【総　説】

カンジダ性腹膜炎の診断，治療とその問題点

中嶋　一彦[1)]・竹末　芳生[2)]・一木　　薫[1)]・植田　貴史[1)]
土井田明弘[1)]・和田　恭直[1)]・土田　敏恵[1)]

[1)] 兵庫医科大学感染制御部*

[2)] 同 感染制御学

（平成26年11月12日受付・平成27年11月26日受理）

二次性，三次性腹膜炎ではカンジダ属の関与が重要である。カンジダ性腹膜炎の問題点は適切な診断である。術中検体や経皮的なドレナージから採取された膿や，腹腔内の壊死組織の検鏡検査に酵母様真菌が検出されればカンジダ性腹膜炎とただちに診断してよいが，ドレーンから検出される真菌は，コロニゼーションの1カ所として扱うべきとされている。したがって，消化管穿孔腹膜炎では，カンジダが検出されたとしても，すべてに治療対象となるわけではない。しかし，これではカンジダ性腹膜炎の感度が低いため，早期診断のためにカンジダのコロニゼーション数を考慮にいれた *Candida* score などが示されている。しかし，培養検査は繁雑で検出まで長時間が必要なため，β-D-グルカンなど血清診断が日本では使用され，複数箇所からのカンジダ検出とともにβ-D-グルカンの陽性がエムピリック治療の開始基準とされている。カンジダ性腹膜炎の菌種の内訳は，*Candida albicans*（*C. albicans*）が最も多く，次いで *Candida glabrata* とされる。近年，non-*albicans Candida* が増加している。われわれの施設では，2006年～2013年までの間に40例のカンジダ性腹膜炎を経験した。検出菌株は *C. albicans* が26/38株（68.4%），*C. glabrata* 4/38株（10.5%）などであった。第一選択はホスフルコナゾールが19/40例（47.5%），キャンディン系薬が21/40例（52.5%）であり，ホスフルコナゾール使用例のうち4/19例（21.1%）は効果不良のためキャンディン系薬への変更が行われていた。臨床効果として治療効果の判定が可能であった33例においては，いずれも治療は有効であった。

Key words: *Candida*，peritonitis

I.　カンジダ性腹膜炎の分類と特徴

腹膜炎は一次性，二次性，三次性の3つに分類され，一次性腹膜炎は明らかな消化管穿孔等はなく，肝硬変の腹水を伴う特発性腹膜炎や携行式連続腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis：CAPD）に関連する腹膜炎である。特発性腹膜炎では主に細菌が原因であり，真菌が関与するものは3.6%程度とされ，そのうちでもカンジダ属が最多とされる[1)]。また，CAPDに伴う腹膜炎では1～15%は真菌が原因であり，このうち成人の70～80%，小児の80～100%はカンジダ属が占める。カンジダ属の種類としては *Candida albicans* が41.5%，*Candida parapsirosis* が33%であったと報告されている[2)]。

二次性腹膜炎は消化管穿孔や重症急性膵炎の壊死部の感染により生じる腹膜炎であり，三次性腹膜炎は一次性，二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，明確な膿瘍などがみられない特徴をもち，真菌の関与は二，三次性腹膜炎では一次性腹膜炎より頻度が高いとされる[3,4)]。原因真菌としてはカンジダ属によるものが80%程度を占めるとされ，*C. albicans* が65～80%であり，次いで *Candida glabrata* が多く，その他 *C. parapsilosis*，*Candida tropicalis* などもみられ，特に近年，non-*albicans Candida* が増加しており45%に及ぶ報告もある[5)]。

カンジダ性腹膜炎のリスク因子として，再開腹手術，消化管穿孔性腹膜炎，消化管吻合部漏出，抗菌薬の長期使用，腹膜炎治療の開始遅延，易感染性患者のほか，複数箇所のカンジダコロニゼーション，血管内カテーテルの留置などの報告もあり，消化管手術は non-*albicans Candida* のリスク因子とされる[4,6～9)]。

II.　カンジダ性腹膜炎の診断

カンジダによる一次性腹膜炎の診断は，臨床症状は細菌性腹膜炎と同様であり特異的な所見はないが，腹水やCAPDの透析液の検鏡あるいは培養でカンジダの存在が証明されれば確定診断となる。しかし，二次性，三次性腹膜炎においては，消化管穿孔性腹膜炎では腹水から30%に真菌が証明され，虫垂手術で5%，結腸直腸手術で

*兵庫県西宮市武庫川町1-1

12%，上部消化管では41%で分離される[4,10]。しかし，カンジダ属の検出はただちにカンジダ性腹膜炎であることを意味せず，ただちに治療対象となるわけではない。

Leeらは62例の穿孔性腹膜炎患者において23例の腹水よりカンジダ属を検出し，抗真菌治療を行った症例のうち3/8例が生存した。一方で抗真菌治療を行わなかった15例は全例生存し，穿孔性腹膜炎でのカンジダ属の検出はカンジダ性腹膜炎をただちには意味せず[10]，カンジダ属は消化管の常在菌であり，市中発生の消化管穿孔性腹膜炎では高頻度に検出されエムピリックな抗真菌薬の投与は必要でない[11,12]。例外として，悪性新生物に対して免疫抑制治療を受けているものや，胃酸を抑制している胃潰瘍，悪性性腫瘍による選考，再発性腹膜炎，新生児壊死性腸炎でのカンジダの検出例においては抗真菌治療の開始を考慮してよいとされる[12]。

カンジダ属による腹腔内感染に注目した診断，治療ガイドラインをItalian Society of Intenvive Care（SITI）/Internatinal Society of Chemotherapy（ISC）は2013年に示している。このなかで腹膜炎におけるカンジダ属の培養検査を以下のごとく位置づけしている（括弧内は推奨度を示す）[9]。

①虫垂炎を除く，二，三次性腹膜炎で，術中の膿，経皮的な膿瘍の吸引で，顕微鏡検査で酵母様真菌が検出されればカンジダ性腹膜炎が診断される（A-II）。②ドレーン挿入後24時間以降に検出されるドレナージチューブの検体は，コロニゼーションの1カ所としての価値である（D-III）。その他にカンジダ性腹膜炎の診断のための一般的な推奨項目として，③腹腔内検体はカンジダの培養と同定を行う（A-II），④腹部に表面のスワブ検体を培養として用いない（D-III），⑤組織，吸引の検体は早急に検査室に送る（A-III），⑥培養のためには少なくとも1 mL（1 g）を提出（B-III），⑦血液培養を行い，真菌用の培地の使用が望ましい（A-II），⑧カンジダ性腹膜炎が診断されれば他の監視培養は不要（D-III），⑨診断前の監視培養は侵襲性カンジダ症の推測に有用（C-III），⑩MICを臨床医へレポートする（B-III）。しかし，カンジダ性腹膜炎の診断で術中の膿汁，壊死組織検体，経皮的な穿刺液の顕微鏡検査での酵母様真菌陽性のみで診断した場合，感度が低くなることが問題である。そこで，抗菌薬が不応である際にエムピリック治療を行う基準も提唱されている。侵襲性カンジダ症ではカンジダ属のコロニゼーションがリスク因子であることも知られており，Leónら[13]はICU患者において尿，気管，消化管の監視培養を行い，カンジダのコロニゼーションの場所数と他の危険因子を解析し，*Candida* scoreとして表した。このなかで侵襲性カンジダ症の危険度は複数箇所のカンジダ定着は3.2倍となることを報告していることから，抗菌薬不応性の腹膜炎に対し，エムピリック治療を開始するための判断材料の一つとして全身的な監視培養は必要である。さらに，カンジダの定着数を考慮にいれたcorrected *Candida* index の有用性も示されている[8]。その一方で，培養検査では手技が繁雑であり，検出までの長時間が必要である問題点が残る。そこで，迅速な診断を行うための方法としてβ-D-グルカン，マンナン抗原などの血清診断が用いられる。β-D-グルカンの深在性真菌症に対する感度は52～88%，特異度は46～100%であったと報告されており[14～17]，日本では多用されている。マンナン抗原はカンジダの細胞壁に由来するマンナン抗原を検出する検査である。ラテックス凝集法を用いるものは感度が悪いが，*C. albicans*に対するポリクローナル抗体を用いたEnzyme-linked immuno-sorbent assay（ELISA）では感度が82.1%，特異度は100%を示している[18]。二次性，三次性腹膜炎が考慮され，カンジダ性腹膜炎のリスクがあればβ-D-グルカン，マンナン抗原などの血清検査を行う必要がある。

「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」[19]においても，上部消化管穿孔，ステロイドを3週間以上使用，糖尿病などのリスクをもち，広域抗菌薬不応性発熱や炎症症状を示す患者でのエンピリック治療の開始基準を複数箇所の監視培養陽性あるいはβ-D-グルカン陽性としている。しかし，β-D-グルカンが陰性であってもカンジダ性腹膜炎を否定できるわけではないため，臨床症状や血液データ，リスク因子の有無などを総合的に判断する必要がある。

III. カンジダ性腹膜炎の治療

一次性腹膜炎であるCAPDに伴う腹膜炎においては，抗真菌薬治療は国際腹膜透析学会のガイドライン[16]はカテーテルに付着したカンジダはバイオフィルム形成し，CAPDカテーテルをただちに抜去する必要があることを示している。カテーテルの抜去を行わず抗真菌薬の投与のみでの経過観察はした症例に死亡率のオッズ比は13.7であることが報告されている[2]。抗真菌薬治療は一次性腹膜炎では原因菌種と感受性が明らかとなるまではアムホテリシンB製剤とフルシトシンを併用し，菌種が判明すればフルコナゾール，ボリコナゾール，キャンディン系薬等への変更を行い，全身投与はカテーテル抜去後少なくとも10日間は必要であり，4～6週間投与している報告が多い。二次性，三次性腹膜炎でも原因となるカンジダ属に応じた選択が必要であり，*C. glabrata*や*Candida krusei*などフルコナゾールの効果が期待できない菌種では，キャンディン系薬やアムホテリシンBリポソーム製剤の選択が必要である。また，重症度も抗真菌薬の選択の重要な要因であり，European Society of Clinical Microbiology and Infection Disease（ESCMID）[20]，Infectious Diseases Society of America（IDSA）[21]，「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」のいずれのガイドラインでも中等症から重症の症例では初期治療からキャンディン系薬を用いるべきであるとしている。また，以前

Table 1. A summary of the guidelines for *Candida* peritonitis

SITI/ISC guidelines 2013		Mycoses Forum Task Force on the Guidelines for Deep-Seated Mycoses/Guidelines for the Diagnosis and Management of Deep-Seated Mycoses 2014	
(1) Empiric therapy		(1) Empiric therapy	
・Echinocandin or L-AMB	(A-Ⅱ)	・MCFG, CPFG, F-FLCZ	(B-Ⅲ)
・Azoles can be prescribed in the empirical therapy for non-critically ill patients without previous exposure to azoles.	(B-Ⅱ)	(2) Target therapy	
・AMPH-B should not be used due to its toxicity.	(D-Ⅱ)	・*C. albicans*: F-FLCZ, MCFG, CPFG	(A-Ⅱ)
(2) Target therapy		・*C. glabrata*: MCFG, CPFG	(A-Ⅱ)
・Echinocandins or L-AMB should be used for targeted therapy of all critically ill patients or for patients with previous exposure to azoles.	(B-Ⅱ)	・*C. parapsilosis*: F-FLCZ	(A-Ⅱ)
・Azoles can be used for targeted therapy of non-critically ill patients with IAC due to susceptible strain(s).	(B-Ⅱ)	・*C. tropicalis*: F-FLCZ, MCFG, CPFG	(A-Ⅱ)
・AMPH-B should not be used.	(D-Ⅱ)	・*C. krusei*: MCFG, CPFG, L-AMB	(B-Ⅲ)
・*C. tropicalis*: L-AMB or FLCZ	(B-Ⅱ)	・Non-severe peritonitis in the community: onset of empirical treatment is not required.	(C-Ⅲ)
(3) The duration of treatment		・When *Candida* is detected from the ascites of critically ill patients and post operative patients can be treated.	(B-Ⅱ)
・10–14 days	(C-Ⅲ)	・Catheter should be removed for the peritonitis in CAPD.	(A-Ⅱ)
・In patients without proven *Candida* infection but clinically improved, empirical antifungal therapy should be discontinued after 3–5 days.	(B-Ⅲ)	・Echinocandins were recommended for critically ill patients.	

SITI/ISC: Italian Society of Intensive Care/International Society of Chemotherapy, IAC: intra-abdominal Candidiasis, CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis, F-FLCZ: fosfluconazole, FLCZ: fluconazole, MCFG: micafungin, CPFG: caspofungin, L-AMB: liposomal amphotericin B, AMPH-B: amphotericin B

Table 2. Therapeutic efficacy in cases of *Candida* peritonitis

	Efficacy of primary therapy (%)	Efficacy of alternative therapy (%)	Total
Azoles	13/19 (68.4%)	2/2 (100%)	15/21 (71.4%)
F-FLCZ	13/19 (68.4%)	0	13/19 (68.4%)
VRCZ	0	2/2 (100%)	2/2 (100%)
Echinocandins	19/21 (90.5%)	0	22/24 (91.7%)
MCFG	12/14 (85.7%)	3/3 (100%)	15/17 (88.2%)
CPFG	7/7 (100%)	0	7/7 (100%)
L-AMB	0	0	0

F-FLCZ: fosfluconazole, VRCZ: voriconazole, MCFG: micafungin, CPFG: caspofungin, L-AMB: liposomal amphotericin B

に何らかの理由でアゾール系薬を使用した履歴のある場合や，アゾール系薬への耐性を有するカンジダ属の検出リスクがある場合はアゾール系薬を用いるべきではないともしている。

二次性，三次性腹膜炎における至適治療期間は，カンジダ血症では菌が消失することを目指すのに対し，腹膜炎では症状の改善や血液データの改善により中止の時期が定まるため，明確な期間は示されていない。しかし，細菌性腹膜炎より長期の投与が必要と考えられており，SITI/ISC ガイドラインは 10〜14 日間の投与期間を推奨し，カンジダ感染症が証明されず，抗真菌薬治療にて臨床所見の改善がある場合は 3〜5 日を超えて抗真菌薬を投与しなくてもよいとしている[9]（Table 1）。

IV. 当施設でのカンジダ性腹膜炎

われわれの施設においてはカンジダ性腹膜炎の原因として消化管手術後の縫合不全 27/40 例（67.5%），消化管穿孔性腹膜炎 11/40 例（27.5%），腹腔内膿瘍 2/40 例（5.0%）であり，術中や経費的な膿瘍の検鏡にて真菌が検出され，カンジダ性腹膜炎と診断された例は 8/40 例（20.0%）であった。その他は β-D-グルカンまたは複数箇所のカンジダのコロニゼーションによりエムピリック治療が行われた症例であった。治療が行われた 40 症例のうち β-D-グルカンが陽性のものは 14/40 例（35.0%），複数箇所のコロニゼーションにより開始されたものは 23/40 例（57.5%）であった。検出されたカンジダは *C. albicans* 26/38 株（68.4%），*C. glabrata* 4/38 株（10.5%），*C. parapsilosis* 3/38 株（7.9%），*C. albicans* と *C. glabrata* の複数菌

検出が10.5%，*C. albicans* と *C. parapsilosis* の複数菌検出が2.6%であった。治療としては初期選択薬にホスフルコナゾールが19/40例（47.5%），キャンディン系薬が21/40例（52.5%）に用いられた。ホスフルコナゾール使用例のうち4/19例（21.1%）は効果不良のためキャンディン系薬への変更が行われていた。また，第一選択薬がキャンディン系薬のうち1/21例（4.8%）は効果不良なためボリコナゾールへ，3/21例（14.3%）は *C. albicans*，*C. parapsilosis* のためホスフルコナゾールへ変更していた。第二選択薬としてボリコナゾール2/5例（40.0%），キャンディン系薬3/5例（60.0%）が選択されていた。臨床効果は治療効果の判定が可能であった33例においては，いずれも治療は有効であった（Table 2）。

V. おわりに

現在，カンジダ性腹膜炎に対して「IDSAガイドライン」「SITI/ISCガイドライン2013」「深在性真菌症の診断/治療ガイドライン2014」など複数のガイドラインを参照することが可能であるが，ガイドラインにより考え方の違いがみられ，経験的治療では「深在性真菌症の診断/治療ガイドライン」ではミカファンギン，カスポファンギン，ホスフルコナゾールはいずれもB-IIの同じ推奨度を示しているのに対して，SITI/ISCガイドラインではキャンディン系，アムホテリシンBリポソーム製剤にA-IIの推奨を示し，ホスフルコナゾールには推奨を与えていないなど違いがある。地域による抗真菌薬の使用，カンジダの感受性の特性，治療効果など今後の知見を考慮し，最適な診断，治療の選択が必要となる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

1) Hwang S Y, Yu S J, Lee J H, Kim J S, Yoon J W, Kim Y J, et al: Spontaneous fungal peritonitis: a severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 259-64

2) Chang T I, Kim H W, Park J T, Lee D H, Lee J H, Yoo T H, 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

3) Sotto A, Lefrant J Y, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al: Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 569-76

4) de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma W P, van der Voort P H: The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. Infection 2009; 37: 522-7

5) Montravers P, Mira J P, Gangneux J P, Leroy O, Lortholary O; AmarCand study group: A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1061-7

6) Manolakaki D, Velmahos G, Kourkoumpetis T, Chang Y, Alam H B, De Moya M M, et al: *Candida* infection and colonization among trauma patients. Virulence 2010; 1: 367-75

7) Pfaller M A, Diekema D J; International Fungal Surveillance Participant Group: Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl 1): 11-23

8) Pittet D, Monod M, Suter P M, Frenk E, Auckenthaler R: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994; 220: 751-8

9) Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett D H, et al: A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. Intensive Care Med 2013; 39: 2092-106

10) Lee S C, Fung C P, Chen H Y, Li C T, Jwo S C, Hung Y B, et al: Candida peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44: 23-7

11) Blot S I, Vandewoude K H, De Waele J J: Candida peritonitis. Curr Opin Crit Care 2007; 13: 195-9

12) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J, Baron E J, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 133-64

13) León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al: EPCAN Study Group: A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med 2006; 34: 730-7

14) Ostrosky-Zeichner L, Alexander B D, Kett D H, Vazquez J, Pappas P G, Saeki F, et al: Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin Infect Dis 2005; 41: 654-9

15) Pickering J W, Sant H W, Bowles C A, Roberts W L, Woods G L: Evaluation of a (1->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. J Clin Microbiol 2005; 43: 5957-62

16) Alam F F, Mustafa A S, Khan Z U: Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and antimannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. BMC Infect Dis 2007; 7: 103

17) Sendid B, Tabouret M, Poirot J L, Mathieu D, Fruit J, Poulain D: New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. J Clin Microbiol 1999; 37: 1510-7

18) 吉田耕一郎，二木芳人，宮下修行，松島敏春：ELISAを用いたカンジダマンナン抗原検出キットの臨床的

有用性の検討。感染症誌 2002; 76: 536-41
19) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014，協和企画，2014
20) Cornely O A, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg B J, 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
21) Pappas P G, Kauffman C A, Andes D, Benjamin D K Jr, Calandra T F, Edwards J E Jr, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 503-35

The diagnosis, treatment and point of *Candida* peritonitis

Kazuhiko Nakajima, Yoshio Takesue, Kaoru Ichiki, Takashi Ueda,
Akihiro Doita, Yasunao Wada and Toshie Tsuchida

Department of Infection Prevention and Control, Hyogo College of Medicine, 1–1 Mukogawacho, Nishinomiya, Hyogo, Japan

Candida is a major cause of secondary and tertiary peritonitis. *Candida* peritonitis can be diagnosed when *Candida* is detected in the pus extracted from percutaneous drainage, or from intraperitoneal necrotic tissue under a microscope. However, if a drainage tube is in place when *Candida* is detected, the tube should be regarded as a colonization site. Therefore, in perforative peritonitis, not all cases are treated for *Candida*, even if its presence is detected. The *Candida* score was proposed for the early diagnosis of peritonitis suspected as having *Candida*. However, laboratory culture is complicated and requires a long time. In Japan, beta-D-glucan is often used for serodiagnosis. Positive *Candida* detection from two or more places, or a beta-D-glucan test is a standard start to empiric treatment. Although *Candida albicans* is the most common strain responsible for *Candida* peritonitis, the incidence of non-albicans *Candida* peritonitis is increasing. In the period from 2006 to 2013, forty patients with *Candida* peritonitis were treated in this study. *C. albicans* was the most commonly isolated organism (68.4%), followed by *C. glabrata* (10.5%). As initial antibiotic therapy, fosfluconazole (19/40 patients: 47.5%) and echinocandins (21/40 patients: 52.5%) were administered. Following the lack of any improvement, 21.1% of the patients who were originally on fosfluconazole went over to echinocandins. In the 33 patients in whom the therapeutic effects were evaluated, efficacy was seen in all cases.