

# 小児における深在性真菌感染症～深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 小児領域 (追補版) に即して～

森 雅亮

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座\*

受付日: 2018年10月16日 受理日: 2019年11月6日

小児においては成長に伴う免疫能が未熟であることに加え、原疾患に対する積極的な免疫治療が進歩したことで、深在性真菌症の発症リスクが以前より増加していることが認識されている。小児での深在性真菌症の診断は困難であるが、真菌血症、髄膜炎、呼吸器感染症（肺炎、肺膿瘍、間質性肺炎など）、消化管感染症などが報告されている。原因不明または抗菌薬に不応性発熱の存在に加え、患児の原疾患（染色体異常、免疫不全症、悪性疾患など）、家族歴（易感染性）、リスクファクターの聴取・検出（中心静脈カテーテル挿入症例、ステロイド薬・免疫抑制薬使用症例、人工呼吸器装着症例）など問診を含めた十分な経過観察を要する。

近年になり、本邦において小児で適応が認可されている抗真菌薬は、これまでのミカファンギン、リポソーマルアムホテリシン B、フルコナゾールの3剤に加え、ポリコナゾール、カスポファンギンを含めた5剤になり、治療の幅が大きく広がった。感受性や忍容性に鑑みて、小児において適応外使用となる薬剤も駆使して治療にあたる必要がある。小児科領域での抗真菌薬の投与は、その有効性を考え、副作用のモニタリングを確実にを行う必要がある。なお、深在性真菌症はさまざまな宿主側の免疫低下などを背景にもつ場合が多く、それらに対する十分な補助療法の併用も効果を得るためには重要である。

以上の現状に鑑み、2014年2月『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014』の改訂、さらに2015年9月には小児領域に対する新規適応取得薬剤の追加により追補版を作成した。ガイドライン追補版では、小児領域の記述を「免疫不全症」、「小児血液・腫瘍性疾患」、「新生児」に重点をおいて記載しており、各分野における「深在性真菌症」の背景、リスクファクター、診断、治療について詳細に解説してある。

**Key words:** deep-seated mycoses, Japanese guideline, child

## 1. 小児における深在性真菌感染症の発症要因

深在性真菌症の発症には宿主における防御能の未熟性または破綻が大きく関与しているといわれており、免疫能の破綻を来している者、いわゆる immunocompromised host に発症する深在性真菌症としてカンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症、ムーコル症が挙げられる。小児においては成長に伴う免疫能が未熟であることに加え、原疾患

に対する積極的な免疫治療が進歩したことで、深在性真菌症の発症リスクが以前より増加していることが認識されている。すなわち、小児領域においても、成人領域と同様、化学療法で著明な好中球減少を来す急性白血病や再生不良性貧血患者ではカンジダ症やアスペルギルス症が多く、細胞性免疫が強く傷害される後天性免疫不全症候群や免疫抑制薬を投与されている腎移植患者ではクリプトコックス症が問題

\*東京都文京区湯島 1-5-45

となっている。

## II. 基本病態

宿主の状態はもとより、真菌自体の発症形態によっても病像が異なるため、ここでは発症形態（内因性か外因性か）で分けて病態生理を考えることとする（Table 1）。

### 1. 内因性真菌症

カンジダは内因性真菌症の代表的なもので皮膚・腸管の常在菌でもあるが、抗菌薬、抗腫瘍薬の投与などにより消化管カンジダ症を生じやすく、これが深部臓器への播種を惹起する。全身臓器への播種は体内への侵入菌量が少なければ肝・脾臓に局限するが、菌量が多ければ中枢神経系、心臓、腎臓に病巣を形成する。またカンジダは誤嚥その他で経気道的に体内に侵入し細菌との混合感染によって気管支肺炎や肺膿瘍を惹起したり、IVHなどのカテーテル挿入部からの感染により敗血症を惹起したりすることも知られている。

### 2. 外因性真菌症

外因性真菌症としてはアスペルギルス、ムーコル、クリプトコックスが存在しており、汚染された環境、食物、医療器材が感染を引き起こすとされている。環境中、食物に通常に存在する真菌症の胞子を吸入することにより呼吸器系に不顕性感染を起こしたのち、宿主側の防御能・免疫能が低下するに伴い呼吸器系臓器の破壊および全身に播種する重篤な状態を引き起こす。

## III. 主な臨床症状

深在性真菌感染症は、基礎疾患の重篤な際に発症するため症状に特徴的なものがみられない。血液や髄液など無菌的な検体から真菌が分離された場合診断意義は大きいですが、基礎疾患や異物の存在があり、反復して真菌が分離される場合や抗菌薬に不応性の臨床症状が真菌感染を強く疑わせる。

小児において、深在性真菌症の診断は困難であるが、真菌血症、髄膜炎、呼吸器感染症（肺炎、肺膿瘍、間質性肺炎など）、消化管感染症などが報告されている。原因不明または抗菌薬に不応性発熱の存在に加え、患児の原疾患（ダウン症候群のような染色体異常、慢性肉芽腫症や高IgE症候群などの免疫不全症、悪性疾患など）、家族歴（易感染性）、リスクファクターの聴取・検出（中心静脈カテーテル挿入症例、ステロイド薬・免疫抑制薬使用症例、人

Table 1. The main pathogenic fungi in deep-seated mycoses

#### 1. Endogenous mycoses

・ *Candida* spp.

*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*,  
*C. guilliermondii*

#### 2. Exogenous mycoses

・ *Aspergillus* spp.

*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*

・ *Cryptococcus* spp.

*C. neoformans*, *C. gatti*

・ *Mucormycosis*

*Rhizopus oryzae*, *Lichtheimia corymbifera*

工呼吸器装着症例）など問診を含めた十分な経過観察を要する<sup>1-3)</sup>。

## IV. 診断のための臨床検査

### 1. 検査所見

#### (1) 培養検査または病理組織学的診断

血液または喀痰培養にて塗沫標本の検鏡で真菌が同定されるが、菌量とともにカンジダでは仮性菌糸、アスペルギルスでは菌糸性菌要素など増殖型真菌要素の鏡検による検出も診断的価値が高い。

#### (2) 血清学的抗原診断法

補助診断法として、 $\beta$ -D-グルカン値に加えて、アスペルギルス症ならアスペルギルス GM 抗原、カンジダ症ならカンジダマンナン抗原を測定して診断する。

#### (3) 遺伝子診断法

PCR法でアスペルギルスやカンジダ遺伝子の証明をすることにより診断に直結した例も散見されている。

### 2. 画像検査

胸・腹部単純 X 線検査、腹部超音波検査、MRI 検査、CT 検査（カンジダ症ではびまん性陰影、浸潤影、アスペルギルス症では halo sign, air-crescent sign）などの画像所見で補助的に深在性真菌症が疑われる場合も少なくない。

さらに真菌性眼内炎を引き起こす症例もみられることもあり、眼底検査は眼症状がなくても行うべきである<sup>1-3)</sup>。

## V. よく使用される抗真菌薬の特徴

近年になり、本邦において小児で適応が認可されている抗真菌薬は、これまでのミカファンギン (MCFG)、リボソーマルアムホテリシン B (L-AMB)、フルコナゾール (FLCZ) の 3 剤に加え、ポリコナ

ゾール（VRCZ）、カスポファンギン（CPFG）を含めた5剤になり、治療の幅が大きく広がった。感受性や忍容性に鑑みて、小児において適応外使用となる薬剤も駆使して治療にあたる必要がある（Table 2）。以下にそれぞれの抗真菌薬における特徴を示す。

#### 1. MCFG

真菌細胞壁の主要構成成分1, 3- $\beta$ -D-グルカンの生合成を阻害する新規作用機序のキャンディン系抗真菌薬である。カンジダ属、アスペルギルス属に強い抗真菌活性を有し、アゾール耐性のカンジダ、アゾール低感受性の non-*albicans* カンジダにも優れた活性を示す。クリプトコックスには無効である。安全性に優れ、薬物相互作用の報告はない。造血幹細胞移植後における予防投与の適応がある。小児においてはカンジダ症に対する予防や治療に用いられる第一選択薬で、アスペルギルス症に対してL-AMBと併用される。

#### 2. L-AMB

アムホテリシンB（AMPH-B）（適応外）の幅広い抗真菌スペクトルと殺菌的作用を維持したまま副作用軽減に成功した。また、病巣内への移行性もAMPH-Bに比し改善されており、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（FN）にも適応がある。L-AMBはAMPH-Bに比べ腎毒性が少なく、小児で使用しやすい。

#### 3. FLCZ

腸管からの吸収がよく、血中半減期が長く（約30時間）、かつ組織移行もよい。髄液内濃度は血中濃度の79~96%に達する。抗真菌活性は弱いですが、カンジダ、クリプトコックスには良好な効果が得られる。ただし、近年FLCZに耐性のカンジダ属感染がみられるので注意する。また、FLCZのプロドラッグであり溶解性を向上させたホスフルコナゾール（適応外）では、投与液量の少量化が可能となった。これによりローディングドースの投与が一般化し、投与開始早期から高い血中濃度が得られ、速やかな治療効果が期待できるようになった。

#### 4. VRCZ

カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属などに強い抗真菌活性を有する。注射薬と錠剤があり、両者同等の血中濃度が得られる。羞明、視覚障害などの眼科的副作用があるが、一過性、可逆性なので注意して使用する。ただし、日本人を含む

アジア人では代謝酵素の活性の低い者が30%程度みられ、血中濃度が高くなり副作用発現のリスクが高まるので注意する。血中濃度測定が保険適用で可能である。特に中枢神経系感染症では薬剤移行性から考慮すべきである。本邦では、2014年に2歳以上に対する小児の適応も追加され、また2018年になって、造血幹細胞移植患者における予防の適応も取得した。

#### 5. CPFG

2012年に新しく発売されたキャンディン系抗真菌薬である。有効性、安全性に優れ、適応症はカンジダ属、アスペルギルス属真菌による各種感染症であるが、真菌感染症が疑われるFNでの経験的治療の適応も有している。用法用量は、1日1回50mg投与の同一投与量（一部は初回70mgのローディングを行う）ですべての感染症に用いられる。海外の豊富な臨床データがあり、アスペルギルス症に対するサルベージ治療や重症例などでの併用療法にも適しているとされる。2014年に小児の適応も追加されている。

#### 6. イトラコナゾール（ITCZ）（適応外）

血中半減期が長い。組織移行も良好である。アスペルギルスを含む広い菌株に有効である。カプセルは食直後に服用する。内用液は吸収がよく食事の影響を受けない。注射薬および内用液は投与初期から高い血中濃度が得られる。小児への適応は未承認であるが、『一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン』<sup>3)</sup>には、経口投与4~6mg/kg/日（最大200mg/日）分1~2が推奨されている。

#### 7. AMPH-B（適応外）

副作用は強いが、現在なお主要な治療薬であるポリエン系抗菌薬である。錠剤、シロップなどの経口薬と注射薬がある。発熱、悪心・嘔吐、腎障害など多くの副作用は一時の休薬で回復するので回復を待って治療を再開する。休薬後7日以上を経て再開する場合には、用法・用量に従い初回量から再開する。カンジダ、アスペルギルス、クリプトコックス、ムーコルなど各種真菌に広く適応をもつ。近年はより毒性の少ないL-AMBが小児では使用される傾向にある。

#### VI. 代表的病原真菌に対する一般的治療と注意点

抗真菌薬はヒトと同じ真核細胞を有する真菌細胞

Table 2. Dosage regimens and doses of antifungal drugs in children

	Neonates	Children
Intravenous FLCZ	<p><b>[Treatment]</b> 0-2 weeks after birth: 6-12 mg/kg/dose, every 72 hours 3-4 weeks after birth: 6-12 mg/kg/dose, every 48 hours 5 or more weeks after birth: 6-12 mg/kg/dose, every 24 hours</p> <p><b>[Prevention]</b> 0-2 weeks after birth: 3 or 6 mg/kg/dose, every 72 hours 3-4 weeks after birth: 3 or 6 mg/kg/dose, every 48 hours 5-6 weeks after birth: 3 or 6 mg/kg/dose, every 24 hours</p>	<p><b>[Treatment]</b> 6-12 mg/kg/dose (up to 400 mg), given once a day intravenously</p> <p><b>[Prevention in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients]</b> 12 mg/kg/dose (up to 400 mg), given once a day intravenously</p>
Oral FLCZ Dry syrups Capsules	<p><b>[Treatment]</b> 0-2 weeks after birth: 6-12 mg/kg/dose, every 72 hours 3-4 weeks after birth: 6-12 mg/kg/dose, every 48 hours 5 or more weeks after birth: 6-12 mg/kg/dose, every 24 hours</p> <p><b>[Prevention]</b> 0-2 weeks after birth: 3 or 6 mg/kg/dose, every 72 hours 3-4 weeks after birth: 3 or 6 mg/kg/dose, every 48 hours 5-6 weeks after birth: 3 or 6 mg/kg/dose, every 24 hours</p>	<p><b>[Treatment/General prevention]</b> 6-12 mg/kg/dose (up to 400 mg), given once a day orally</p> <p><b>[Prevention in HSCT patients]</b> 12 mg/kg/dose (up to 400 mg), given once a day orally</p>
Intravenous F-FLCZ [Off-label use]	Doses are in accordance with intravenous FLCZ doses.	Doses are in accordance with intravenous FLCZ doses, except for days 1 and 2 when the dose should be doubled.
ITCZ intravenous drip [Off-label use]		5 mg/kg/dose (up to 200 mg), given twice a day on days 1 and 2, and 5 mg/kg/dose (up to 200 mg), given once a day on day 3 and thereafter by intravenous drip infusion.
ITCZ oral solution [Off-label use]		2.5 mg/kg/dose, twice a day, or 5 mg/kg/dose, once a day, given orally on an empty stomach (up to 200 mg/dose, 400 mg/day)
ITCZ capsules [Off-label use]		2.5 mg/kg/dose, twice a day, or 5 mg/kg/dose, once a day, given orally immediately after a meal (up to 200 mg/dose) *Note that absorption is less stable than with an oral solution.
VRCZ intravenous drip		<p><b>[Treatment] [Prevention in HSCT patients]</b> [Patients aged at least 2 years but less than 12 years old and those aged at least 12 years old and weighing less than 50 kg] 9 mg/kg/dose on day 1, and 8 mg/kg/dose on day 2 and twice a day thereafter, given by intravenous drip infusion. The dose may be increased by 1 mg/kg each time if the effect is insufficient, or reduced by 1 mg/kg each time if it is not sufficiently tolerated.</p> <p>[Patients aged at least 12 years and weighing at least 50 kg] 6 mg/kg/dose on day 1, and 4 mg/kg/dose on day 2 and twice a day thereafter, given by intravenous drip infusion. *It is desirable to measure the trough blood levels.</p>
VRCZ tablets		<p><b>[Treatment] [Prevention in HSCT patients]</b> [Patients aged at least 2 years and less than 12 years old and those aged at least 12 years old and weighing less than 50 kg] 9 mg/kg/dose (up to 350 mg), twice a day, given orally between meals</p> <p>[Patients aged at least 12 years and weighing at least 50 kg] 200 mg/dose, twice a day, given orally between meals (up to 300 mg/dose in adults) *Note that the bioavailability of tablets is low in children. *It is desirable to measure the trough blood levels. *Prevention in HSCT patients should be restricted to patients at high risk of fungal infection (e.g., with a predicted decrease in neutrophil count to less than 500/mm<sup>3</sup>).</p>

(Continued)

Table 2. (Continued)

	Neonates	Children
MCZ intravenous drip [Off-label use]	5-10 mg/kg/dose, twice a day, given by intravenous drip	5-15 mg/kg/dose, 2 or 3 times a day, given by intravenous drip
MCFG intravenous drip	<b>[Treatment]</b> 1-6 mg/kg/dose (may be increased to 10-15 mg/kg/dose), once a day, given by intravenous drip infusion <b>[Prevention]</b> 1 mg/kg/dose, once a day, given by intravenous drip infusion	<b>[Treatment]</b> 3-6 mg/kg/dose (up to 300 mg), once a day, given by intravenous drip infusion <b>[Prevention]</b> 1 mg/kg/dose (up to 50 mg), once a day, given by intravenous drip infusion
CPFG intravenous drip	25 mg/m <sup>2</sup> /dose, once a day, given by intravenous drip infusion	70 mg/m <sup>2</sup> /dose (up to 70 mg) on day 1, 50-70 mg/m <sup>2</sup> /dose (up to 70 mg) on day 2 and thereafter, once a day, given by intravenous drip infusion
L-AMB intravenous drip <sup>†</sup>	2.5 mg/kg/dose (may be increased to 5 mg/kg/dose), once a day, given by intravenous drip infusion	2.5 mg/kg/dose (may be increased to 5 mg/kg/dose), once a day, given by intravenous drip infusion <b>[Cryptococcal meningitis]</b> The dose may be increased up to 6 mg/kg/dose.
AMPH-B intravenous drip [Off-label use]	0.25 mg/kg/dose on day 1, gradually increased to 0.5 mg-1 mg/kg/dose, once a day, given over at least 3-6 hours by intravenous drip	0.25 mg/kg/dose on day 1, gradually increased to 0.5 mg/kg/dose (may be increased to 1 mg/kg/day to 1.5 mg/kg every other day), once a day, given over at least 3-6 hours by intravenous drip infusion
AMPH-B syrups		<b>[Inhibition of <i>Candida</i> spp. proliferation in the gastrointestinal tract]</b> 1-2 mL/dose in infants, 2-3 mL/dose in young children, and 4 mL/dose in schoolchildren, 2-4 times a day, given orally after meals
5-FC tablets [Off-label use]		25-50 mg/kg/dose, 4 times a day, given orally

<sup>†</sup> Because there is no mention of age limitation such as "normally in adults" in the package insert, use in children is construed as possible. However, this product should be used carefully at the physician's discretion because there is a note of caution about its use in children.

\* Although there are descriptions of non-adaptation use and non-adaptation amount in the table, in order to respect the contents of the original guideline, the expressions are kept as they are.

(partially modified and reprinted from Reference 1), 2))

に対してその増殖抑制もしくは殺真菌作用を示す薬剤で、ヒトの細胞にも障害を示す場合(副作用発現)も少なくない。そのため、その種類も限られたものであり、有効性のみならず安全性にも十分に配慮してそれらを使用する必要がある。小児における真菌感染症に対する薬剤治療の原則は、基本的には感染症の起因真菌の同定、感受性のある抗真菌薬の選択と十分な治療である。しかし新生児・乳児期では肝・腎機能をはじめとする諸臓器の未熟性がみられるため、抗真菌薬の投与は代謝・排泄をつかさどる臓器に影響を与えうる。したがって、小児科領域での抗真菌薬の投与は、その有効性を考え、副作用のモニタリングを確実に行う必要がある。なお、深在性真菌症はさまざまな宿主側の免疫低下などを背景にもつ場合が多く、それらに対する十分な補助療法の併用も効果を得るためには重要である<sup>1-3)</sup>。

## 1. カンジダ属

*Candida albicans* を代表とする酵母様真菌であるが、ヒトの生体内にも常在するので内因性感染を生じる。最も代表的な病態はカンジダ血症であり、治療が遅れると全身播種や眼内炎に進展する。特に長期にわたる高カロリー輸液やカテーテル留置を行っている患者では注意が必要で、治療は FLCZ が第一選択である。近年、FLCZ に低感受性の *C. albicans* 以外のカンジダ属が増加しており、これらには FLCZ 高用量や CPFG, MCFG や L-AMB などを用いる。カンジダ症での抗真菌薬の治療期間は、通常 2 週間程度で十分であるが、高度免疫不全患者ではさらに長期投与も必要となる。

## 2. アスペルギルス属

*Aspergillus fumigatus* など自然界に常棲する糸状菌の胞子(分生子)を吸入することによって肺感染を生じる。患者状態や肺での器質的障害の有無に

よって急性型、慢性型そして中間型の感染型を示す。最も重症で予後不良な急性型は侵襲性アスペルギルス症と呼ばれ、好中球減少状態やステロイド使用中や移植後などにみられる。VRCZ や L-AMB が第一選択だが、効果が得られない場合、おのおのの併用も行われる。慢性型はアスペルギローマが主な病型で、古い肺の空洞内などにアスペルギルスが慢性的に棲みついた状態のもので、無症状のことも多いが、抗真菌薬による治療は必ずしも行われず外科的切除を考慮する。中間型は慢性壊死性肺アスペルギルス症などで、アスペルギローマから進展することが多い。長期間の治療が必要で、症状の強い時期は CPF、MCFG や L-AMB などの注射薬で治療し、安定期には ITCZ (適応外) や VRCZ の経口薬を用いるが、やはり外科的治療を検討する。アスペルギルス症での抗真菌薬の治療期間は、急性型では宿主状態の改善に応じた効果がみられることが多いので、血液悪性疾患などでは1カ月以上と長期になることも多い。慢性型では急性期に注射用抗真菌薬での治療を通常2~4週間、その後維持療法で経口薬が使用されるが、その適正な使用期間については十分なデータがなく、症状の改善傾向がみられる限りは継続使用する。ときに数年間にわたる治療も行われる。

### 3. クリプトコックス属

自然界に常棲する酵母様真菌であり、ハトなどの鳥類の糞中で活発に増殖し、その細胞を吸入することによって肺感染を生じる。髄膜炎も代表的な病態の一つであり、健常人にも感染するが、AIDS患者に発症しやすいことが知られている。特に免疫異常がない例での第一選択は FLCZ あるいは L-AMB + 5-フルオロシトシン (5-FC) (適応外)、免疫異常がある場合や重症例では L-AMB + 5-FC、VRCZ が用いられる。クリプトコックス症での抗真菌薬の治療期間は免疫不全患者ではその基礎疾患の状況によるが、3カ月~1年以上、慢性型の肺感染では3~6カ月を目安とする。抗原価の推移は中止時期の判定には用いられない。

### 4. 相互作用に関する注意点

アゾール系抗真菌薬 (FLCZ、ITCZ など) と トリアゾラム (ハルシオン) との併用で トリアゾラム の血中濃度が3倍、排泄半減期が6~7倍になるので併用しない。ITCZ と シンバスタチン (リポバス) との併用でシンバスタチンの血中濃度上昇による横

紋筋融解症発現の報告がある。ITCZ と トリアゾラム、ピモジド (オーラップ) との併用で QT 延長や心停止の報告があり併用禁忌である。

### VII. 小児領域における診断・治療の実際

2009年7月~2010年3月に行われた小児深在性真菌症治療の全国実態調査では、症例を有していた施設数は65施設で、対象症例は232例であった。基礎疾患としては、血液疾患 (69%) が多かったが、免疫不全症 (25%) や新生児・未熟児 (16%) の症例も少なくなかった。病態では、敗血症、肺炎を呈する症例が多くみられ、アスペルギルスとカンジダがほぼ同数例であった。臨床の間では、小児において抗真菌薬を選択する際に、「安全性」が重視されるだけでなく、抗真菌力が強く臨床効果が高い薬剤を使用する、すなわち「有効性」が決め手となっており、小児で未承認の抗真菌薬が多く使われている事実が明白になった<sup>4)</sup>。

今回は、上述した現状に鑑み、2014年2月『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014』の改訂<sup>1,5)</sup>、さらに2015年9月には小児領域に対する新規適応取得薬剤の追加により追補版を作成した<sup>2)</sup>。ガイドライン追補版では、小児領域の記述を「免疫不全症」、「小児血液・腫瘍性疾患」、「新生児」に重点を置いて記載してあり、各分野の「深在性真菌症」の背景、リスクファクター、診断、治療について詳細に解説してあるので、ご照覧いただけたら幸いです。

### 追記

論文および表の中には、適応外使用の記載が存在しているが、原著のガイドラインの内容を尊重するため、適宜本文中や表の各所にその点を明示してそのまま記した。ご了承いただけたら幸いです。

利益相反自己申告：著者 (森 雅亮) は、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、日本化薬株式会社、東和薬品株式会社、あゆみ製薬株式会社、CSL ベーリング株式会社、日本血液製剤機構、ユーシービージャパン株式会社より寄附講座の資金援助を受けている。

著者は、MSD 株式会社、ジャパンワクチン株式会社、中外製薬株式会社、アッヴィ合同会社より講演料を受けている。

著者は、アッヴィ合同会社より研究助成を受けている。

## 文献

- 1) 森 雅亮：小児領域。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 2014，協和企画，東京，30-4，182-97，254-9
- 2) 森 雅亮：小児領域（追補版）。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 2014 小児領域改訂版，協和企画，東京，2015
- 3) 森 雅亮：一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン（小児領域）。一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン作成委員会 編，日本化学療法学会，東京，2009
- 4) Mori M: Nationwide survey of treatment for pediatric patients with invasive fungal infections in Japan. *J Infect Chemother* 2013; 19: 946-50
- 5) Kohno S, Tamura K, Niki Y, Izumikawa K, Oka S, Ogawa K, et al: Executive summary of Japanese domestic guidelines for management of deep-seated mycosis 2014. *Med Mycol J* 2016; 57: E117-63

# Deep-seated mycoses in children～According to the management guidelines for deep-seated mycoses 2014 in the pediatric field (Supplementary edition)～

Masaaki Mori

Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

We recognize that the risk of developing a deep-seated mycoses has recently increased more than before due to the advancement of aggressive immunotherapy for underlying diseases, in addition to the immature immune system associated with growth in children. The diagnosis of deep-seated mycoses in children is difficult, but fungemia, meningitis, respiratory infections (pneumonia, lung abscess, interstitial pneumonia, etc.), and gastrointestinal tract infections have been reported. In addition to the existence of unknown causes or antibiotic-associated refractory fever, it is possible to detect and identify the primary disease (chromosomal abnormality, immunodeficiency, malignancy, etc.), family history (increased susceptibility to infection), and patient-associated risk factors (using corticosteroids, immunosuppressive drugs or an artificial respirator).

In recent years, a total of five antifungal drugs have been approved for use in children in Japan including voriconazole and caspofungin in addition to the three agents, micafungin, liposomal amphotericin B, and fluconazole. When considering sensitivity and tolerability, it is necessary to pay attention to medicines that are used outside of the indication (off label) in children who need to be treated. The administration of antifungal drugs in the pediatric field needs to be carefully monitored for side effects while taking effectiveness into consideration. In many cases, a deep-seated mycoses is caused by various immunologic disorders in the host. The combination of adequate adjuvant therapy against these disorders is also important to obtain efficacy in treating the mycosis.

In view of the above situation, in September 2015, a supplementary edition to the existing guidelines was created by adding newly acquired drugs in the pediatric field. In the supplementary guidelines, the descriptions in the pediatric field are focused in detail on “immunodeficiency disease”, “pediatric blood/neoplastic disease”, and “newborn”, in addition to the background of “deep-seated mycoses”, risk factors, diagnosis, and treatment in each field.