

カンジダ血症の臨床的問題点

佐野 彰彦¹⁾・河合 伸¹⁾・西 圭史²⁾・米谷 正太³⁾・吉田 博昭²⁾・本間慎太郎³⁾
 荒木 光二³⁾・井田 陽子³⁾・河合 弘子²⁾・牧野 博³⁾・倉井 大輔¹⁾

¹⁾ 杏林大学総合医療学教室*

²⁾ 杏林大学付属病院薬剤部

³⁾ 同 臨床検査部

受付日：2018年10月18日 受理日：2018年12月10日

カンジダ血症は高い死亡率を呈し、高齢者や免疫抑制患者における日和見感染症としてきわめて重要な疾患である。これまでカンジダ血症の原因菌としては *Candida albicans* が大勢を占めていたが、近年の傾向では non-*albicans* *Candida* が増加傾向にある。これらに対する抗真菌薬の選択基準が必要となり、2008年に Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI による、各 *Candida* spp. に対する breakpoint が提示された。またこの10年間で米国、欧州あるいは本邦でもガイドラインの発表と改訂がなされ、菌種同定と薬剤感受性試験を積極的に実施し、その情報をもとに抗真菌薬を選択することが推奨されている。*C. glabrata* など fluconazole (FLCZ) に耐性傾向が強い菌種には、忍容性から micafungin (MCFG) が推奨されるが、FKS 遺伝子変異により MCFG に耐性を獲得した *C. glabrata* の出現など、あらたな薬剤耐性菌が出現しており、今後治療上の問題となる可能性も考えられる。

また治療に難渋する原因としてカテーテル、ステントなどの血管内デバイスへの biofilm 形成が挙げられる。さらに眼内炎の発症は、患者の QOL に強くかかわってくる合併症であるとともに、治療を複雑化する要因となっている。これら薬剤耐性菌や biofilm 対策および合併症の予防を含めた総合的な治療戦略が求められている。

Key words: candidemia, non-*albicans* *Candida*, resistance, endophthalmitis, mortality

はじめに

カンジダ血症の多くは医学の進歩から生まれた疾患であり、医療技術の著しい進歩を反映していると考えられる。近年、医療の高度化に伴い合併症としての侵襲性カンジダ症が増加し、米国では *Candida* が院内血流感染症における病原微生物の第4位を占めるまでになっている¹⁾。

Candida が血液培養から同定された場合にはコンタミネーションは比較的²⁾、全例が治療対象となるため適切な診断および治療を行うことが求められるが、同時に院内感染対策においてもきわめて重要な疾患の一つに挙げることができる。

カンジダ血症のリスク因子として最も示唆されている項目は、広域抗菌薬の使用、中心静脈カテーテルの使用、経静脈栄養の実施、ICU入室患者における腎代償療法、好中球減少、埋め込み式人工装置、免疫抑制薬（ステロイド薬、化学療法など）の投与などである³⁾。カンジダ血症は治療開始が遅れるごとに死亡率が上昇することが報告されているため⁴⁾ 早期診断と早期の治療開始が重要であり、同時にカンジダ眼内炎をはじめとする転移性感染症の合併にも注意を払わなければならない。

しかしながら著者らの経験ではカンジダ血症に対する適正な診療が必ずしも行われていないことが考えられ、本症の予防および治療法の確立が急務であ

*東京都三鷹市新川6-20-2

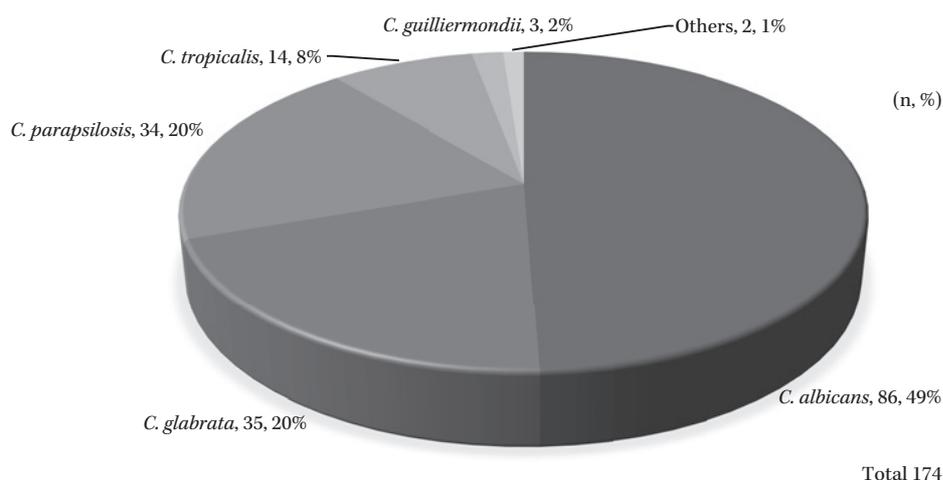


Fig. 1. Breakdown of the initial dose of antifungal medication

る。

本稿では、これらカンジダ血症の臨床的問題点について当院のデータを交えて解説する。

I. カンジダ血症の疫学

1990年代においてはカンジダ血症の原因としては *C. albicans* が大勢を占めていたが³⁾、近年は non-*albicans* *Candida* が増加傾向で *C. albicans* と non-*albicans* *Candida* の頻度はほぼ同数であるといった報告が国内外で散見されている⁵⁾。

Non-*albicans* *Candida* におけるおのおのの分離頻度は、各施設により差はあるものの、概ね *C. glabrata*、*C. parapsilosis* の両者の頻度が高く、次いで *C. tropicalis*、*C. krusei* が続き、*C. guilliermondii* などは比較的少数ではあるが一定レベルで検出される。*Candida* spp.の分離株を世界的にサーベイした ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study では、1997~2000年には *C. albicans* 70.9%、*C. glabrata* 10.2%、*C. tropicalis* 5.4%、*C. parapsilosis* 4.8%、2005~2007年には *C. albicans* 65.0%、*C. glabrata* 11.7%、*C. tropicalis* 8.0%、*C. parapsilosis* 5.6%であった⁶⁾。米国のアトランタでのカンジダ血症のサーベイランスでは、1992~1993年には、*C. albicans* 52%、*C. glabrata* 12%、*C. parapsilosis* 21%、*C. tropicalis* 10%であったのに対し、2008~2011年には *C. albicans* 40%、*C. glabrata* 26%、*C. parapsilosis* 17%、*C. tropicalis* 8%と⁷⁾いずれも、*C. albicans* の減少と、non-*albicans* *Candida* の増加が報告されている。また本邦の Takesue ら

の報告でも、*C. albicans* 46.4%、*C. parapsilosis* 18.4%、*C. glabrata* 16.0%と、*C. albicans* が50%以下であることが示されている⁸⁾。当院でも、2012年から血液培養より検出された *Candida* spp.のサーベイランスを行っているが、2017年までの発生頻度の内訳において、上記報告とほぼ同様の結果が得られている (Fig. 1)。この近年における non-*albicans* *Candida* の増加理由についての定説はないが、要因の一つとして、抗真菌薬の普及が挙げられる。Fluconazole (FLCZ) は1988~1991年に世界的に発売された抗真菌薬であり、*C. albicans* に対しては現在でも良い感受性を示すが、*C. glabrata* に対しては活性が低い。すなわち FLCZ の使用頻度の増加に伴い *C. glabrata* が選択され、増加してきた可能性はある (Figs. 2, 3)。しかし *C. parapsilosis* に関しては、外因性、特にカテーテルに関連して増加していることが知られているため、必ずしも FLCZ の普及と関連したものとはいえず、今後における検討の課題であろう。

II. カンジダ血症における治療ガイドラインの推移

2009年に Infectious Diseases Society of America : IDSA からカンジダ感染症の実践的治療ガイドラインが提示された⁹⁾。そこでは CLSI M27-A3での各抗真菌薬に対する breakpoint MIC が提示されているが対象はあくまで、*Candida* spp.であり、*C. albicans* と non-*albicans* *Candida* の区別がなかった。しかし、2012年には主要な菌種ごとにおける micafungin (MCFG) と caspofungin (CPFG) を含めた

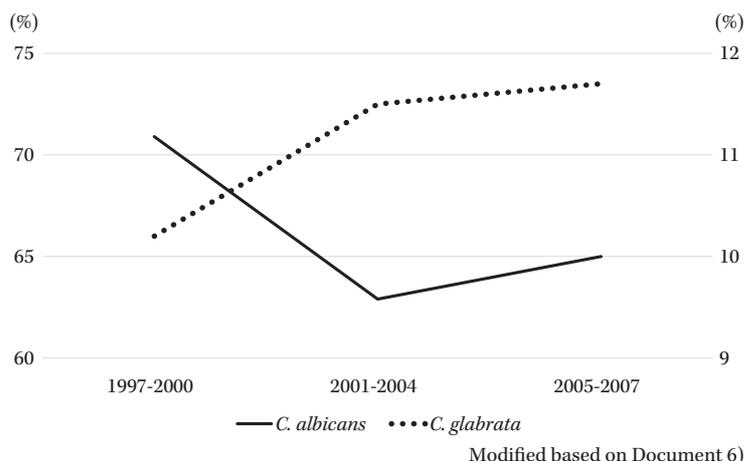


Fig. 2. Changes in the frequency of occurrence of *C. albicans* and *C. glabrata* (ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study)

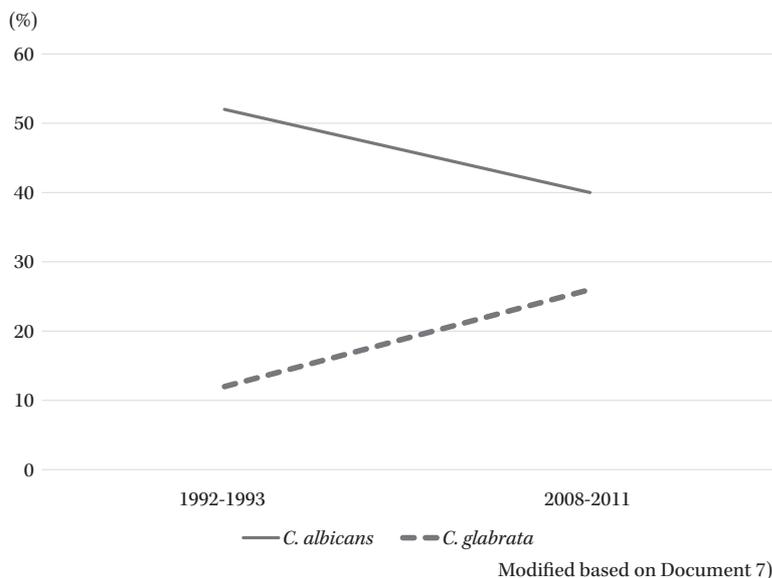


Fig. 3. Changes in the frequency of occurrence of *C. albicans* and *C. glabrata* infection in Atlanta

キャンディン系抗真菌薬と、FLCZ, voriconazole (VRCZ) の breakpoint MIC が M27-S4 として公表された。Non-*albicans Candida* を M27-S4 の breakpoint MIC を使用し判定すると用量依存的感性株 (susceptible-dependent-dose : SDD) と耐性株が、M27-S3 を用いた場合と比べ約 10% 上昇することが知られており、菌種同定の重要性が示された¹⁰⁾。さらに、2012 年には欧州で European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : ESCMID からカンジダ症の診断と治療に関する ESC-

MID ガイドラインが発表された。特に IDSA のガイドラインとの非好中球減少症における違いは、エビデンスグレードで ESCMID は D : 使用することは推奨しない、という項目が設置されていることと、眼内炎を脈絡膜炎と硝子体炎に分類している点が大きく異なる。また、標的治療については、*C. parapsilosis* 以外はキャンディン系抗真菌薬を強く推奨し、菌種ごとの推奨についてはあまり言及していないことである¹¹⁾。

本邦では 2013 年に日本医真菌学会より、侵襲性

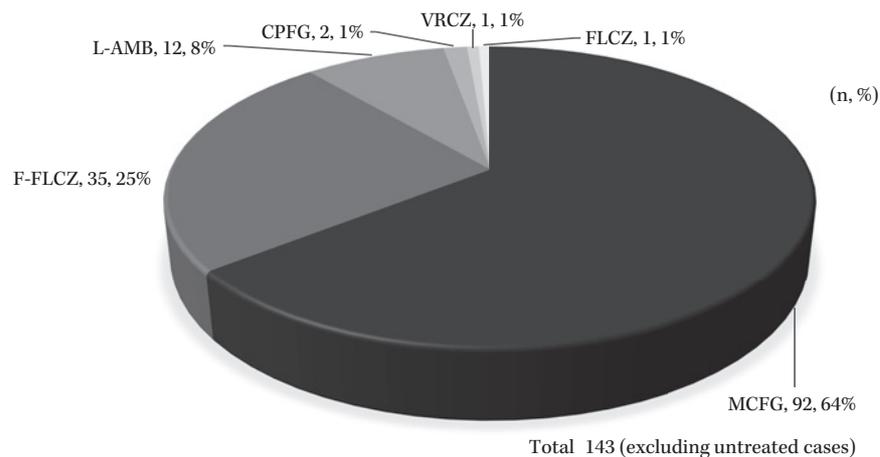


Fig. 4. Breakdown of initial dose of antifungal medication

カンジダ症の診断・治療ガイドライン Executive summary 集が発表され、2014年には2007年のアップデート版として、真菌症フォーラムから深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014が発表された。両者は上記をふまえて、カンジダの菌種が判明している場合の抗真菌薬選択（標的治療）がより明確に記されるようになった^{12,13)}。

現存出版されている最新のガイドラインとしては、2016年にIDSAよりカンジダ感染症の実践的治療ガイドラインのアップデート版が提示された。2009年との違いは、まず推奨レベルの決め方が挙げられる。有益性・有害性のバランス、患者の価値観、コストを含めた推奨レベルを「Very Low」, 「Low」, 「Middle」, 「High」の4段階に分け、さらに推奨度合を「Strong」と「Weak」に分類したことが特徴である。また非好中球減少症におけるカンジダ血症に対しては、①2009年に推奨していた初期治療薬からFLCZを外し、ESCMID同様、キャンディン系抗真菌薬の推奨、②すべての検出された *Candida* spp.に対して薬剤感受性試験を行い、アゾール・キャンディン系抗真菌薬が耐性の場合は liposomal amphotericin B (L-AMB) を推奨、③眼科専門医に診断後1週間以内に眼内炎精査をコンサルトするべきであること、④local factor を積極的に調べ、治療に反映させること、などが主要な変更点として挙げられる。

III. 抗真菌薬と耐性菌

現在、本邦で臨床的に使用されている抗真菌薬注射薬は3系統存在する。FLCZ, FLCZのプロドラッグ

である fosfluconazole (F-FLCZ), VRCZに代表されるアゾール系抗真菌薬は真菌の細胞膜を構成するエルゴステロールの合成経路であるラノステロール C14 α 脱メチル化酵素を阻害し、細胞膜に対して有害なステロールを生成することで殺菌的に作用する。その耐性機序としては、排出ポンプの過剰発現、薬剤受容体の変異とそれによる無害な代替ステロールの合成を挙げることができる¹⁴⁾。

真菌の細胞壁構成成分は主に、 β -1,3-グルカン、 β -1,6-グルカン、キチン、マンナンタンパク質、糖脂質、タンパク質である。キャンディン系抗真菌薬の作用機序は、その β -1,3-グルカンの合成酵素を阻害することにより、細胞壁は正常な形態を保てなくなり、殺真菌効果を示す。キャンディン系抗真菌薬はMCFG, CPGFの2剤が注射薬として使用可能であり、特にMCFGは副作用の発現率が低く、カンジダ血症を治療する際に汎用されている薬剤であることは、異論のないところであろう。当院でもカンジダ血症の際に初期投与として選択される薬剤としては最多で、64%が選択されている (Fig. 4)。

ポリエン系抗真菌薬、amphotericin B (AMPH-B) はカンジダのみならず、アスペルギルス、クリプトコックス、ムコールなど、幅広い抗真菌活性を示す薬剤である。AMPH-Bの作用点は真菌の細胞膜の構成成分であるエルゴステロールと結合し、直接細胞膜を崩壊させる。強い殺真菌効果がある反面、動物細胞にも作用して細胞障害性を示し、腎毒性や低カリウム血症などといった重篤な副作用が出現するので、臨床的には使用しづらい薬剤であった。そこ

Table 1. Number of strains of fungi resistant to antifungal agents

	S		SDD		R		Total		
	n	%	n	%	n	%			
<i>C. glabrata</i>								Total	35
MCFG	34	97.1	0	0.0	1	2.9			
<i>C. parapsilosis</i>								Total	34
MCFG	34	100.0	0	0.0	0	0.0			
FLCZ	33	97.1	1	2.9	0	0.0			
VRCZ	31	91.2	0	0.0	3	8.8			
<i>C. tropicalis</i>								Total	14
MCFG	13	92.9	0	0.0	1	7.1			
FLCZ	13	92.9	1	7.1	0	0.0			
VRCZ	9	64.3	5	35.7	0	0.0			

で、副作用を軽減させるため、2006年に登場したのが、L-AMBである。脂質二分子膜であるリポソーム内にAMPH-Bを封入させることにより粒子径が大きくなり、正常組織には到達せず血管透過性の亢進した病巣のみに選択的に移行され、病巣でイオン吸着することでリポソームから放出されるといった、ドラッグデリバリーシステム(DDS)を採用したことにより、副作用を大幅に軽減できるようになった。

2000年代のはじめにこれらいくつかの抗真菌薬が使用可能となり、臨床的な選択肢が増えたのは確かだが、注意すべき点がある。FLCZは*C. albicans*には良好な反応をみせるが、*C. glabrata*に対しては自然耐性であり使用は避けるべきである。したがって*C. glabrata*には、一般的に忍容性の点からもキャンディン系抗真菌薬を選択する機会が多く、本邦のガイドラインでもキャンディン系抗真菌薬が第一選択薬となっているが、その作用点であるβ-グルカン合成酵素にアミノ酸変異を来したFKS遺伝子変異を有している株が存在することが知られてきており、このような遺伝子変異株においては効果が期待できない可能性がある。またESCMIDでは、*C. parapsilosis*に対するキャンディン系抗真菌薬が、他の*Candida* spp.よりMICが高いため、それが適正であるかは現在検討中とされている¹¹⁾。IDSA 2016年度版のガイドラインでも、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*については、薬剤感受性を検査し抗真菌薬の選択をするよう推奨しており¹⁵⁾、キャンディン系抗真菌薬が万能ではないことを注意喚起している。

また、L-AMBは、*Candida* spp.の多くの菌種に有効であるものの*C. lusitanae*に対しては自然耐性であることが知られている。すなわちカンジダ血症を治療する際には、*Candida* spp.の菌種同定と薬剤感受性検査が不可欠であることがうかがい知れる。

当院での6年間のサーベイランスでは、各抗真菌薬に対する耐性株の発件数はそれほど多くないが、MCFGは*C. glabrata*、*C. tropicalis*に低い割合で耐性株が存在しており、今後注意深い観察が必要と考えられる(Table 1)。

IV. Biofilm について

薬剤耐性以外に治療に難渋する要因としては、biofilm 形成によるところが大きい。*C. albicans* が biofilm を形成する際、基底層には酵母形態、中間層には酵母と仮性菌糸が混在し、最上層には菌糸と酵母細胞が混在する三層構造となっている¹⁶⁾。これら真菌 biofilm がカテーテル、ステント、ペースメーカーのリード、人工弁などといった血管内デバイスに付着し、抗真菌薬に抵抗性を示す。特にアゾール系抗真菌薬は biofilm にはまったく無効で、それらの状況下では選択するべきではない。キャンディン系抗真菌薬あるいはL-AMBは*in vitro*の検討において、biofilm に対してある程度の効果を示すことが知られているが¹⁷⁾、やはり数倍から数十倍の薬剤濃度が必要となるので¹⁸⁾、治療に難渋することが予想される。著者らの経験でも臨床において著効したという例はきわめて少なく、臨床的に biofilm の存在が疑われる場合には、可能な限りデバイスを抜去するのが最善の方法と考えられる。やむを得ず抜去できない状況であれば、biofilm に有効と考えられ

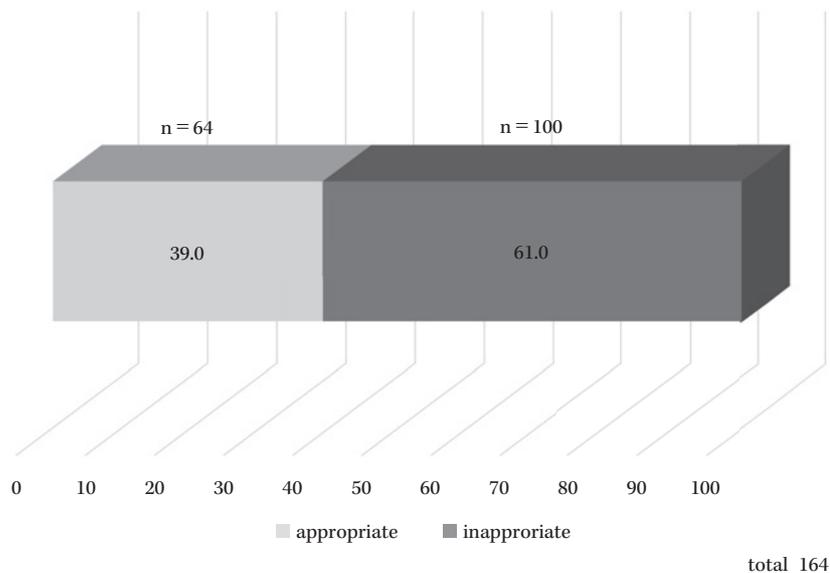


Fig. 5. Percentage of patients who consulted the ophthalmology department within 7 days of onset among all the blood culture-positive cases

るカンディン系抗真菌薬あるいはL-AMBを高用量で慎重に投与することも考慮したい。

V. 眼内炎について

カンジダ血症において、眼内炎は、その後の患者におけるQOLを大きく損なうことから、重大な合併症の一つと考えられる。現在、使用頻度が最も多いカンディン系抗真菌薬は、眼内への移行性が不良であるため¹⁹⁾、眼内炎の合併の有無を知ることが薬剤選択のうえで重要な要素となる。カンジダ眼内炎の発生機序としては、菌血症で*Candida* spp.が全身へ血行性に転移し、血管の集合体である脈絡膜でトラップされコロニーを形成したのちに水晶体に浸潤し炎症が拡大すると考えられている²⁰⁾。

感染症の治療薬選択のうえで、その薬剤の標的組織への移行性は重要な要素である。各薬剤の眼内移行については、いくつかの報告がある。家兎を用いた実験では、FLCZとMCFGをそれぞれ投与し、網膜—脈絡膜、硝子体、血漿の濃度を測定したところ、FLCZの網膜—脈絡膜への移行は良好で、硝子体でも、 C_{max} 50%弱、 C_{24h} も70%を超える良好な移行を示すことが知られている。MCFGも血管の集合体である網膜—脈絡膜に限っては同様に良好であるが²¹⁾、硝子体への移行性はほとんどない。ヒトでのMCFGの硝子体への移行性を検討した報告では、真菌性眼内炎により硝子体摘出をした検体内でのMCFGの薬剤濃度と血清濃度を比較したところ、そ

の比率は1%にも満たないという報告がある¹⁹⁾。したがって、カンディン系抗真菌薬は前出の如く、多くの*Candida* spp.に効果があり、biofilm形成の症例に推奨されているが、いったん眼内炎を合併した際、それが網膜—脈絡膜に留まっているか、硝子体にまで波及しているかを明確に区別できなければ、一般的にはMCFGの投与を控えるべきであり、薬剤感受性が良好であればFLCZが推奨される。一方、*C. glabrata*やFLCZに感受性が低い*Candida* spp.の菌血症により眼内炎を合併した場合、治療はきわめて困難となり、その場合には、L-AMBの投与が検討される。AMPH-Bのヒトでの硝子体/血漿濃度比は約1/6であり、ある程度の移行性は期待でき²²⁾、さらに、家兎を用いた実験的検討では、AMPH-BとL-AMBの全身投与時の眼内移行は、房水および硝子体の両者において、L-AMBが優れていた²³⁾。すなわちL-AMBの眼内移行性はF-FLCZには劣るも比較的良好と考えられる。また、身体状況によりL-AMBそのものの投与が困難な場合には、AMPH-Bの眼注も考慮される²⁴⁾。

眼内炎の管理については、2016年にIDSAから提示されたカンジダ感染症の実践的治療ガイドラインにおいてカンジダ血症発症後1週間以内の眼科専門医へのコンサルトを推奨されているが¹⁵⁾、当院での眼科受診率は164症例中、IDSAのガイドラインどおり7日以内に眼科受診できた症例は64例、

39.0%であり、まだまだ周知されていないのが現状である (Fig. 5)。

一方、眼内炎はその罹患部位によっては、抗真菌薬選択のうえで柔軟に対応できる可能性がある。IDSA では眼病変への合併を眼内炎としてまとめているが、ESCMID では脈絡膜網膜炎と硝子体浸潤を分けている。というのも、MCFG は硝子体への移行は不良であるが、網膜—脈絡膜への移行は良好なので、病変が網膜—脈絡膜に限局していれば、治療可能な症例も存在する。実際、当院でも、カンジダ血症症例で22例が眼内炎を合併、うち16例がMCFGで初期治療されていたが、その中で6例がMCFGを継続し眼内炎が治癒した。おそらく、病変が網膜—脈絡膜に限局していたものと考えられる。もちろん、眼病変が網膜—脈絡膜に限局しているか、硝子体まで進行しているかを鑑別できない場合は、キャンディン系抗真菌薬は推奨できないのが現状であろう。

VI. 抗真菌薬の選択方法

非好中球減少症例において、 β -D-グルカンの上昇や、カテーテル留置、易感染性宿主などの真菌血症を疑うような状況下で原因微生物が判明していない場合、ESCMID ではL-AMBおよびFLCZの併用を推奨 (B) している¹¹⁾。IDSA ではキャンディン系抗真菌薬を推奨し、アゾール耐性の *Candida* spp. に曝露されていない、あるいは保菌していない場合にのみ FLCZ の投与を推奨しており、L-AMB は他の薬剤が不耐性の場合のみ推奨されている¹⁵⁾。本邦のガイドラインにおける経験的治療では、エビデンスに乏しいため、F-FLCZ、キャンディン系抗真菌薬、L-AMB のどれを選択するかは case by case とはっきりとした明言はされておらず、ガイドラインにより若干の違いがある。

同じく非好中球減少症例の標的治療については、ESCMID は *C. parapsilosis* 以外であればキャンディン系抗真菌薬を推奨、IDSA は標的治療については、それぞれの薬剤感受性を検査することに重きを置いているように思われる。本邦においては、植田らが ACTIONs bundle 2014²⁵⁾ を用いて、診断から治療までを systematic に行った試みがある。その中の一つの治療におけるストラテジーとしては、初期投与で FLCZ を選択したが、*C. glabrata* や *C. krusei* が検出された際や、治療不応例にはキャン

ディン系抗真菌薬への変更を、逆にキャンディン系抗真菌薬を初期投与し眼内炎が認められた際には、FLCZ や VRCZ への変更を、あるいは septic shock などの重症例では、L-AMB への変更を選択するよう、推奨されている。

このように各ガイドラインにより推奨薬剤が異なっているが、カンジダ血症は重篤な病態であることを考慮すると、ESCMID が推奨するように、初期の empirical な治療として、biofilm にも眼内炎にもある程度効果が期待でき、抗真菌薬活性の広い L-AMB を投与し、同時に IDSA が推奨するように、薬剤感受性を検査し、local factor を考慮しつつ検査結果を待つ。そのうえで、眼内炎などに対する組織移行性を加味し、薬剤をさらに変更していく、というような治療戦略が必要となる。すなわち一般細菌性菌血症でいうところの、“de-escalation” の考え方も検討するべきと考えられる。今後、エビデンスを集積した治療戦略の確立が望まれる。

治療期間については、IDSA、ESCMID および本邦のガイドラインとも、血液培養の再検で陰性を確認してから14日間を目安に行うことに相違はない。しかしながら、実際の臨床現場では、まだまだ目標に到達できておらず、当院では全カンジダ血症例 (好中球減少症と15歳以下を除く) のうち、血液培養の再検を行った症例が68.1%、うち血液培養陰性を確認して抗真菌薬を中止したのが50.0%、陰性から14日以上抗真菌薬を継続できたのは、わずか23.8%であり、Antifungal Stewardship などを通じて、これらの治療指針を広めていくことが必要だと考える。

VII. 予後について

Candida による血流感染は死亡率40%前後といわれており、血流感染の中でもきわめて予後が不良とされている²⁶⁻²⁹⁾。中でも治療開始の遅延は、予後を左右する重要な因子である。カンジダ血症における FLCZ の治療に関する報告では、*Candida* 培養陽性日に治療が開始された場合の死亡率は15.4%であったのに対し、3日以上経過したのちに治療が開始された場合の死亡率は41.4%と きわめて高くなることが示されており⁴⁾、早期抗真菌薬投与の重要性が示されている。

当院でのカンジダ血症による死亡率は、26%程度であるが、死亡した時期を観察してみると本症の発症から14日内の症例では19.4%、28日内で31.4%、

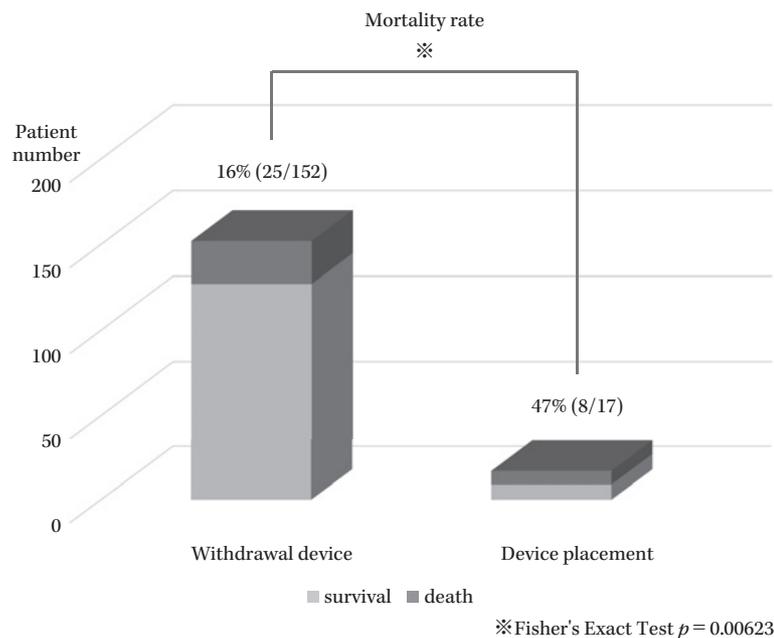


Fig. 6. Candidemia, withdrawal of catheter and prognosis at 14 days

56 日以内では 46.1% であり、治療が長期に及ぶような難治症例において死亡率の高いことが示される。また、予後を左右する因子としては、カテーテルの抜去が重要で、何らかの理由で抜去できなかった症例は予後不良であった ($p=0.00623$) (Fig. 6)。すなわちカンジダ血症の予後を改善するためには、適正な抗真菌薬を早期に使用し、かつデバイスの除去を速やかに行うことが重要と考えられる。また血液培養で *Candida* spp. が検出された場合、コンタミネーションと捉えることなく速やかに治療を開始すること、また先に述べたように抗真菌薬の適切な使用期間を遵守するように啓発していくことが大切である。

おわりに

カンジダ血症は重篤な病態であるが、*Candida* spp. の菌種同定と薬剤感受性、biofilm の存在、眼内炎の合併とさまざまな問題点について各施設がデータを集積しだしたところであり、未だ治療戦略の確立にはいたっていない。

2018 年度から新たに Antimicrobial Stewardship Team : AST 加算が公になり、真菌血症のコントロールも重要な項目になると思われる。AST の outcome として、より確実な治療戦略を決定すること

が重要であり、さらなるデータの収集が必要である。
利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S M, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17
- 2) Pien B C, Sundaram P, Raof N, Costa S F, Mirrett S, Woods C W, et al: The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med* 2010; 123: 819-28
- 3) Pfaller M A, Diekema D J: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63
- 4) Garey K W, Rege M, Pai M P, Mingo D E, Suda K J, Turpin R S, 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
- 5) 山口英世, 西山彌生, 内田勝久, 高橋長一郎, 川島千恵子, 林 和, 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* 2009; 19: 128-41
- 6) Pfaller M A, Diekema D J, Gibbs D L, Newell V A, Ellis D, Tullio V, et al: Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI stan-

- standardized disk diffusion. J Clin Microbiol 2010; 48: 1366-77
- 7) Cleveland A A, Farley M M, Harrison L H, Stein B, Hollick R, Lockhart S R, et al: Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. Clin Infect Dis 2012; 55: 1352-61
 - 8) Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, et al: Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 587-93
 - 9) Pappas P G, Kauffman C A, Andes D, Benjamin D K Jr, Calandra T F, Edwards J E Jr, 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
 - 10) Santos E R, Dal Formo C F, Hernandez M G, Kubiça T F, Venturini T P, Chassot F, et al: Susceptibility of *Candida* spp. isolated from blood cultures as evaluated using the M27-A3 and new M27-S4 approved breakpoints. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2014; 56: 477-82
 - 11) Cornely O A, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg B J, Lortholary O, et al: ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol 2012; 18(Suppl 7): 19-37
 - 12) 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 Executive summary 集。日医真菌会誌 2013; 54: 147-251
 - 13) 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, 2014
 - 14) 金子幸弘, 宮崎義継：アゾール系抗真菌薬—その基礎—。化学療法領域 2010; 26: 540-51
 - 15) Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, Clancy C J, Marr K A, Ostrosky-Zeichner L, et al: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e1-50
 - 16) Andes D, Nett J, Oschel P, Albrecht R, Marchillo K, Pitula A: Development and characterization of an in vivo central venous catheter *Candida albicans* biofilm model. Infect Immun 2004; 72: 6023-31
 - 17) Seidler M, Salvenmoser S, Müller F M: Liposomal amphotericin B eradicates *Candida albicans* biofilm in a continuous catheter flow model. FEMS Yeast Res 2010; 10: 492-5
 - 18) Kuhn D M, George T, Chandra J, Mukherjee P K, Ghannoum M A: Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1773-80
 - 19) Mochizuki K, Sawada A, Suemori S, Kawakami H, Niwa Y, Kondo Y, et al: Intraocular penetration of intravenous micafungin in inflamed human eyes. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 4027-30
 - 20) 風間逸郎, 古川恵一：真菌性眼内炎 fungal endophthalmitis. 深在性真菌症 2006; 2: 18-21
 - 21) Suzuki T, Uno T, Chen G, Ohashi Y: Ocular distribution of intravenously administered micafungin in rabbits. J Infect Chemother 2008; 14: 204-7
 - 22) Fisher J F, Taylor A T, Clark J, Rao R, Espinel-Ingroff A: Penetration of amphotericin B into the human eye. J Infect Dis 1983; 147: 164
 - 23) Goldblum D, Rohrer K, Frueh B E, 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
 - 24) Virata S R, Kylstra J A, Brown J C, Wohl D A, Cohen M S: Worsening of endogenous *Candida albicans* endophthalmitis during therapy with intravenous lipid complex amphotericin B. Clin Infect Dis 1999; 28: 1177-8
 - 25) 植田貴史, 竹末芳生, 中嶋一彦, 一木 薫, 土井田明弘, 和田恭直, 他：侵襲性カンジダ症に対して診断・治療ガイドラインバンドル (ACTIONs Bundle 2014) を用いた治療成績の評価。日外感染症会誌 2016; 13: 25-34
 - 26) Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al: Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. Crit Care Med 2014; 42: 1423-32
 - 27) Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Cecilia T, De Pascale G, et al: A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med 2014; 40: 839-45
 - 28) Zaoutis T E, Argon J, Chu J, Berlin J A, Walsh T J, Feudtner C: The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: A propensity analysis. Clin Infect Dis 2005; 41: 1232-9
 - 29) Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L, Stefanik D, Major Y, Edmond M B, et al: Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. In the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. Int J Antimicrob Agents 2014; 43: 78-81

Clinical problems of candidemia

Akihiko Sano¹⁾, Shin Kawai¹⁾, Yoshifumi Nishi²⁾, Shota Yonetani³⁾,
Hiroaki Yoshida²⁾, Shintaro Honma³⁾, Koji Araki³⁾, Yoko Ida³⁾,
Hiroko Kawai²⁾, Hiroshi Makino³⁾ and Daisuke Kurai¹⁾

¹⁾ Department of General Medicine and Infectious Diseases, Kyorin University School of Medical, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, Kyorin University Hospital

³⁾ Department of Clinical Laboratory, Kyorin University Hospital

Candidemia is associated with a high mortality rate and is a very critical disease as one of opportunistic infectious diseases in aged and immunosuppressed patients. *C. albicans* has been the major pathogen of candidemia, but we have seen a recent increase in the occurrence of non-*albicans*-caused candidemia. This led us to establish selection criteria for antifungal medications for prophylaxis against these pathogens, and the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) presented the breakpoint for each *Candida* spp. in 2008. In the last decade, guidelines have been issued and revised in US, Europe and Japan, and it has been recommended to actively conduct species identification of fungi and drug sensitivity tests thereof, and select antifungal medications based on the information obtained through these activities. For pathogens like *C. glabrata* that show a strong resistance to fluconazole (FLCZ), micafungin (MCFG) is recommended, considering its tolerability. However, new drug-resistant fungi like *C. glabrata* with MCFG resistance acquired through FKS mutation are appearing, which may become a therapeutic problem in the future. Also, one of the reasons that contribute to refractoriness of disease is biofilm formation in an intravascular device such as a catheter or stent. In addition, possible development of endophthalmitis, which is a complication that strongly affects the patient's quality of life, makes the therapy more complicated. Therefore, a comprehensive therapeutic strategy including measures against drug-resistant fungi, biofilm formation and prevention of complications is required.