与に変更しても超低出生体重児の侵襲性カンジダ症の発生率に変化はなく、むしろ胆汁うっ滞が少ない傾向にあったとする報告がある^{15, 16)}。フルコナゾール6 mg/kg/回を週2回で6週間投与する方法を採用した比較的新しいランダム化比較試験¹⁰⁾でも、侵襲性カンジダ症の減少が証明されている。一方、投与期間に着目したメタ解析⁷⁾によると、28日(4週間)と42日(6週間)の予防投与による侵襲性カンジダ(真菌)症のRRは0.80(95% CI 0.48-1.35, p=0.4048)と0.30(95% CI 0.15-0.58, p=0.0004)で、より短い予防投与期間では有効性を認めなかった。4週では有効性が得られなかった理由について、長い入院期間の中でカンジダ保菌時期から発症する時期が4週以降もあり得ることが挙げられていた。

2. 非吸収性抗真菌薬による予防投与

抗真菌薬の全身投与による有害性に配慮して、非吸収性抗真菌薬の経口的予防投与も試験されている。四つのランダム化比較試験（3 試験がナイスタチン、1 試験がミコナゾール）に基づくメタ解析¹⁸⁾によると、抗真菌薬の予防的経口投与により侵襲性カンジダ（真菌）症は有意に減少した（RR 0.20, 95% CI [0.14, 0.27]、リスク差-0.18, 95% CI[-0.21, -0.15]）。この効果はナイスタチンを用いた試験の結果に依存しており、ミコナゾールによる侵襲性カンジダ（真菌）症への効果は認められなかった。一方、死亡や合併症への影響は認められなかった。

侵襲性カンジダ（真菌）症に対する抗真菌薬の経口投与と全身投与による予防投与を比較した試験のメタ解析では、RR 1.89（95% CI 0.66-5.36）にて統計学的な差異はみられなかった¹⁸⁾。わが国では新生児に対するナイスタチンの使用実績はなく、ミコナゾールの有効性や安全性について検討されていない現状がある。

文献

- 1) Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, et al.: Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*. 2010; 126: e865-873.
- 2) Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al.: Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006; 117: 84-92.
- 3) Manzoni P, Farina D, Leonessa M, et al.: Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics*. 2006; 118: 2359-2364.

- 4) Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 10: CD003850.
- 5) Ericson JE, Kaufman DA, Kicklighter SD, et al.: Fluconazole Prophylaxis for the Prevention of Candidiasis in Premature Infants: A Meta-analysis Using Patient-level Data. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 604-10.
- 6) Rios JFDS, Camargos PAM, Corrêa LP, Romanelli RMC. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21: 333-338.
- 7) Datian Che, Hua Zhou, Te Li, Bin Wu. Duration and intensity of fluconazole for prophylaxis in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 312.
- 8) Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics.* 2008; 121: 703-10.
- 9) Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB, et al.: Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *J Pediatr.* 2011; 158: 759-765.e1.
- 10) Benjamin DK Jr, Hudak ML, Duara S, et al.; Fluconazole Prophylaxis Study Team. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311: 1742-9.
- 11) Arrieta AC, Shea K, Dhar V, et al. Once-weekly liposomal amphotericin B as *Candida* prophylaxis in very low birth weight premature infants: a prospective, randomized, open-label, placebo-controlled pilot study. *Clin Ther.* 2010; 32: 265-71.

- 12) Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al.: Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 840-2.
- 13) Maede Y, Ibara S, Nagasaki H, et al.: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against fungal infections in premature infants. *Pediatr Int.* 2013; 55: 727-30.
- 14) Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Tavares da Silva Penteado S, de Araújo Motta F, Pontarolo R. Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2017; 185: 129-135.e6.
- 15) Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr.* 2005; 147: 172-9.
- 16) Bhat V, Fojas M, Saslow JG, et al.: Twice-weekly fluconazole prophylaxis in premature infants: association with cholestasis. *Pediatr Int.* 2011; 53: 475-9.
- 17) Ishiwada N, Kitajima H, Morioka I, et al.: Nationwide survey of neonatal invasive fungal infection in Japan. *Med Mycol.* 2018; 56: 679-686.
- 18) Austin N, Cleminson J, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 24;(10):CD003478.

IX. 抗真菌薬

1. キャンディン系薬

1. 概略

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

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

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

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

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

2. 各アゾール系薬の特徴

a. MCFG

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

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

b. CPFPG

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

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

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

3. よい適応となる感染症、他剤との差別化・使い分け

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

4. 重要な副作用や禁忌

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

な肝機能検査が求められている。

文献

- 1) Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 283-289.
- 2) Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 396-399.
- 3) Katsuragi S, Sata M, Kobayashi Y, Miyoshi T, Yamashita Y, Neki R, Horiuchi C, Yamanaka K, Kamiya C, Iwanaga N, Tanaka H, Ikeda T, Yoshimatsu J. Antifungal susceptibility of *Candida* isolates at one institution. *Med Mycol J.* 2014; 55: E1-7.
- 4) Sakagami T, Kawano T, Yamashita K, Yamada E, Fujino N, Kaeriyama M, Fukuda Y, Nomura N, Mitsuyama J, Suematsu H, Watanabe H, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Antifungal susceptibility trend and analysis of resistance mechanism for *Candida* species isolated from bloodstream at a Japanese university hospital. *J Infect Chemother.* 2019; 25: 34-40.
- 5) Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017; 45: 737-779.
- 6) Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of

- candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 883-893.
- 7) Andes D, Marchillo K, Lowther J, Bryskier A, Stamstad T, Conklin R. In vivo pharmacodynamics of HMR 3270, a glucan synthase inhibitor, in a murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 1187-1192.
 - 8) Louie A, Deziel M, Liu W, Drusano MF, Gumbo T, Drusano GL. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of systemic candidiasis: importance of persistence of caspofungin in tissues to understanding drug activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 5058-5068.
 - 9) Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Bohrmuller J, Marchillo K, Lepak A. In vivo comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 2497-2506.
 - 10) Andes D, Ambrose PG, Hammel JP, Van Wart SA, Iyer V, Reynolds DK, Buell DN, Kovanda LL, Bhavnani SM. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 2113-2121.
 - 11) Pea F. From bench to bedside: Perspectives on the utility of pharmacokinetics/pharmacodynamics in predicting the efficacy of antifungals in invasive candidiasis. *Mycoses*. 2020; 63: 854-858.
 - 12) Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 1773-1780.
 - 13) Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *Eur J*

Med Res. 2011; 16: 159-166.

- 14) Mistry GC, Migoya E, Deutsch PJ, Winchell G, Hesney M, Li S, Bi S, Dilzer S, Lasseter KC, Stone JA. Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47: 951-961.
- 15) Tashiro S, Osa S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, Taguchi K, Mayumi T, Miyazaki Y, Takesue Y, Matsumoto K. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother.* 2020; 26: 1164-1176.
- 16) Andes D. Optimizing antifungal choice and administration. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29 Suppl 4: 13-18.
- 17) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Nakamura S, Yamagoe S, Ohno H, Miyazaki Y, Abe M, Yuasa M, Kaji D, Kageyama K, Nishida A, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto G, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Clinical and Microbiological Characteristics of Breakthrough Candidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Japanese Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e01791-16.
- 18) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Nakamura S, Nagi M, Yamagoe S, Miyazaki Y, Ogura S, Mitsuki T, Yuasa M, Kaji D, Kageyama K, Nishida A, Taya Y, Shimazu H, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto G, Asano-Mori Y, Uchida N, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Micafungin Breakthrough Fungemia in Patients with Hematological Disorders. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e02183-17.
- 19) Osa S, Tashiro S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, Taguchi K, Mayumi T, Miyazaki Y, Takesue Y, Matsumoto K. Azoles versus conventional amphotericin B

for the treatment of candidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother.* 2020; 26: 1232-1236.

2. アゾール系薬

1. 概略

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

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

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

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

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

2. 各アゾール系薬の特徴

a. FLCZ および F-FLCZ

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

b. ITCZ

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

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

c. VRCZ

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

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

d. PSCZ

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

e. MCZ

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

3. よい適応となる感染症、他剤との差別化・使い分け

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

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

4. 重要な副作用や禁忌

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

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

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

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

文献

- 1) Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al: Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 356:2472-2482,2007.
- 2) Kullberg BJ, 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* 366:1435-1442,2005.
- 3) Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al: Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 36:1122-1131, 2003.
- 4) Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH.: Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22:651-655, 2003.
- 5) Apisarnthanarak A, Yatraserit A, Mundy L M: Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:722-727,2010.
- 6) Hamada Y, Ueda T, Miyazaki Y, et al: Effects of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: A multicentre study conducted in Japan. *Mycoses* 63:779-786,2020.
- 7) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(10):1143-1238,2009.
- 8) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 52(4):e56-93,2011.

- 9) Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al: Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 24 Suppl 1:e1-38,2018.
- 10) Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M: Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother* 18:501-507,2012.

3. アムホテリシン B リポソーム製剤

1. 概略

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

2. 適応

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

3. PK/PD, 投与設計

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

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

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

4. 副作用と投与時の注意点

4-a 腎機能障害

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

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

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

4-b 電解質異常

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

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

4-c 投与時関連反応

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

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

4-d 調製および投与に際しての注意点

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

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

文献

- 1) Bekersky, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. 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) Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus

- liposomal amphotericin B: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015
- 3) Stone NR, Bicanic T, Salim R, Hope W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome()): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. *Drugs.* 2016; 76: 485-500.
 - 4) Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16: 445-52.
 - 5) Kuhn DM, George T, Chandra J, et al: Antifungal susceptibility of Candida biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 1773-1780.
 - 6) Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1739-46.
 - 7) Andes D. In vivo pharmacodynamics of antifungal drugs in treatment of candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1179-1186.
 - 8) Bekersky, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 828-833.
 - 9) Matsui S, Imai S, Yabuki M, et al: Pharmacokinetics characterization of liposomal amphotericin B: Investigation of clearance process and drug interaction potential. *Arzneimittelforschung* 2009; 59: 461-470.
 - 10) Bellmann R, Egger P, Gritsch W, et al. Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.*

2003; 51: 671-681.

- 11) Heinemann V, Bosse D, Jehn U, et al. Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B (Ambisome) in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 1275-1280.
- 12) Obata Y, Takazono T, Tashiro M, et al. The clinical usage of liposomal amphotericin B in patients receiving renal replacement therapy in Japan: a nationwide observational study. *Clin Exp Nephrol.* 2020 Nov 11. doi: 10.1007/s10157-020-01989- (HD, CHDF での L-AMB について)
- 13) Sunakawa K, Tsukimoto I, Tsunematsu Y, et al. Evaluation of the safety and efficacy of liposomal amphotericin B (L-AMB) in children. *J Infect Chemother.* 2012; 18: 456-65.
- 14) Walsh T J, Finberg R W, Arndt, et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771.
- 15) Takazono T, Tashiro M, Ota Y, et al. Factor analysis of acute kidney injury in patients administered liposomal amphotericin B in a real-world clinical setting in Japan. *Sci Rep.* 2020; 10: 15033.(L-AMB 多施設研究)
- 16) Yoshida M, Tamura K, Masaoka T, Nakajo E. A real-world prospective observational study on the efficacy and safety of liposomal amphotericin B in 426 patients with persistent neutropenia and fever. *J Infect Chemother.* 2020 Oct 24: S1341-321X(20)30364-0 (JIC オープンラベル)
- 17) Yamazaki H, Kondo T, Aoki K, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Occurrence and improvement of renal dysfunction and serum potassium abnormality during administration of liposomal amphotericin B in patients with hematological disorders: a retrospective analysis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 90: 123–131. (L-AMB

の投与量と腎障害の差がない)

- 18) Luber AD, Maa L, Lam M, Guglielmo BJ. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 267-271. (AMPH-B 用量依存腎障害)
- 19) 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: 1289-1297. (L-AMB 用量依存腎障害)
- 20) Yalamanchili HB, Calp-Inal S, Zhou XJ, Choudhury D. Hypokalemic nephropathy. *Kidney Int. Rep.* 2018; 3: 1482–1488. (低 K は腎障害のリスク)
- 21) Eiseki Usami, Michio Kimura, Tetsufumi Kanematsu, et al: Evaluation of hypokalemia and potassium supplementation during administration of liposomal amphotericin B. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2014; 7: 941-946. (K, Mg)
- 22) Wade RL, Chaudhari P, Natoli JL, et al. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 76: 361-367. (K, Mg)
- 23) Roden MM, Nelson LD, Knudsen TA, et al. Triad of acute infusion-related reactions associated with liposomal amphotericin B: analysis of clinical and epidemiological characteristics. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1213-1220. (投与時反応)
- 24) Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, Deisseroth AB. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Engl J Med.* 1981; 304: 1185-1189.
- 25) 大坂顯通, 大戸 斉, 菊田 敦 他. 安全な顆粒球輸血を目指したガイドライン案の作成. *日本輸血会誌*, 2003; 50: 739-45.

4. フルシトシン

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

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

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

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

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

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

文献

- 1) Sugar AM, Saunders C, Diamond RD: Successful treatment of Candida osteomyelitis with fluconazole. A noncomparative study of two patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990, 13:517-20.
- 2) Vu K, Thompson GR 3rd, Roe CC, et al: Flucytosine resistance in *Cryptococcus gattii* is indirectly mediated by the FCY2-FCY1-FUR1 pathway. *Med Mycol* 2018, 56:857-67.
- 3) Francis P, Walsh TJ: Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1992, 15:1003-18.