

【短報】

埼玉医科大学病院におけるカンジダ血症の変遷

—ミカファンギン導入前後を中心に—

樽本 憲人・阿部 良伸・山口 敏行・前崎 繁文

埼玉医科大学感染症科・感染制御科*

(平成20年12月26日受付・平成21年10月27日受理)

新規の作用機序を有するエキノキャンディン系抗真菌薬 micafungin (MCFG) がわが国で臨床使用可能となった。2003年埼玉医科大学病院でも使用され始めたが、MCFGの使用可能となった前後の、カンジダ血症の原因菌の検出頻度、治療薬の選択割合、転帰について比較検討した。対象期間は2000年1月から2003年12月(前期)と2005年1月から2007年12月(後期)で、症例を電子カルテその他から抽出した。症例数は前期84例、後期31例であった。原因真菌については *Candida albicans* が占める割合が前期、後期ともに最も多く、前期52.4%、後期40.0%であったが、*Candida parapsilosis* は前期23.8%に対し後期40.0%であった。最も使用された抗真菌薬は、前期はFLCZ、後期はMCFGであった。カンジダ血症の転帰に関しては、前期における死亡が46.0%、後期が12.9%と著明に改善していた。今後カンジダ血症に対してMCFGの使用が推奨されるが、カンジダ血症における non-*albicans* *Candida* の割合の増加についても注意を払う必要がある。

Key words: candidemia, fluconazole, micafungin, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*

カンジダ属は腸管や皮膚などヒトに常在する真菌であり、特に免疫不全状態では深在性真菌症を発症しうる。カンジダ属は敗血症の原因微生物としてブドウ球菌や腸球菌などについて多く、死亡率も5~71%と高いため¹⁾、カンジダ血症の早期診断および適切な経験的治療を行うことは重要である。カンジダ血症の原因真菌としては *Candida albicans* が最も多いが、*Candida glabrata* や *Candida parapsilosis* などいわゆる non-*albicans* *Candida* も近年増加しているとの報告もある。カンジダ属は菌種によって抗真菌薬の感受性が異なるため、経験的治療を行う際には、各施設におけるカンジダ血症の原因菌種の分離頻度を確認しておくことは抗真菌薬の選択に有用であると考えられる。

カンジダ血症の治療として fluconazole (FLCZ) が第一選択とされてきたが、*C. glabrata* や *Candida krusei* などは FLCZ に低感受性を示す株が多いため、これらの菌種によるカンジダ血症では転帰が不良となることも経験されてきた。ところが、2002年12月、新規の作用機序を有するエキノキャンディン系抗真菌薬 micafungin (MCFG) がわが国で臨床使用可能となった。MCFG は、FLCZ に対して低感受性である non-*albicans* *Candida* に対しても優れた抗真菌活性を有し、カンジダ血症の治療薬として臨床的に有効であることが示され、近年、カンジダ血症に対する第一選択として FLCZ のかわりに使用され

つつある。

そこで、埼玉医科大学病院(当院)におけるカンジダ血症の原因真菌の検出頻度や、使用された抗真菌薬、その転帰について検討した。さらに、MCFG が臨床使用可能となった前後における原因真菌や転帰の比較を行った。

当院は急性期総合病院であり、診療科は血液内科、腎臓内科、臨床腫瘍科など内科系11診療科、心臓外科、消化器・一般外科など外科系14診療科、小児科、小児心臓外科など小児科系3診療科が存在し、病床数は約1,400床を有する。なお、各診療科の専門病棟にはICU病床が存在するが、いわゆるICU病棟は開設されていなかった。

対象期間は、MCFG が主に臨床使用され始める前の2000年1月~2003年12月の4年間(前期)と、臨床使用され始めた後の2005年1月~2007年12月の3年間(後期)とした。対象症例は、当院の全診療科において、主に主治医によって採取された血液培養検体よりカンジダ属が分離培養された症例から、臨床的にカンジダ血症と診断された症例を、細菌検査室のデータベースから選び、各症例における検出時の年齢、性別、基礎疾患、入院病棟名、抗真菌薬の投与方法、死亡などの転帰を電子カルテから抽出した。今回の検討では、同一菌種が同一症例より連続して検出された場合1症例として取り扱っ

*埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

Table 1. Candidemia incidence

	2000/2003	2005/2007
Cases	81	31
Average age at onset (years)	63.4	50.7
Gender (male/female)	54/30	17/14
Annual case incidence	21.0	10.3
Patients/1,000	1.11	0.54

Table 2. Diseases underlying candidemia

	2000/2003 (%)	2005/2007 (%)
Treatment classification		
Internal medicine	63 (75)	15 (48)
Surgery	18 (21)	10 (32)
Pediatrics	3 (4)	6 (20)
Disease		
Cancer	32 (38)	14 (45)
Cardiovascular	26 (30)	10 (32)
Cerebrovascular	20 (24)	5 (16)
Diabetes mellitus	13 (15)	6 (19)
Postoperative	16 (19)	11 (35)

た。また、菌種の検討では2菌種以上が同一症例より検出された場合、それぞれ別個の症例として取り扱った。血液培養検体とカテーテル先端培養検体から同時にカンジダ属が分離培養されたものをカテーテル関連血流感染症とした。なお、発熱などの臨床症状、炎症反応や β -D-グルカンなどを含めた血液検査結果を元に、検出された真菌が検体採取時の汚染によると考えられた症例は除外した。

血液培養はBACTEC[®] 9240systemを使用し、カテーテル先端培養についてはBrain Heart Infusion 液体培地で、37°Cで培養後、血液寒天培地かマッコンキー培地にて培養したものを使用した。菌種の同定について、CHROMagar[™]による簡易同定結果を今回の検討では使用し、これにて同定困難な場合にはVITEK[®] systemを使用した。

対象症例数、平均年齢、男女別症例数、年間発症数、入院100人あたりの発症数をTable 1に示した。特に年間発症数は減少傾向を示していた。

また、患者背景の比較について、病棟別症例数と各症例の基礎疾患をまとめたものをTable 2に示した。内科系病棟での症例数は前期が63例(75%)に比して後期は15例(48%)と減少した。また、基礎疾患として、前期、後期ともに悪性腫瘍が最も多く、その他心血管疾患、脳血管疾患、糖尿病、手術後などの症例がみられたが、これらに傾向の変化はみられなかった。

原因真菌別症例数についてTable 3に示した。*C. albicans*が前期、後期ともに最も多かったが、*C. parapsilosis*は前期と比べて後期の分離頻度が高くなっていた。これ

Table 3. *Candida* spp. from the blood culture isolation

<i>Candida</i>	2000/2003 (%)	2005/2007 (%)
<i>Albicans</i>	44 (52)	12 (40)
<i>Parapsilosis</i>	20 (24)	12 (40)
<i>Glabrata</i>	12 (14)	2 (7)
<i>Tropicalis</i>	5 (6)	3 (10)
<i>Krusei</i>	3 (4)	1 (3)

Table 4. Antifungal agents used in treating candidemia

Antifungal	2000/2003	2005/2007
Fluconazole		
> 200 mg	12	3
\leq 200 mg	39	2
Micafungin		
\geq 150 mg	1	7
< 150 mg	1	6
Amphotericin B	2	0
AmBisome	0	2
Amphotericin B + Fluconazole	2	0
Micafungin + Fluconazole	0	2
sum	57	22

らのなかで、同一症例より複数の菌種が検出されたのは1症例のみであり、この菌種は*C. glabrata*と*Candida tropicalis*であった。また、3菌種以上が同一症例から検出されたものはなかった。

カテーテル関連血流感染症の原因真菌として、前期は36株(44.4%)、後期は11株(36.7%)であり、減少傾向であった。特に、後期における菌種別検討では*C. albicans*が5株(41.7%)、*C. parapsilosis*が4株(33.3%)であった。

初回投与された抗真菌薬についてTable 4に示した。前期はFLCZ、後期はMCFGが最も使用されていた。FLCZとMCFGが併用されていた2症例は、ともに基礎疾患として悪性腫瘍が認められ、うち1症例は死亡の転帰をたどっていたが、死因はカンジダ血症でなかった。

抗真菌薬治療後も繰り返し血液培養からカンジダ属が検出された症例は3例あった。1例目は0歳女性、*C. parapsilosis*の検出例であり、MCFG 5 mg/日 19日間→FLCZ 10 mg/日 14日間→ABPH-B 6 mg/日 10日間投与がされたがカンジダ血症により死亡した。2例目は45歳男性、*C. parapsilosis*の検出例であり、MCFG 300 mg/日 19日間→VRCZ 400 mg/日 57日間投与にてカンジダ血症は治癒した。3例目は86歳男性、*C. glabrata*に対しMCFG 50 mg/日 22日間投与後*C. tropicalis*が検出され、MCFG 150 mg/日 10日間→fos-fluconazole 400 mg/日 24日間投与にて改善を認めた。なお、これら症例におけるカンジダ属に対するMCFGの感受性検査は行われていなかった。全症例をとおして*Trichosporon*属などによるbreakthrough感染症は認められていなかった。また、カンジダ血症判明後、眼科へのコンサルトが行われたの

は3例(9.7%)であったが、カンジダ性眼内炎と診断された症例が1例あった。

カンジダ血症に伴う死亡の転帰にいたったのは、前期が39例(46%)、後期が4例(12.9%)で、著明に改善した。後期において死亡例を抗真菌薬別に検討したところ、FLCZが1例、MCFGが2例、MCFG+FLCZが1例であった。

今回の検討において、発症した病棟や基礎疾患の比較では前期と後期との間に大きな変化はなかったが、カンジダ血症の年間発症数は前期に比して後期は明らかに減少した。年間発症頻度が減少した理由として、2005年頃からの閉鎖式回路の導入、三方活栓使用の原則中止などを盛り込んだ末梢静脈留置方法のマニュアル改定や単包化アルコール綿の導入が順次行われたことなどが一因であったと推察された。

カンジダ血症の原因菌種について、前期と比較して、後期は *C. parapsilosis* の占める割合が増加したが、特に多いとはいえず²⁾、本菌種による感染例の多発など、院内感染を疑わせるような事象も確認されなかった。caspo-fungin の使用により *C. parapsilosis* 血症の割合が増加したとの報告があり³⁾、MCFG も同様のことがいえるかもしれない。また、中心静脈カテーテルの使用は *C. parapsilosis* 血症の危険因子であるが⁴⁾、*C. parapsilosis* によるカテーテル関連真菌血症は4例であり、*C. albicans* とほぼ同程度の頻度であった。*C. parapsilosis* に対する MCFG の minimum inhibitory concentration (MIC) が、*C. albicans* などに対する MIC よりやや高値を示すとされ⁵⁾、MCFG の選択圧により *C. parapsilosis* の占める割合が増加した可能性も考えられた。ただし、真菌感染症において、現在のポリエン系やエキノキャンディン系などの薬剤感受性検査と臨床効果との間に十分な相関があるとは確認されておらず⁶⁾、*C. parapsilosis* に対する MCFG の MIC 値が高いことが、*C. parapsilosis* の占める割合が増加した理由とは断定できない。

カンジダ血症に対する初期選択薬として、前期は FLCZ が63%と最も多かったが、MCFG は2003年3月より当院においても採用され、後期は MCFG が52%と最も多かった。これは、MCFG の副作用が FLCZ と同様に少ないこと、また MCFG は FLCZ より多くのカンジダ属に対して優れた抗真菌活性を有することなど、MCFG の有用性が臨床医に認知されたことが一因と考えられた。

転帰に関して、カンジダ血症が死因と考えられる症例は、FLCZ が多く選択された前期と比較して MCFG が多く選択された後期で改善が認められた。前期の転帰が不良であった理由について、FLCZ の投与量が200 mg/日以下の症例も多く、投与量が不十分であったことが原因であった可能性も考えられた。後期における MCFG の1日投与量に関しては、150 mg/日未満である症例を6例

認めたが、特に使用量が少ないことにより臨床的に無効であるという報告は認められていない⁷⁾。しかし、マウスでの検討においてカンジダ属に対する MCFG の効果と AUC/MIC は相関するとされ、用量依存的な効果を示す可能性もある⁸⁾。また、MCFG 使用下における breakthrough 感染症として *Trichosporon* 属に注意をしなければならない⁹⁾。今回の検討では、不十分な検査のために診断できていなかった可能性は否定できないが、breakthrough 感染症は認められなかった。今後も難治例に対しては、積極的に血液培養を行う必要があり、また *C. parapsilosis* を含めた non-*albicans* *Candida* の増加にも注意を払っていく必要がある。

本報告の要旨は、第52回日本医真菌学会総会、平成20年9月10日、長崎で発表した。

文 献

- 1) Falagas M E, Apostolou K E, Pappas V D: Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 419-25
- 2) Almirante B, Rodríguez D, Park B J, Cuenca-Estrella M, Planes A M, Almela M, et al; Barcelona Candidemia Project Study Group: Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1829-35
- 3) Forrest G N, Weekes E, Johnson J K: Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect* 2008; 56: 126-9
- 4) 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* 2008; 112: 2493-9
- 5) Spellberg B J, Filler S G, Edwards J E Jr: Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 244-51
- 6) Rex J H, Pfaller M A, Walsh T J, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum M A, et al: Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 643-58
- 7) Pappas P G, Rotstein C M, Betts R F, Nucci M, Talwar D, De Waele J J, et al: Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 883-93
- 8) Louie A, Deziel M, Liu W, Drusano M F, Gumbo T, Drusano G L: 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: 5058-68
- 9) 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

Clinical aspects of candidemia before and after the introduction of micafungin in Saitama Medical School Hospital

Norihito Tarumoto, Yoshinobu Abe, Toshiyuki Yamaguchi and Shigefumi Maesaki

Department of Infectious Diseases and Infection Control, Saitama Medical School, 38 Morohongo, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama, Japan

The antifungal agent micafungin, developed in Japan, was approved for use in 2003 in treating. The proportion of *Candida* spp we compared prognosis and other clinical parameters among those treated for candidemia in pre-micafungin use in 2000/2003 and post-micafungin use in 2004/2007. Preuse cases numbered 84 and postuse cases 31. *Candida albicans* isolation was 52.4% in preuse and 40.0% in postuse. *Candida parapsilosis* accounted for 23.8% in preuse and 40.0% in postuse. The treatment of choice as an antifungal agent in 2000/2003 was fluconazole and micafungin thereafter. The mortality prognosis in those with candidemia was 46.0% in the preuse period, and 12.9% in postuse. This suggests that while micafungin has proven very useful in treating candidemia, it should still be determined whether the proportion of non-*albicans Candida* has increased.