

発熱を主訴に緊急入院となった短腸症候群の 70 歳代女性

京都大学医学部附属病院感染制御部

子安 聡子 高倉 俊二 一山 智

症例：70 歳代女性

主訴：発熱

現病歴：17 年前、卵巣悪性腫瘍にて単純子宮全摘，両付属器切除術を施行され，腹腔内抗癌剤投与の加療を受けた。その後癒着性イレウスとなり，腸切除，癒着解除，胆管十二指腸吻合術などの腹腔内手術を多数回施行された。8 年前より中心静脈 (CV) ポートを留置され，在宅中心静脈栄養 (TPN；Total Parenteral Nutrition) が開始された。2 年前に MRCNS 菌血症のため CV ポート入替と抗菌薬治療歴を受けた。

既往歴：とくになし

家族歴：母 心疾患，父 悪性腫瘍

生活歴：元会社員。飲酒なし，喫煙なし，アレルギーなし。

入院時身体所見：

身長 150cm，体重 44.0kg。意識清明，体温 38.4℃，心拍数 88bpm (整)，血圧 116/70mmHg，呼吸回数 20 回/分，SpO₂ 97% (室内気)。聴診上，肺音は清。腹部に多数の手術癒着を認めるものの圧痛や反跳痛は認めず。その他，特記所見なし。

一般検査所見：

採血結果を Table 1 に示す。Hb 8.7g/dL と貧血を認めるが，平時より貧血を認めており悪化を認めなかった。また，CRP の軽度上昇 (5.4mg/dL) を認めた。尿テストテープでは異常を認めなかった。胸部 X 線上，肺野に肺炎を疑う所見を認めなかった。

入院後の経過：

CV ポート留置，TPN 中の患者における発熱であり，CV ポート感染症の既往もあることより，カテーテル (CV ポート) 関連血流感染を第一に疑った。その他，多数の腹部手術歴があり，腹膜炎や腹腔内膿瘍といった腹腔内感染や胆管炎も鑑別診断として考えられた。

このため，腹部 CT，血液培養 2 セットを採取し，CV ポート抜去，バンコマイシン (VCM) 1g 1 日 2 回投与の方針とした。しかし，発熱以外の全身状態が良好なことより，主治医と本人の希望で CV ポート抜去は施行しなかった。腹部単純 CT では胆管十二指腸吻合後の pneumobilia を認めるのみで，腹膜炎や膿瘍形成の所見は認めなかった。

Table 1 入院時検査所見

WBC	4300 / μ L	AST	18 IU/L	尿検査	
Neut.	79.1 %	ALT	14 IU/L	pH	6.0
Lymph.	12.1 %	LDH	138 IU/L	蛋白	(-)
Mono.	6.5 %	ALP	306 IU/L	潜血	(-)
Eosino.	2.1 %	γ -GTP	70 IU/L	白血球	(-)
RBC	335 万 / μ L	T-Bil	0.4 mg/dL	細菌	(-)
Hb	8.7 g/dL	TP	6.4 g/dL		
Hct	32.5 %	ALB	3.1 g/dL		
Plt	20.2 万 / μ L	BUN	18 mg/dL		
		CRE	0.6 mg/dL		
		Na	133 mEq/L		
		K	4 mEq/L		
		CRP	5.4 mg/dL		

VCM 開始 1 日目 (day 1), 発熱の程度は軽快傾向にあった。しかし, 2 日目, 血液培養より酵母様

真菌 (yeast-like fungi) が検出された (Fig. 1)。そのため, VCM を中止し, ミカファンギン (MCFG) 100mg 1 日 1 回を開始した。CV ポートの抜去を再度検討したが, 発熱以外の全身状態が良好であった

Fig. 1 血液培養のグラム染色所見
グラム陽性の酵母様真菌を認める。同定結果は *Candida tropicalis* であった。

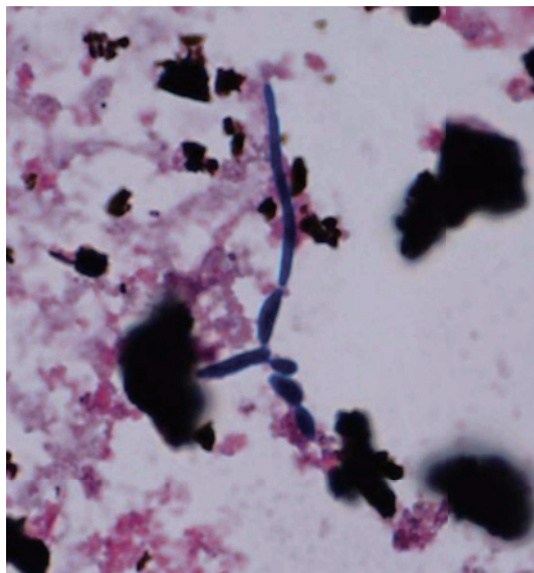


Fig. 2 眼底所見 (入院 12 日目)
白斑が散在している。

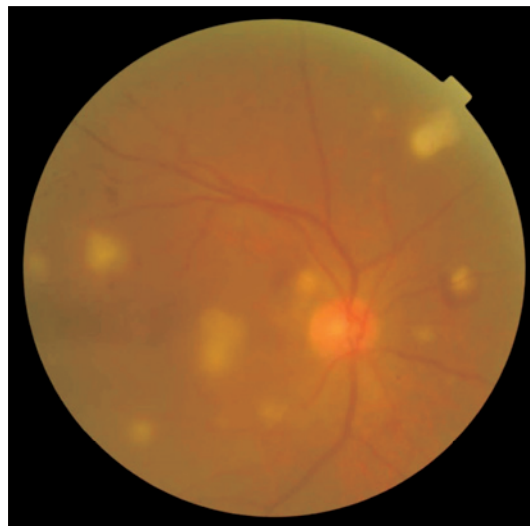
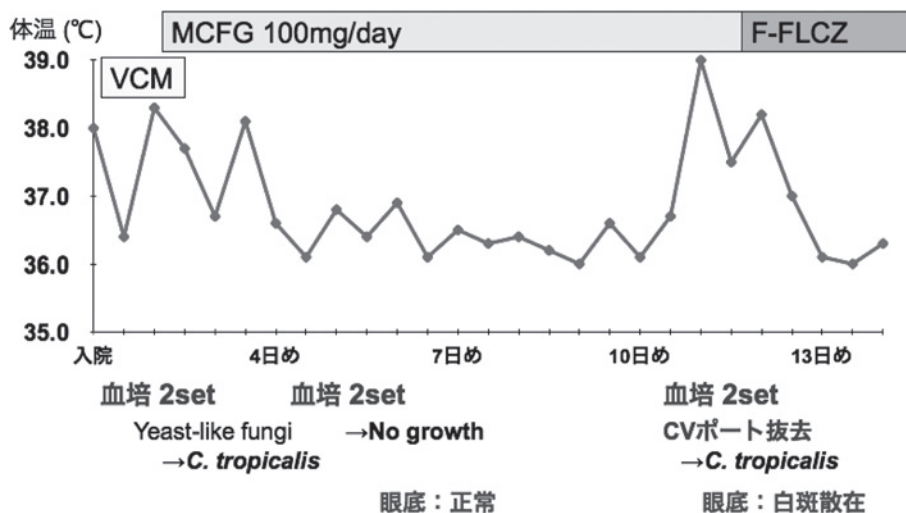


Table 2 検出された *Candida tropicalis* の薬剤感受性試験結果

薬剤	1 回目 (入院日)		2 回目 (入院 11 日目)	
	MIC	判定	MIC	判定
AMPH-B	0.5		0.5	
5-FC	≤0.125	S	≤0.125	S
FLCZ	1	S	2	S
MCFG	≤0.03	S	0.06	S

Fig. 3 臨床経過



ため、本人と主治医の希望により抜去されなかった。MCFG 開始2日目（入院後4日目）より解熱し、同日再検した血液培養の結果は陰性であった。また、眼底検査も施行したが、眼底所見は正常であった。酵母様真菌の同定結果は *C. tropicalis* であり、MCFG の感受性が良好であったため（Table 2）、血液培養陰性化の確認から2週間投与継続することとした。しかしMCFG 開始9日目（入院後11日目）、再度38℃の熱発を認めた。このため血液培養2セットを採取し、CVポートを抜去した後、抗真菌薬をホスフルコナゾール（F-FLCZ）に変更した。このとき採取した血液培養とCVポート先端の培養より、*C. tropicalis* が検出され、また再度施行した眼底検査では Fig. 2 のような白斑の散在を認め、カンジダ眼内炎（stage 1）を合併していることが判明した。F-FLCZ 変更4日後（入院後15日目）に再検した血培は陰性であった。CVポート抜去後は

一時的に末梢カテーテルを挿入し、末梢静脈栄養で管理し、1週間後（入院後19日目）にCVポートを再留置した。3週間後（入院後33日目）、眼底検査で白斑が消失していることを確認し、F-FLCZを終了した。治療経過を Fig. 3 に示す。

まとめ：

Candida tropicalis によるCVポート関連血流感染にカンジダ眼内炎（stage 1）を併発した症例であった。感染巣としてCVポートが当初から疑われたが、患者の全身状態が比較的安定しており、抗真菌薬投与により一時的に解熱し、血液培養が陰性化した。CVポートの抜去を速やかに行わなかったために真菌血症が再燃した。このことが結果として眼内炎の併発につながった可能性があると考えられる症例であった。

“本症例の疑問点”から“研究的考察”へ

1. カンジダ菌血症の菌種・感受性に変化はみられるか？

カンジダ血流感染は院内発症の菌血症の4~5位をしめる主要な菌種であり、中心静脈カテーテル留置、抗菌薬使用、腹部手術後、抗癌剤化学療法、ステロイドホルモン投与などの非特異的な危険因子により誘発される侵襲性感染症である¹⁾²⁾。原因となるカンジダ属の中でもっとも多数をしめるのは *C. albicans* であるが、2000年頃には数々の国や地域で疫学的な報告がみられ、*non-albicans* カンジダのしめる割合の増加が指摘されていた¹⁾³⁾。しかし、その後のMCFGやポリコナゾールといった新しい抗真菌薬の登場や予防投薬、先制攻撃的治療の進歩によって菌種分布や抗真菌薬感受性は変化していることが推測される。MCFGの使用の増加との関連が推測されている変化として同薬剤に感受性がやや低い *C. parapsilosis* や非カンジダ酵母様真菌である *Trichosporon* 属感染症の増加の報告が見られる^{4)~6)}。抗真菌薬のラインアップが整いつつある現在、改めてカンジダ血症、ひいては酵母様真菌血症の(抗真菌薬感受性サーベイランスを含む)全国的疫学調査が必要な時期が来ていると言えるだろう。

2. カンジダ血症で血管内カテーテル関連血流感染であることの予測因子はあるか？

血管内留置カテーテルは皮膚の定着したカンジダの侵入経路として、あるいは、絶食、術後や化学療法後などのバリア機能の低下した消化管から血流に入ったカンジダの増殖場所として病態形成に大きく関わる。このような病態形成プロセスから考えて、発症および増悪のリスク因子になる血管内カテーテルの抜去が非好中球減少患者の侵襲性カンジダ症の標準治療として推奨されている⁷⁾。我々の病院で過去3年間にカンジダ血症で血管内カテーテルを抜去・培養した29例のうち約80%(23例)でカテーテル先端からカンジダを検出している。また、好中球減少患者におけるカンジダ血症においては血管内カテーテル抜去による予後改善効果が見られないことから治療上の必要性は明らかではない⁷⁾。つまりカンジダ血症の中には血管内カテーテルが病態に関与していない例も存在すると推定されるが、具体的な予測因子などは全く判明していない(好中球減少患者であっても抜去はした方がよいとされている)。中心静脈カテーテルでもルーメン数、末梢挿

入中心静脈カテーテル(peripherally inserted central catheter: PICC)や透析用カテーテル、埋め込みポートのついたカテーテル、TPNに使用しているか否か、などカテーテルの種類や使用状況によってリスクが異なる可能性がある。適切な治療をより早期に行うためにもとくにカテーテルの関与(抜去の必要性)についての認識を高めるとともに、カテーテルがフォーカスである(あるいは、そうではない)ことを予測する臨床因子の解明が待たれるところである。

3. カンジダ血症、カンジダ眼内炎の発症に関連するのは患者背景因子・診療因子か？あるいは、菌側の因子が存在するのか？

カンジダ属の菌種が予後に相関することはいくつかの研究で明らかとなっている⁸⁾⁹⁾。その他の菌側因子について、かつてはカンジダの株による病原性の差を実験医学的に検証した報告が数多く認められた。上皮細胞接着性、疎水性、バイオフィーム形成、蛋白分解酵素、酸性pHへの忍容性(血清型Aと関連)、細胞壁マンナン抗原(Serum factor 6と関連)などである^{2)10)~12)}。ただし、*Candida albicans* を用いた動物実験のデータがほとんどであり、菌種の差はもちろん、実際の臨床上の意義を明らかにした研究はない。

真菌性眼内炎については、カンジダ血症の症例の約16%で眼底所見として認められるとの報告がある¹³⁾。当院で2006年から5年間に経験した122例のカンジダ血症症例のうち、眼底検査を行った95例中でも25例(26%)で眼内炎の所見を認めている。その多くは *C. albicans* であるが、本症例のように *non-albicans* でも起こりうることは古くから報告がみられるが、その頻度は低い¹⁴⁾。糖尿病患者において眼内炎合併率が高いとの報告もあるが、菌側の因子の存在する可能性についての報告はみられない。

微生物の遺伝子型分析が進歩する中、カンジダ属においてもMLSTなどを用いた検討がなされ、*C. albicans* においても国により分布に差が認められることがわかっている¹⁵⁾。このように同じ菌種であっても系統のことなる株が混在しているということは眼内炎の発症をふくめた病態形成や予後に菌株間差が存在する可能性があるということであり、このような観点に立った臨床研究はまだ報告されていな

い。

4. 現場から臨床研究へ結びつけるには？

カンジダは深在性真菌症の中でもっとも臨床上遭遇する頻度のもっとも高い菌種であるが、その微生物学的な解析と臨床像との関連についての研究が極めて乏しいことがわかった。カンジダ血症はさまざまな基礎疾患、臨床背景で発症するため、臨床上の有意な因子を解明するには、多数の症例および分離菌株を収集・集積するような多施設研究が不可欠である。

抗真菌薬投与量が十分であること、血管内留置カテーテルの可及的抜去とその培養、眼底検査、血液培養の再検（陰性化まで）の4項目は最小限遵守すべきである。このように診療を一定レベルの水準に保つことは患者の予後向上にも必要であるとともに、そのような診療を実施した症例が増加することによって、真に予後や病態に関わる有意な患者背景以上の臨床因子を探索することも可能となる。そのような診療が各施設において実際にどの程度実施できているかといった評価も含めた、後ろ向き調査とともに前向きな症例集積研究を行うことで、菌種分布と抗真菌薬感受性、眼内炎の発症率、カテーテル感染や眼内炎に関連した臨床因子および微生物学的因子の解明に近づくことができるし、同時に広く診療レベルの向上も図れるだろう。

文献

- 1) Pfaller MA, Diekema DJ : Epidemiology of Invasive Candidiasis : a Persistent Public Health Problem. Clin Microbiol Rev. 2007 ; 20 : 133—63.
- 2) Calderone RA, ed. : Candida and Candidiasis. ASM Press, 2002 ; p. 307—48.
- 3) Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Inuma Y, Ichiyama S : National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. J Antimicrob Chemother. 2004 ; 53 : 283—9.
- 4) Forrest GN, Weekes E, Johnson JK : Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. J Infection. 2008 ; 56 : 126—9.
- 5) Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N,

Takeuchi M : Breakthrough Trichosporonosis in Patients with Hematologic Malignancies Receiving Micafungin. Clin Infect Dis. 2006 ; 42 : 753—7.

- 6) 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 : 68—75.
- 7) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr : Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 ; 48 : 503—35.
- 8) Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Inuma Y, Ichiyama S : Japan Invasive Mycosis Surveillance Study Group Clinical factors associated with fluconazole resistance and short-term survival in patients with *Candida* bloodstream Infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 ; 23 : 380—8.
- 9) Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ. : Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients : Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. Clin Infect Dis. 2009 ; 48 : 1695—703.
- 10) Okawa Y, Suzuki A, Chiba T : Similarity of acid proteinases secreted by *Candida albicans* NIH A-207 and NIH B-792 strains cultured in BSA-supplemented medium. Biol Pharm Bull. 2005 ; 28 : 1281—5.
- 11) Douglas LJ : *Candida* biofilms and their role in infection. Trends Microbiol. 2003 ; 11 : 30—6.
- 12) Fonzi WA : Role of pH response in *Candida albicans* virulence. Mycoses. 2002 ; 45 Suppl 1 : 16—21.
- 13) Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. : Ocular manifestations of candidemia. Clin Infect Dis. 2001 ; 53 : 262—8.
- 14) Joshi N, Hamory BH : Endophthalmitis caused by non-*albicans* species of *Candida*. Rev Infect Dis. 1991 ; 13 : 281—7.
- 15) Takakura S, Ichiyama S, Bain JM, Davidson AD, Jacobsen MD, Shaw DJ : Comparison of *Candida albicans* strain types among isolates from three countries. Int J Med Microbiol. 2008 ; 298 : 663—8.

聖路加国際病院における最近6年間のカンジダ血症についての検討

聖路加国際病院内科感染症科

風 間 逸 郎 古 川 恵 一

(平成14年10月31日受付)

(平成14年12月9日受理)

Key words : candidemia, endophthalmitis, catheter infection, amphotericin B

要 旨

聖路加国際病院において1993年11月から1999年10月までの6年間に血液培養でカンジダが検出された71例のうち調査可能であった59例について、菌種、感染源、患者背景、危険因子、合併症、治療法と予後などについて検討した。カンジダ血症の菌種は、*Candida albicans* (52%) が最も多く、次いで *Candida tropicalis* (11%) が多くみられた。感染源としては、88% の症例は中心静脈カテーテル感染によるものと考えられた。危険因子としては、中心静脈カテーテルの5日以上の長期留置、基礎疾患として消化器癌、消化器手術後、広域または多剤抗菌薬の5日以上の使用、副腎皮質ステロイド剤使用などであった。合併症は約半数(47%)にみられ、眼内炎(19例、32%)が最も多く、5日以上カンジダ血症によると考えられる発熱が続いた例では56%にみられた。また敗血症性ショックが(12例、20%)にみられた。カンジダ血症に起因した死亡率は全体で46%であった。フルコナゾールのみで治療された34例では死亡率50%であった。アンホテリシンBで治療された20例では死亡率40%であり、アンホテリシンB治療群の方が死亡率はより低かった。しかし統計学的な有意差は認めなかった。カンジダ血症の早期発見のためには、上述の危険因子のある患者において発熱がみられた場合、血液培養、眼底検査が必要と考えられた。カテーテル感染の疑わしい例では血管内カテーテルの早期抜去と培養検査が必要である。カンジダ血症が判明した場合、眼底検査と共に全例治療を行う必要がある。特に重症例や *Candida albicans* 以外のカンジダ血症ではアンホテリシンBの投与がより確実な治療法であると考えられた。

[感染症誌 77: 158~166, 2003]

序 文

カンジダ血症は一般に死亡率が34~57%と高く^{1)~3)}、眼内炎、骨髓炎、敗血症性塞栓症、深部膿瘍などの合併症を起こすリスクも高い。信頼できる血清学的診断法はまだ確立されておらず⁴⁾⁵⁾、最も重要とされる血液培養でも播種性カンジダ症において陽性率は50%程度である⁶⁾。診断のためには塞栓による皮膚病変や眼底所見などの理学的所見も重要である。カンジダ血症の治療は、感染源

として最も頻度の高い中心静脈カテーテルを抜去することと、抗真菌薬の全身的投与が必要である³⁾⁷⁾⁸⁾。

今回われわれは、聖路加国際病院において最近6年間にみられたカンジダ血症の症例について臨床的な状況を検討し、把握するとともに、早期診断のための方法や有効な治療法について考察した。

対象と方法

当院において1993年11月1日から1999年10月31日までの6年間に血液培養で *Candida* が陽性であった71症例のうち調査可能であった59症

別刷請求先：(〒980-8578) 仙台市青葉区荒巻字青葉
東北大学医学部・薬学系研究科大学院臨床薬学分野 風間 逸郎

例について、同定された菌種、発熱の状況、血液検査所見、感染源、危険因子、合併症、死亡率などを検討した。

成績

1. カンジダの菌種

カンジダ血症の菌種は当院では他施設での報告と同様⁹⁾、*Candida albicans* が最多で、52%であった。以下 *C. tropicalis* 11%、*C. parapsilosis* 7%であった (Fig. 1)。

2. 発熱

血液培養を採取した日には98%の症例で37℃以上の発熱があり、83%で38℃以上の発熱があった。血液培養を採取するまでの発熱持続期間は

は平均5.9日で、5日以上発熱が持続した例は全体の43%であった (Fig. 2)。

3. 血液検査所見

(1) 白血球数

血液培養を採取した時期の末梢血白血球数は、範囲は600~48,100/μlであり、10,000以上/μlの白血球増多は53%の例でみられ、47%の症例では10,000以下/μlであった。34%の症例では5,000~10,000未満/μlであった (Fig. 3)。

(2) CRP値

同様に末梢血CRP値について範囲は0.4~28.7mg/dlであり、meanは11.0±6.85mg/dlで、58%の症例で10mg/dl以下であった (Fig. 3)。

4. 感染源

カンジダ血症の感染源は、59例中52例(88%)で中心静脈カテーテル感染由来と考えられた。そのうち皮下埋め込み型ポートカテーテル感染例は12例(20%)であった。つぎに尿路感染症由来が6例(11%)であった。52例のうち中心静脈カテーテル培養に提出した症例は39例で、そのうちカテーテル培養陽性例は21例(54%)であった。ただし、カテーテル培養陰性例とカテーテル培養検査を施行しなかった例でも、血管内カテーテルの他に感染源を認めず、カテーテル抜去後、比較的に速やかに解熱がみられた場合、カテーテル感染によるものとみなした (Fig. 4)。

中心静脈カテーテル感染の症例について、中心

Fig. 1 *Candida species*. isolated from blood cultures at St. Luke's International Hospital. (1993~1999)

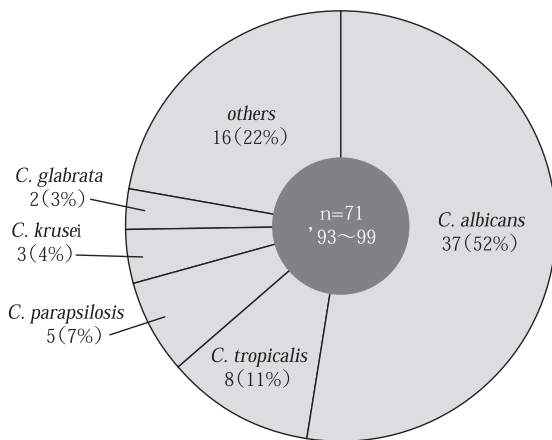


Fig. 2 Duration of fever (>37℃) before blood cultures and the ratio of patients with candida endophthalmitis.

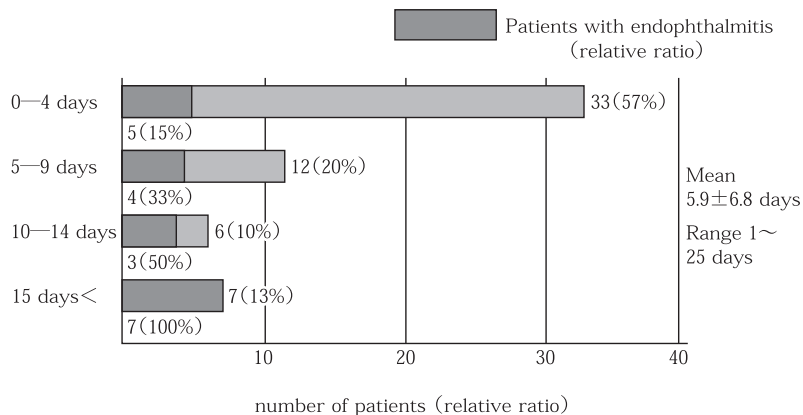


Fig. 3 Blood Test Results of the patients

① WBC counts of peripheral blood. ② C-reactive protein (CRP) value.

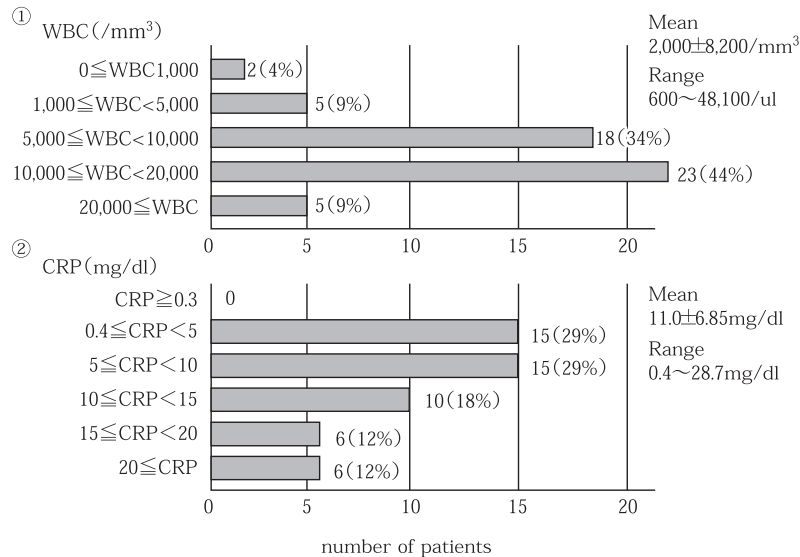
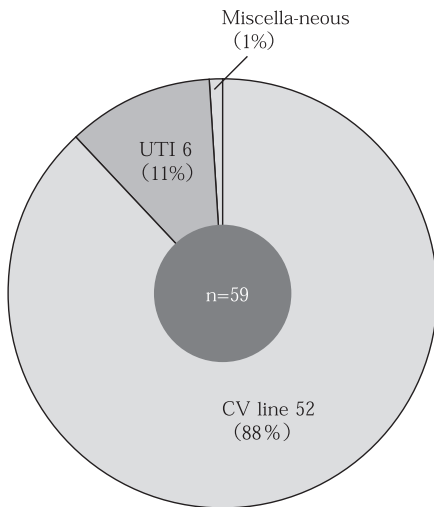


Fig. 4 Original sites of Candida infections
UTI : Urinary tract infections CV line : Central venous Catheter related Infections.



静脈カテーテルの留置されていた期間について Fig. 5 に示す. 中心静脈カテーテルは 96% の症例で 5 日間以上留置されていた (Fig. 5).

5. 患者の背景, 基礎疾患

カンジダ血症の患者の基礎疾患は消化器癌 25 例 (42%), 消化器手術後 20 例 (34%), 長期ステロイド使用例 11 例 (19%) が比較的多くみられた

(Fig. 6).

51 例 86% の症例では抗生剤が使用され, とくに広域または多剤抗生剤は 64% の症例で使用されていた (Fig. 7). また, 抗生剤の使用期間は 73% の症例では 5 日以上, 50% の症例では 10 日以上, であった (Fig. 8).

6. カンジダ血症の合併症

59 例中 28 例 (47%) の症例でカンジダ血症による合併症がみられた. 合併症のうちわけは, 眼内炎が 19 例 (32%) と最多で, 敗血症性ショックが 12 例 (20%) と続き, その他に脳塞栓, 肺塞栓, DIC などがみられた (Fig. 9).

7. 治療と予後

当院ではカンジダ血症による死亡者 (直接および間接的な死因となった例) は 27 例で死亡率 46% と高く, そのうち直接的に死因に関与した例は 7 例 (全体の 12%) であった.

治療がなされた 54 例について, フルコナゾールのみで治療された 34 例では死亡率は 50% であった. アンホテリシン B で治療された 20 例のうち 15 例はフルコナゾールから途中で変更されたものであったが, 死亡率は 40% であり, アンホテリシン B 治療群の方が死亡率はより低い数値となった. しかし統計学的な有意差は認められな

Fig. 5 Duration of central venous catheter placement.

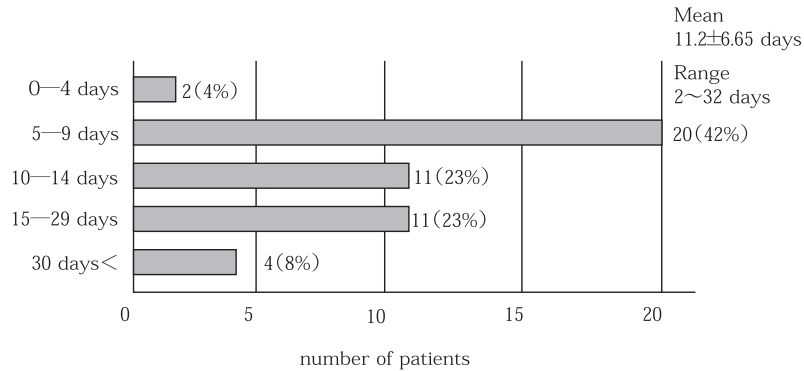
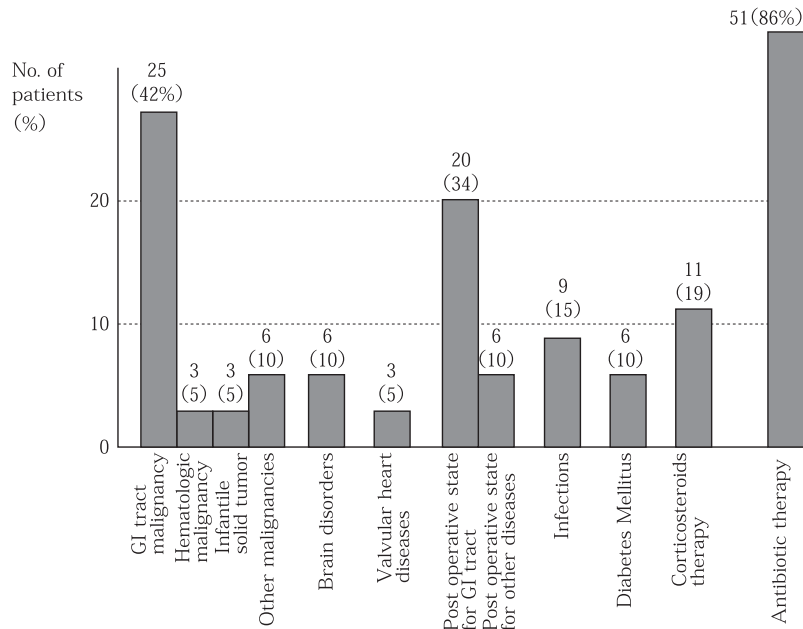


Fig. 6 Backgrounds of the patients with Candidemia.



かった (Fig. 10).

菌種別では、*C. albicans* と *C. tropicalis* とで死亡率に有意差はみられなかった。

8. 眼内炎

カンジダ眼内炎の有無をみるために、眼科へコンサルテーションした例は全体では61%であったが97年以降では83%となっていて最近では眼科へコンサルテーションする例が増えている。眼科にコンサルテーションされた症例のうち眼内炎が発見された症例は36例中19例で53%であった。また、カンジダ血症全症例のうち、眼内炎を

合併した症例は32%で文献的なデータとほぼ同じであったが¹⁰⁾、もしカンジダ血症の全例で眼底を調べていればさらに高率の可能性があると考えられる。

眼内炎の診断をうけるまでに5日以上の発熱を伴った症例は74%であった。一方、5日以上の発熱を伴ったカンジダ血症25症例の中で眼内炎を合併した症例は14例56%であり、10日以上の発熱のあった13例中10例78%、15日以上の発熱のあった7例中7例100%であり、眼内炎は高頻度にみられた (Fig. 2, 11)。

平成15年3月20日

Fig. 7 Antibiotics used before Candidemia.

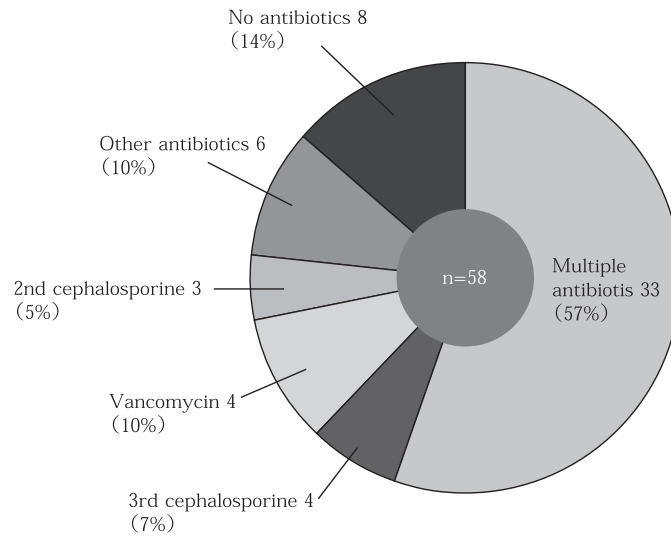
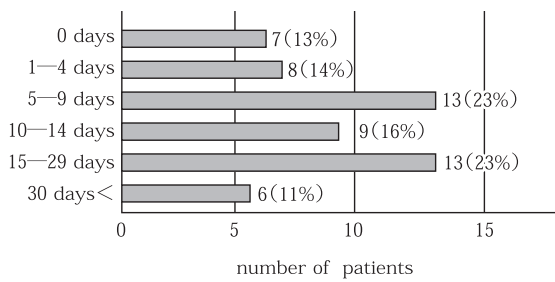


Fig. 8 Duration of Antibiotics therapy before Candidemia.



以上のことから、発熱期間が5日以上で長くなるほど、すなわちカンジダ血症が5日以上長く続くほど、眼内炎を合併するリスクは50%を越えて、より高くなると考えられた。

眼科へのコンサルテーションで発見された19例中、当院眼科でフォローアップされた12例について予後を調査したところ、11例92%が治癒しており、50%はフルコナゾール投与のみで治癒していた (Fig. 12)。

9. 合併症がみられた例の予後

死亡率は敗血症性ショック合併例においては11例中死亡者8例で、73%と高い死亡率を認めた。合併症があっても敗血症性ショックがない例では、合併症のない例と比して死亡率は46%と同様であった。

考 察

一般にカンジダ血症の危険因子として、血液悪性腫瘍、臓器移植後、好中球減少、副腎皮質ステロイド使用、悪性腫瘍に対する化学療法後、広域抗生剤使用、中心静脈カテーテル長期留置、透析患者、消化器手術後、などが挙げられる²⁾³⁾。

当院のカンジダ血症の症例の基礎疾患や背景について検討した結果、88%の症例で中心静脈カテーテルが挿入され、特に5日以上長期留置例が多くみられた。また基礎疾患として消化器癌、消化器手術後、広域または多剤抗生剤の5日以上長期使用例、副腎皮質ステロイド使用例がカンジダ血症の危険因子として挙げられた。

これらの基礎疾患や背景のもとでは免疫抑制状態がもたらされ、また広域抗生剤の投与下では常在細菌叢が抑えられるために、皮膚、口腔内、消化管などで常在菌であるカンジダが増殖する。そして中心静脈カテーテル挿入部の皮膚で増殖したカンジダが、カテーテルに沿って増殖してカテーテル先端部に感染を起し、カンジダ血症を起さうる。また、消化管手術後や、消化管悪性腫瘍や、抗癌剤投与下や、免疫不全の状態では、消化管の粘膜防御機構が障害されている。その上に特に、広域抗生物質投与下では、腸管内に異常増殖したカンジダが腸管血流を介して血流中に侵入す

Fig. 9 Complications of candidemia.

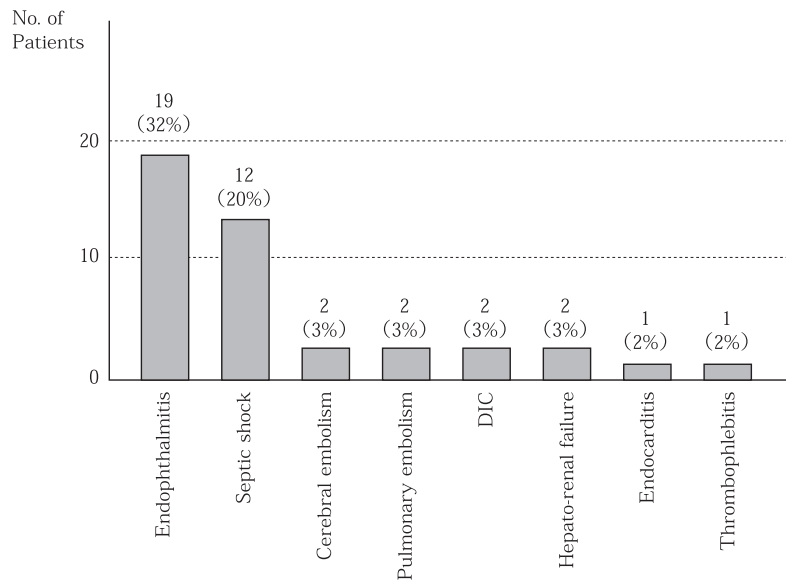
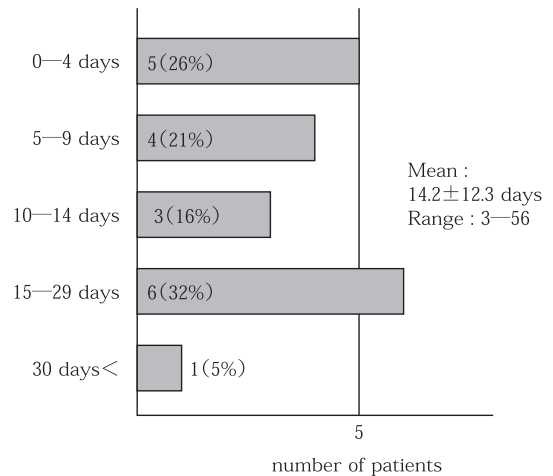


Fig. 10 The mortality rate of Candidemia treated with fluconazole or amphotericin B.

Antifungal therapy	Species Of candidemia		
	All <i>Candida</i> sp.	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>
Treated with fluconazole	17/34 (50%)	10/16 (63%)	1/2 (50%)
Treated with amphotericin B	8/20 (40%)	6/11 (55%)	1/3 (33%)

Fig. 11 Duration of fever until the diagnosis of Candida Endophthalmitis.



る可能性がある¹¹⁾。そして血流中のカンジダが血管内カテーテルに付着してそこに感染する機序も推定される。

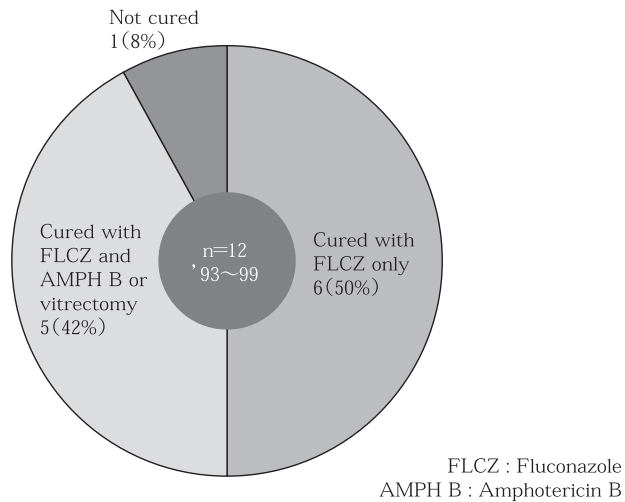
当院のカンジダ血症では47%に合併症がみられた。カンジダ血症による死亡率は文献的には34~57%であるが^{1)~3)}、当院の症例でも46%と高い死亡率を認めた。敗血症性ショック合併例は全体の20%にみられ、死亡率は73%と非常に高かった。Fraser や Nucci M らの報告によると^{1)~3)}カンジダ血症で死亡率が高い要因として、高齢、低い performance states, 低血圧など患者の全身状態が悪いこと、重症の基礎疾患があること、*C. glabrata*, *C. krusei* などフルコナゾール耐性菌が増

えていることなどが考えられている。また、カンジダ血症が24時間以上続くと死亡率が高くなるとの報告がある²⁾。

当院では発熱出現より血液培養を採取するまでに24時間以上経過している例が半数以上を占め、血液培養が陽性になった時点ではすでにカンジダが全身に播種していて、治療の遅れが死亡率が高かった主要な原因の一つと考えられた。

眼内炎は失明の原因となるほか、全身性カンジ

Fig. 12 Clinical course of Candida Endophthalmitis.



ダ播種の指標となる重要な合併症である。網脈絡膜に綿球様の病変を起し、進行すると硝子体内へ侵入する。眼底検査が最も有用な診断法とされている¹¹⁾。1970年代よりカンジダ血症に眼内炎を合併する例の報告が相次ぎ¹²⁾¹³⁾、Brookらによると¹³⁾カンジダ血症の28%で眼内炎の合併がみられた。諸家の報告をまとめると、カンジダ血症の眼内炎合併率は26~45%である。当院でも眼内炎の合併は少なくとも32%にみられた。またカンジダ血症によると考えられる発熱が5日以上続いた例ではカンジダ眼内炎の合併は56%にみられ、発熱期間が長い例ほど、合併率はより高率であったことが注目される。

治療はアンホテリシンBの全身投与またはアンホテリシンBと5-FCの併用全身投与が有効といわれているが¹⁴⁾、草野らの報告をはじめ¹⁵⁾、フルコナゾールの全身投与が、フルコナゾール感受性のCandidaの場合は有効であった、との報告が多い¹²⁾¹⁶⁾。当院でも眼科でフォローアップされたうちの92%は治癒したが、そのうちの50%はフルコナゾールの投与のみで治癒した。

カンジダ血症に対しては早期の確実な診断が必要である。現在は血液培養が最も確実な方法であるといわれているが、全身播種した例の50%でのみ陽性となるに過ぎないうえ⁶⁾、培養同定の検査結果の判明までには1~4日必要である。そこで抗

原、抗体を使用した各種の血清学的診断法が開発されているが、現状では感度、特異度の点で問題があり、まだ十分には有用とはいえない⁴⁾⁵⁾。先に延べたような危険因子のある人において発熱がみられた場合、血液培養を繰り返すことに加え、眼底検査を繰り返すことが重要と考えられた¹⁰⁾。また中心静脈カテーテル抜去は死亡率を有意に減少させるとの報告もあり¹⁷⁾、診断的治療の意味でも、カテーテル感染が疑わしい例ではカテーテル早期抜去とカテーテル培養および血液培養は必須であると考えられる。

1995年にIDSAによる最も新しいカンジダ血症治療のガイドラインが示された¹⁸⁾。一般に重症で好中球減少者の場合はアンホテリシンBを、それ以外の場合にはフルコナゾールを第一選択にする場合が多い⁸⁾¹⁹⁾。当院ではアンホテリシンB治療群の方がフルコナゾール治療群に比べ、死亡率がより低い結果が得られた。ただし、統計学上の有意差はみられなかった。大部分がフルコナゾールに比較的感受性の良いC. albicansによるカンジダ血症で、比較的軽症~中等症であれば、フルコナゾールの投与でよいと考えられる。しかし一方、最近では、フルコナゾール耐性のnon-albicans Candida sp.が徐々に増加してきている。そこで特にカンジダ血症の重症例やalbicans以外のCandida感染では、アンホテリシンBを腎障害、低力

リウム血症などの副作用に注意しながら、第1選択薬にすべきと考えられた。今後更なる検討を要する。

本論文の要旨は第75回日本感染症学会総会で発表した。

文 献

- 1) Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP : Hospital-acquired Candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 2642.
- 2) Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff S, Dunagan WC : Candidemia in a tertiary care hospital : Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992 ; 15 : 414.
- 3) Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomao R, Branchini ML, *et al.* : Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 ; 19 : 846.
- 4) Jones JM : Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1990 ; 3 : 32.
- 5) Reiss E, Morrison CJ : Nonculture methods for diagnosis of disseminated candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1993 ; 6 : 311.
- 6) Hocky LJ, Fujita NK, Gibson TR, Rotrosen D, Montgomerie JZ, Edwards JE Jr : Detection of fungemia obscured by concomitant bacteremia : In vitro and in vivo Studies. *J clinical Microbiology* 1982 ; 16 : 1080—5.
- 7) Rex JH : Editorial response : Catheters and candidemia. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 467—70.
- 8) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, *et al.* : A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1325.
- 9) 森 健 : 付録 真菌血症. 舟田 久編, 敗血症の新しい展開, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1998 ; p. 226—30.
- 10) 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* 2000 ; 14 (Pt 1) : 30.
- 11) Gerald L. Mandell, John E. Edwards JR : Principle and Practice of Infectious Disease. Fifth edition. Chapter 247 Candida species 2656—74.
- 12) Christmas NJ, Smiddy WE : Vitrectomy and systemic fluconazole for treatment of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996 ; 27 : 1012—8.
- 13) Brooks RG : Prospective study of Candida endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 2226—8.
- 14) Moyer DV, Edwards JE Jr : Candida endophthalmitis and central nervous system infection. In : Bodey GP, ed. *Candidiasis : Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. New York : Raven ; 1993 : 331—5.
- 15) 草野良明, 大越貴志子, 佐久間敦之, 山口達夫 : 真菌性眼内炎の起因菌におけるフルコナゾール耐性 Candida 属の増加. *臨床眼科* 2000 ; 54 : 836—40.
- 16) Luttrull JK, Wan WL, Kubak BM, Smith MD, Oster HA : Treatment of ocular fungi infections with oral fluconazole. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 119 : 477—81.
- 17) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, *et al.* : Intravascular catheter exchanges and the duration of candidemia. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 994.
- 18) Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, *et al.* : Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 662.
- 19) Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, *et al.* : Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 ; 16 : 337.

A Study for Candidemia during the Six Year Period from
1993 to 1999 in St. Luke's International Hospital

Itsuro KAZAMA & Keiichi FURUKAWA

Division of infectious diseases, Department of internal medicine, St. Luke's international Hospital

There were 71 patients with candidemia in our hospital from November 1, 1993 to October 31, 1999. We investigated the 59 patients from isolated species, route of infection, underlying disorders, risk factors, complications, treatment and prognosis. *Candida albicans* was the most commonly isolated species (52%), followed by *Candida tropicalis* (11%). Eighty eight percent of the patients developed candidemia from central venous catheter related infections. The risk factors to candidemia included keeping the catheter in place for more than 5 days, gastrointestinal tract malignancies, post-operative state of gastrointestinal tract surgery, administration of broad-spectrum or combination antibiotics for more than 5 days, and under corticosteroid therapy. About half of the patients (47%) had complications, including endophthalmitis (19 patients, 32%), septic shock (12 patients, 20%). Mortality rate associated with candidemia was 46%. Mortality rate was lower in 20 patients who were treated with amphotericin B (40%) than in 34 patients treated with only fluconazole (50%), but it was not statistically significant. In order to make an early diagnosis of candidemia, taking blood cultures and ophthalmologic examinations are essential, especially for patients who have those risk factors to candidemia mentioned above. If the patient was suspected of having catheter related infection, the catheter should be removed quickly and the catheter tip should be cultured. Once candidemia is found, ophthalmologic examination and systemic antifungal therapy are needed. Antifungal therapy with Amphotericin B should be used for patients with severe candidemia or with candidemia of *non-albicans Candida species*.

原 著

血液・血管カテーテル・尿・便からの *Candida* 属菌分離状況と 抗真菌薬感受性

¹⁾ 東邦大学医学部微生物学講座, ²⁾ 東邦大学医療センター大森病院臨床検査部,

³⁾ 同 感染管理部, ⁴⁾ 長崎大学医学部第2内科

田代 将人¹⁾⁴⁾ 村上日奈子²⁾ 吉澤 定子³⁾

館田 一博¹⁾ 山口 恵三¹⁾³⁾

(平成21年1月28日受付)

(平成21年12月3日受理)

Key words: *Candida*, blood culture, catheter, urine, antifungal activity

要 旨

2002年から2008年までの7年間に、東邦大学医療センター大森病院にて *Candida* 属菌が分離された血液177検体、血管内留置カテーテル先端162検体、尿1,889検体、および便782検体を対象とし解析した。血液培養からの分離状況は、*Candida albicans*: 90例(51%)、*Candida parapsilosis*: 30例(17%)、*Candida glabrata*: 22例(12%)、*Candida tropicalis*: 6例(3%)、*Candida* spp.: 29例(16%)であった。血管内留置カテーテル先端培養からの分離状況は、*C. albicans*: 87例(54%)、*C. parapsilosis*: 14例(9%)、*C. glabrata*: 36例(22%)、*C. tropicalis*: 5例(3%)、*Candida krusei*: 2例(1%)、*Candida* spp.: 18例(11%)であった。尿培養からの分離状況は、*C. albicans*: 1165例(62%)、*C. parapsilosis*: 22例(1%)、*C. glabrata*: 484例(26%)、*C. tropicalis*: 83例(4%)、*C. krusei*: 26例(1%)、*Candida* spp.: 109例(6%)であった。便培養からの分離状況は、*C. albicans*: 425例(54%)、*C. parapsilosis*: 3例(1%)、*C. glabrata*: 103例(13%)、*C. tropicalis*: 28例(4%)、*C. krusei*: 5例(1%)、*Candida* spp.: 218例(28%)であった。*Candida* 属菌の年次推移は尿培養にて若干増加傾向が見られたが、その他の検体では変化を認めなかった。尿培養における増加は *C. albicans*, non-*albicans Candida* いずれも同様に増加していた。また、血液培養由来39株、血管内留置カテーテル由来10株の計49株に対し、amphotericin B (AMPH-B) flucytosine (5-FC)、fluconazole (FLCZ)、itraconazole (ITCZ)、および micafungin (MCFG) の薬剤感受性試験を行った。5-FC、FLCZ、ITCZとMCFGに対する感受性はおおそ保たれていた。

[感染症誌 84: 187~192, 2010]

序 文

深在性真菌症は易感染宿主の増加に伴い、以前にも増して重要な感染症となっている。その原因菌の中でも *Candida* 属菌は最も分離頻度が高く重要な病原性酵母である。治療においては一部の抗真菌薬で菌種間の感受性差が大きく菌種の分布は重要な情報であるため、国内外から血液培養の成績が多数報告されている^{1)~5)}。

病原性 *Candida* 属菌種は消化管や膈などの粘膜や全身の皮膚に常在菌として定着しており、内因性に感染を起こす。よって、血液や血管内留置カテーテルから

分離されたものだけでなく、尿路や腸管内に定着している *Candida* 属菌の分布も重要な情報源であると考え、東邦大学医療センター大森病院にて得られた血液、血管内留置カテーテル、尿、便における分布、尿中 *Candida* 属菌の意義、抗真菌薬感受性について検討した。

対象と方法

1. 対象

東邦大学医療センター大森病院は、救急救命センター、新生児集中治療室、血液内科を有する1,021床の総合病院である。2002年から2008年までの7年間に、当施設にて *Candida* 属菌が分離された血液177検体、血管内留置カテーテル先端162検体、尿1,889検体、および便782検体を対象とした。同一患者であっ

別刷請求先: (〒143-8540) 東京都大田区大森西 5-21-16

東邦大学医学部微生物学講座 田代 将人

Table 1 Frequencies of *Candida* species

Species	No. (%) of isolates				
	Blood	Vascular catheters	Urine	Stool	Total
<i>C. albicans</i>	90 (50.8)	87 (53.7)	1,165 (61.7)	425 (54.3)	1,767 (58.7)
<i>C. parapsilosis</i>	30 (16.9)	14 (8.6)	22 (1.2)	3 (0.4)	69 (2.3)
<i>C. glabrata</i>	22 (12.4)	36 (22.2)	484 (25.6)	103 (13.2)	645 (21.4)
<i>C. tropicalis</i>	6 (3.4)	5 (3.1)	83 (4.4)	28 (3.6)	122 (4.1)
<i>C. krusei</i>	0 (0.0)	2 (1.2)	26 (1.4)	5 (0.6)	33 (1.1)
<i>Candida</i> spp.	29 (16.4)	18 (11.1)	109 (5.8)	218 (27.9)	374 (12.4)
Total	177 (100)	162 (100)	1,889 (100)	782 (100)	3,010 (100)

でも検査材料や採取日が異なる場合には重複して集計した。血管内留置カテーテルには経静脈高カロリー輸液用カテーテルの他にも、血液透析用カテーテルやスワンガンツカテーテルなど中心静脈に留置される全てのカテーテルを含めた。尿検体は中間尿とカテーテル尿を全て含み、1,303例(69%)に尿道カテーテルが留置されていた。

2. 真菌の分離・同定

通常の院内ルートによって提出された検査材料から *Candida* 属菌を分離し、クロモアガー・カンジダ(関東化学)にて、集落形状や色調による肉眼的推定を行い、必要に応じバイテック 2 XL(日本ビオメリュー)にて同定を行った。

3. 抗真菌薬感受性測定

血液培養由来 39 株、血管内留置カテーテル由来 10 株の計 49 株に対し、amphotericin B (AMPH-B) flucytosine (5-FC), fluconazole (FLCZ), itraconazole (ITCZ), および nicafungin (MCFG) の薬剤感受性試験を行った。MIC の測定は CLSI (NCCLS) 標準法 M27-A3 に準拠し、市販の酵母様真菌 DP “栄研”(栄研化学)を用い微量液体希釈法で実施した。5-FC, FLCZ, および ITCZ に対する感受性の評価基準は CLSI M27-S3 に準拠して、感性(S)カテゴリーの MIC ブレイクポイントをそれぞれ $\leq 4\mu\text{g/mL}$, $\leq 8\mu\text{g/mL}$, および $\leq 0.125\mu\text{g/mL}$, 耐性(R)カテゴリーのそれをそれぞれ $\geq 32\mu\text{g/mL}$, $\geq 64\mu\text{g/mL}$, および $\geq 1\mu\text{g/mL}$ とした。さらに FLCZ と ITCZ については感性和耐性の中間域の感受性を示すものを用量依存的感性(S-DD)とし、5-FCについてはそれを中間(I)とした。なお、FLCZの *C. krusei* に対するブレイクポイントは確定していない。MCFGも同様に CLSI M27-S3 に準拠し、感性(S)カテゴリーの MIC ブレイクポイントを $\leq 2\mu\text{g/mL}$, 非感受性(NS)カテゴリーのそれを $> 2\mu\text{g/mL}$ とした。

成 績

1. 分離状況

血液培養からの分離状況は、*C. albicans*: 90例

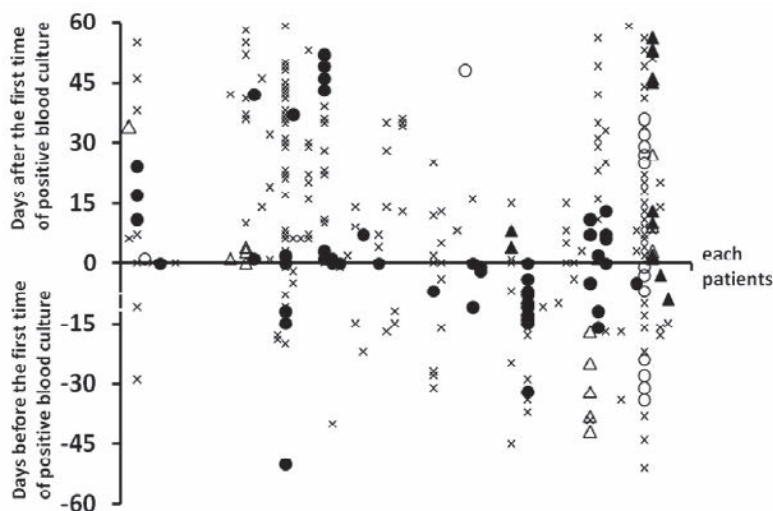
(51%), *C. parapsilosis*: 30例(17%), *C. glabrata*: 22例(12%), *C. tropicalis*: 6例(3%), *Candida* spp.: 29例(16%)であった。血管内留置カテーテル先端培養からの分離状況は、*C. albicans*: 87例(54%), *C. parapsilosis*: 14例(9%), *C. glabrata*: 36例(22%), *C. tropicalis*: 5例(3%), *C. krusei*: 2例(1%), *Candida* spp.: 18例(11%)であった。尿培養からの分離状況は、*C. albicans*: 1,165例(62%), *C. parapsilosis*: 22例(1%), *C. glabrata*: 484例(26%), *C. tropicalis*: 83例(4%), *C. krusei*: 26例(1%), *Candida* spp.: 109例(6%)であった。便培養からの分離状況は、*C. albicans*: 425例(54%), *C. parapsilosis*: 3例(1%), *C. glabrata*: 103例(13%), *C. tropicalis*: 28例(4%), *C. krusei*: 5例(1%), *Candida* spp.: 218例(28%)であった(Table 1)。*Candida* 属菌の年次推移は尿培養にて若干増加傾向が見られたが、その他の検体では年次毎の検出件数に変化を認めなかった。尿培養における増加は *C. albicans*, non-*albicans Candida* いずれも同様に増加していた。分布においては、いずれの検体も *C. albicans* が約半数を占め、*C. glabrata* が約2割を占めた。*C. parapsilosis* は血液や血管カテーテルからは検出されるが、尿や便にはほとんど認めなかった。

2. 血液培養と尿培養の関係

通常、尿より検出された *Candida* 属菌は尿道口より上行性に定着したものと判断される。カンジダ血症を起こした場合、下行性に尿中へ出現する可能性も理論的には考えられるが、実際の頻度は明らかでない。これらカンジダ血症とカンジダ尿症の関係を検証するため、血液培養初回陽性日とその前後60日以内の尿培養検査結果をまとめた(Fig. 1)。血液培養初回陽性日の前後14日以内に尿培養が提出されていた患者は45例おり、尿培養にて血液培養と属が一致した *Candida* 属菌が認められたのは20例(41%)であった。一方で血液培養陽性となる14日以前に尿培養で認められたのは3例/19例(16%)のみであった。血液培養が陽性と判明した後は抗真菌薬が投与されており、ほぼ全例で尿中の *Candida* 属菌が陰性となっていた。

Fig. 1 Relationship between positive blood culture and urine culture *

* black: same species in urine, white: different species in urine, circle: *C. albicans*, triangle: non-*albicans candida* spp., cross: negative urine culture



3. 抗真菌薬感受性

5-FC に対しては、*C. glabrata* の 1 株のみが耐性を示したが、他の大部分の株では感受性は保たれていた。同株は FLCZ と ITCZ に対しても耐性であった。*C. albicans* 20 株の内、FLCZ に対しては 2 株 (10%)、ITCZ に対しても 2 株 (10%) が耐性を示した。これら 2 株は由来患者が異なり、それぞれ FLCZ と ITCZ 両者に対し耐性を示した。*C. glabrata* 9 株は FLCZ に対し 1 株 (11.1%)、ITCZ に対しては 4 株 (44.4%) が耐性を示した。MCFG に対しては、全ての株が感受性であった (Table 2)。

考 察

以前よりカンジダ血症において non-*albicans Candida* 属菌が増加傾向にあるといわれている⁶⁾。近年の報告でも *C. albicans* が主要な菌であることは変わらないものの、non-*albicans Candida* 属菌、特に *C. glabrata* の増加傾向が報告されている⁷⁾。アジア、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、北アメリカの各国のカンジダ血症における *Candida* 属菌分布の報告では、いずれもおおよそ半数を *C. albicans* が占めている点は変わらなかった。しかし、*C. parapsilosis*、*C. glabrata*、*C. tropicalis* の頻度は地域によって若干異なる様である¹⁾。我が国では、多施設の血液培養より分離された 535 株の *Candida* 属菌の内訳が、*C. albicans*:41%、*C. parapsilosis*:23%、*C. glabrata*:18%、*C. tropicalis*:12% であったと報告されている³⁾。血液培養に関する我々の検討では、2002 年度より 2008 年度までの 7 年間で総合すると、他の報告と大差は見られなかった。年次推移については、各年の検体数が少ないため傾向をつかむことはできなかった。

血管内留置カテーテル先端培養については、我が国からは *C. albicans*:32.3%、*C. parapsilosis*:29.7%、*C. glabrata*:9.0%、*C. tropicalis*:7.1%、*Candida* 属以外の真菌:11.5% との報告がある⁴⁾。一方、我々の検討では *C. albicans* が約半数を占め、*C. glabrata* が 2 割、*C. parapsilosis* が 1 割との結果であり、前記の報告や当院の血液培養の結果と比べても *C. parapsilosis* の割合が少なかった。原因としてカテーテル穿刺時に持ち込まれることが少なかったか、他の *Candida* 属菌が相対的に多かったことなどが考えられる。カテーテル留置部位の一つである鼠径部は肛門に近く、腸管内に定着している *C. albicans* や *C. glabrata* で皮膚が汚染されている可能性もある。今回検討したカテーテルの留置部位で鼠径部が多く選択されていることも疑ったが、さかのぼって検討することはできなかった。また菌種の分布を検証する上で FLCZ の使用頻度も重要な要素であるが、今回の調査では調べることができなかった。

今回我々は尿と便における *Candida* 属菌の分布も検討した。いずれも通常は定着と判断され、その臨床的意義は乏しいと考えられている。実際、臓器移植領域など高度の免疫抑制状態においてのみ、複数の部位から検出された際にカンジダ血症の危険因子として認識される程度である⁸⁾。尿検体から *Candida* 属菌が検出される頻度は非常に多く、我々の施設でも 7 年間で 1,889 検体の尿から検出された。便においては腸管が元々定着している部位でもあり、少量の菌量であれば容易に検出される。しかし、血液培養における *Candida* 属菌の由来は大半が内因性、特に腸管由来であることを考慮すると、尿、便における *Candida* 属菌の分布は血液培養における分布に直結し、重要な情報源になる

Table 2 Antifungal susceptibilities of 49 *Candida* species from blood and vascular catheters

Species (no. of isolates)	Antifungal agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			% Resistant*
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>C. albicans</i> (20)	amphotericin B	$\leq 0.063-1$	0.25	0.5	—
	flucytosine	$\leq 0.125-2$	≤ 0.125	0.5	0.0
	fluconazole	$\leq 0.125-> 64$	0.25	2	10.0
	itraconazole	$\leq 0.031-> 8$	0.031	0.25	10.0
	miconazole	$\leq 0.031-0.063$	≤ 0.031	0.063	0.0
<i>C. parapsilosis</i> (11)	amphotericin B	$\leq 0.063-0.5$	0.125	0.5	—
	flucytosine	$\leq 0.063-1$	0.25	0.5	0.0
	fluconazole	0.5-16	1	2	0.0
	itraconazole	$\leq 0.031-0.5$	0.063	0.125	0.0
	miconazole	0.125-2	0.5	2	0.0
<i>C. glabrata</i> (9)	amphotericin B	0.125-0.5	0.25	0.5	—
	flucytosine	$\leq 0.063-1$	≤ 0.125	> 64	11.1
	fluconazole	4-> 64	4	> 64	11.1
	itraconazole	0.125-> 8	0.5	> 8	44.4
	miconazole	$\leq 0.031-1$	≤ 0.031	1	0.0
<i>C. tropicalis</i> (2)	amphotericin B	0.125-0.5	0.125	0.25	—
	flucytosine	$\leq 0.063-1$	0.25	0.5	0.0
	fluconazole	1-> 64	1	> 64	50.0
	itraconazole	$\leq 0.031-> 8$	0.031	> 8	50.0
	miconazole	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	0.0
<i>Candida</i> spp. (7)	amphotericin B	$\leq 0.06-0.5$	0.125	0.5	—
	flucytosine	$\leq 0.063-1$	≤ 0.125	1	0.0
	fluconazole	$\leq 0.125-4$	2	4	0.0
	itraconazole	$\leq 0.031-0.5$	0.063	0.5	0.0
	miconazole	$\leq 0.031-0.5$	0.5	0.5	0.0
All isolates (49)	amphotericin B	0.063-1	0.125	0.5	—
	flucytosine	$\leq 0.125-> 64$	0.125	0.5	2.0
	fluconazole	$\leq 0.125-> 64$	1	16	8.2
	itraconazole	$\leq 0.031-> 8$	0.063	2	8.2
	miconazole	$\leq 0.031-2$	≤ 0.031	1	4.1

* Percent resistant according to the CLSI breakpoints for flucytosine, fluconazole, itraconazole and miconazole.

と思われる。尿における分布の報告は120検体の検討にて、*C. albicans*:55.0%、*C. parapsilosis*:0.8%、*C. glabrata*:25.8%、*C. tropicalis*:17.5%との報告がある⁵⁾。当院でも分布は類似していた。便に関しては詳細な分布の報告は見られないが、今回の検討ではおおよそ尿における分布と同様であった。

さらに我々は血液培養が陽性となった症例の中で、初回陽性の前後60日以内に尿培養が提出されている症例も検討した。このような検討を行った理由は、カンジダ血症において血中から下行性に尿中へ菌が出現する可能性を考えたためである。カンジダ血症の治療を行う際、その抗真菌学的な効果判定は血液培養の陰性化によってなされ、現在カンジダ血症治療終了の目安は血液培養陰性化後2週間以降が標準とされている⁸⁾。血中から検出されない場合でも尿中より検出される場合は治療効果判定の一助となり得ないだろうか。我々の検討では、血液培養陽性となる2週間以前では尿培養の16%が陽性であったが、前後2週間以内では41%が陽性であり、より高頻度となっていた。またカンジダ血症が判明した時点で抗真菌薬が投与さ

れており、ほぼ全例が血中、尿中ともに陰性化した。投与開始後14日以後に尿中より*Candida*属菌が再検出された症例は5例あり、その中の4例で尿培養が陽性となった時期には血液培養からも検出されていた。5例の内訳は、*C. albicans*が4例、*C. glabrata*が1例であった。抗真菌薬投与終了後に尿中より*Candida*属菌が再検出されることは、カンジダ血症の再燃を示唆している可能性がある。また尿培養と血液培養の違いとして、前者からは皮膚に常在する*C. parapsilosis*が減少に検出されないことが挙げられる。尿中に*C. parapsilosis*が検出された症例は22例あり、19例(86%)に発熱がみられていた。血液培養にて*C. parapsilosis*が陽性となった4日後に、それまでは検出されていなかった尿より*C. parapsilosis*が出現し抗真菌薬投与により消失した症例も認められた。これはカンジダ血症により尿中へ出現した可能性が強く疑われた症例であったが、パルスフィールドゲル電気泳動法などは行っておらず同じ菌株であるとは断定できない。しかし、このように尿中より*C. parapsilosis*が検出される際はカンジダ血症と関連していないか慎重な検討が必要であ

る。

我が国における抗真菌薬感受性に関する 2000 年以降のサーベイランスでは、5-FC やアゾール系薬に対する *C. albicans* の耐性頻度は 5% にも満たないことが示されている³⁾⁹⁾¹⁰⁾。5-FC は当院でも耐性株は 1 株のみでありおおよそ感受性は保たれていた。しかし当院で分離された *C. albicans* は 20 株中 2 株が FLCZ と ITCZ に交叉耐性を示した。*C. glabrata* に関しても、9 株中 FLCZ 耐性が 1 株、ITCZ 耐性が 4 株認められた。諸外国では *C. parapsilosis* のアゾール系薬耐性が危惧されているが当院では認めなかった¹¹⁾。今までの本邦におけるサーベイランスの結果と比較すると、*C. albicans* と *C. glabrata* はアゾール系薬耐性株がいずれもやや多かった。今後の調査では、抗真菌薬の使用状況などを他施設と比較する必要がある。他の抗真菌薬 MCFG は *C. parapsilosis* 以外の *Candida* 属菌には良好な抗真菌活性を示すことが報告されている³⁾。当院でも同様の状況であり、*C. parapsilosis* に対する MIC が高い傾向を認めたが、全ての *Candida* 属菌が良好な感受性を有していた。

今回我々は各検体における *Candida* 属菌の分布、尿培養における *Candida* 属菌の意義、抗真菌薬感受性について報告した。いずれも今まで報告されていることを再確認した内容であるが、今後も継続した検討が必要である。

文 献

- 1) Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, *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 : 150—6.
- 2) Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ : Global surveillance of in vitro activity of micafungin against *Candida* : a comparison with caspofungin by CLSI-recommended methods. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44 : 3533—8.
- 3) Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichihara S : National surveillance of

species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 53 : 283—9.

- 4) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 近藤成美, 猪狩 淳, 森 健 : 血液・血管カテーテルからの真菌分離状況と抗真菌薬に対する感受性について. *感染症誌* 2006 ; 80 : 656—64.
- 5) 内田 幹, 深澤裕美, 遠藤 武, 三上美恵, 大屋とし子, 井上清太郎, 他 : 各種検査材料からのカンジダ属分離状況と抗真菌薬感受性について. *日臨微生物誌* 2006 ; 16 : 74—80.
- 6) Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S : The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 1122—8.
- 7) Presterl E, Daxböck F, Graninger W, Willinger B : Changing pattern of candidaemia 2001-2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. *Clin Microbiol Infect* 2007 ; 13 : 1072—6.
- 8) 河野 茂 : 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編, 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 協和企画, 東京, 2007 ; .
- 9) 山口英世, 内田勝久, 奥住捷子, 小栗豊子, 安達桂子, 川上小夜子, 他 : 抗真菌薬感受性サーベイランス研究会 : 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 (1) : 2001~2002 年度報告. *日臨微生物誌* 2004 ; 14 : 183—93.
- 10) 山口英世, 内田勝久, 西山彌生, 奥住捷子, 小栗豊子, 安達桂子, 他 : 抗真菌薬感受性サーベイランス研究会 : 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研究 (2) : 2003 年度報告. *日臨微生物誌* 2006 ; 16 : 13—22.
- 11) Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ng KP, Colombo A, *et al.* : Global Antifungal Surveillance Group : Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis* : a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 842—9.

Isolation Rate and Susceptibilities of *Candida* Species from Blood, Vascular Catheter, Urine and Stool

Masato TASHIRO^{1,4}, Hinako MURAKAMI², Sadako YOSHIZAWA³,
Kazuhiro TATEDA¹ & Keizo YAMAGUCHI^{1,3}

¹Department of Microbiology, Toho University School of Medicine,

²Department of Laboratory Medicine and ³Department of Infection Control, Toho University Omori Medical Center,

⁴Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

We evaluated species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* isolates during 2002-2008. Of 177 *Candida* isolates from blood, species distribution was 90 (51%) *Candida albicans*, 30 (17%) *C. parapsilosis*, 22 (12%) *C. glabrata*, 6 (3%) *C. tropicalis* and 29 (16%) other *Candida* spp.. Of 162 *Candida* isolates from vascular catheter, species distribution was 87 (54%) *C. albicans*, 14 (9%) *C. parapsilosis*, 36 (22%) *C. glabrata*, 5 (3%), *C. tropicalis*, 2 (1%) *C. krusei* and 18 (11%) other *Candida* spp.. Of 1889 *Candida* isolates from urine, species distribution was 1165 (62%) *C. albicans*, 22 (1%) *C. parapsilosis*, 484 (26%) *C. glabrata*, 83 (4%) *C. tropicalis*, 26 (1%) *C. krusei* and 109 (6%) other *Candida* spp.. Of 782 *Candida* isolates from stool, species distribution was 425 (54%) *C. albicans*, 3 (1%) *C. parapsilosis*, 103 (13%) *C. glabrata*, 28 (4%) *C. tropicalis*, 5 (1%), *C. krusei* and 218 (28%) other *Candida* spp.. Both *C. albicans* and non-*Candida* spp. isolated from urine increased slightly over the past 7 years. Flucytosine, fluconazole, itraconazole and micafungin still have strong activity against *Candida* isolates.