

カンジダ血症における菌種同定および抗真菌薬感受性試験の必要性の検討

永野 裕子¹⁾・堀野 哲也²⁾・佐藤 萌子¹⁾・矢ヶ部美也子¹⁾・長谷川智子¹⁾
河野 緑³⁾・金子 知由⁴⁾・泉澤 友宏⁴⁾・吉田 博¹⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院中央検査部*

²⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御科

³⁾ 同 臨床検査医学講座

⁴⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院薬剤部

受付日：2021年7月1日 受理日：2021年10月18日

カンジダ血症は依然として死亡率が高く、真菌性眼内炎を合併することもあるため、注意すべき血流感染症の一つである。本研究では、カンジダ血症を対象として有効な抗真菌薬の選択における菌種同定検査、抗真菌薬感受性試験の必要性について検討した。2015年4月～2018年3月に東京慈恵会医科大学附属柏病院でカンジダ血症と診断された20歳以上の症例を対象として、患者背景、菌種、抗真菌薬感受性を調査した。対象となった症例は24例で、男性10例(41.7%)、年齢の中央値は73歳(21～94歳)であった。真菌性眼内炎は *Candida albicans* 血症を発症した1例で認められ、カンジダ血症発症後30日以内に死亡した症例は7例(29.2%)であった。カンジダ血症の侵入門戸は、カテーテル関連血流感染症が24例中17例(70.8%)と最も多く、死亡した7例で最も多く分離されたのは、*C. albicans* が7例中5例(71.4%)であった。また、死亡した7例のうち、48時間以内に有効な抗真菌薬を投与されていない症例は5例であった。BD™クロムアガーカンジダ寒天培地と質量分析法による同定結果を比較した結果、BD™クロムアガーカンジダ寒天培地で *Candida* sp.と判定された3株と *Candida glabrata* と判定された1株は、質量分析法によりそれぞれ *Candida parapsilosis*, *Candida lusitaniae* と同定された。さらに抗真菌薬感受性試験を施行した *C. albicans* 8株中1株はアゾール系薬に、*C. glabrata* 3株中1株はミカファンギンに耐性を示した。これらのことから、カンジダ血症において有効な抗真菌薬を選択するためには、菌種同定および抗真菌薬感受性試験による薬剤感受性の確認が重要であると考えられた。

Key words: candidemia, mass spectrometry, drug susceptibility test, identification, appropriate use

はじめに

カンジダ血症は抗真菌薬の開発にもかかわらず、死亡率は依然として高く、真菌性眼内炎を合併することもあり、カンジダ属は血流感染症の原因微生物として注意すべき真菌である。敗血症性ショックの

患者を対象とした研究では、カンジダ血症における適切な抗真菌薬の投与の遅れは、死亡率の上昇に関連することが報告されており¹⁾、抗真菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランスでは、深在性真菌症に対する antifungal stewardship として、抗真菌薬の使い分けやカンジダ属に対する抗真菌薬感

*千葉県柏市柏下163番地1

受性試験などに関するマニュアルを整備し、院内に構築すべきであるとしている²⁾。また、米国感染症学会のガイドラインでは、血液培養で分離されたカンジダ属におけるアゾール系薬の薬剤感受性試験の実施、さらにキャンディン系薬の投与歴のある患者や *Candida glabrata* あるいは *Candida parapsilosis* 感染の症例ではキャンディン系薬の感受性試験を実施することも推奨している³⁾。一方、真菌検査に関する調査では、抗真菌薬感受性検査の依頼があると回答した施設は2010年時点で172施設中101施設(58.7%)であり⁴⁾、少なくとも調査時点では、抗真菌薬感受性検査はすべての施設で実施されていない。また、培地によって同定可能な菌種は限られており、特に質量分析装置のない施設では、*Candida* sp.として菌種未同定で初期治療を開始し、薬剤感受性試験を施行していない施設では、菌種名に応じない抗真菌薬が継続されることが懸念される。本研究ではカンジダ血症と診断された症例を対象として、患者背景および分離されたカンジダ属の菌種、投与された抗真菌薬と抗真菌薬の感受性を調査し、有効な抗真菌薬を選択する際の菌種の同定および抗真菌薬感受性試験の必要性について検討した。

I. 材料と方法

1. 対象症例

2015年4月から2018年3月の3年間に東京慈恵会医科大学附属柏病院（以下、当院）(664床)で提出された血液培養でカンジダ属が分離され、カンジダ血症と診断された20歳以上の症例を対象とした。対象症例の患者背景、侵入門戸、投与された抗真菌薬、転帰について、電子診療録より調査し後方視的に検討した。なお、当院は質量分析装置が設置されていない。

2. カンジダ属の同定方法

カンジダ属の同定は、真菌類以外の菌の発育を抑制するためにクロラムフェニコールが添加されているBD™クロムアガーカンジダ寒天培地（日本BD）に接種し、35℃、24～48時間好気培養を行い集落の色調から肉眼同定により判定した。その後、2015年まではグリセリン、以降はスキムミルクを用いて、-30℃で凍結保存した。凍結保存された菌株をあらためてBD™クロムアガーカンジダ寒天培地に接種し、発育した菌株を対象として質量分析法を施行した。質量分析法は、菌株を東京慈恵会医科大

学附属病院中央検査部に送付し、MALDI-TOF MS（マトリクス支援レーザー脱イオン飛行時間型質量分析法）に基づき、微生物分類同定分析装置MALDIバイオタイパー（BD Bruker）により同定した。

3. 抗真菌薬感受性試験

抗真菌薬感受性試験は凍結保存された菌株をサブロー寒天培地‘栄研’（栄研化学）に接種し、発育した菌株を対象として酵母真菌薬剤感受性キットASTY（極東製薬）を使用して最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration；MIC）を測定した。アゾール系薬に対してMIC上昇を示した *Candida albicans* は外部の検査施設（株式会社エスアールエル）に委託し、微量液体希釈法を測定原理とする酵母用真菌薬剤感受性キットである酵母様真菌DP‘栄研’を用いて抗真菌薬感受性を確認した。

4. 定義

カンジダ血症は血液培養でカンジダ属が分離され、カンジダ血症と診断された症例とし、カンジダ属が血液培養で分離されても主治医が汚染菌と判定していることが電子診療録で確認され、後方視的調査においても汚染菌の可能性が高いと判定された症例は除外した。中心静脈カテーテル関連血流感染症は、中心静脈カテーテル培養で同一のカンジダ属が分離された症例、中心静脈カテーテル抜去により速やかに解熱した症例、他に感染巣を認めず主治医により中心静脈カテーテル関連血流感染症と診断された症例とした。また、有効抗真菌薬は抗真菌薬感受性試験で得られたMICとClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)のブレイクポイント⁵⁾と比較して、感性と判定された薬剤と定義した。なお、アムホテリシンB (AMPH-B)のブレイクポイントはEuropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)⁶⁾のブレイクポイントを用いた。

5. 倫理的配慮

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会（受付番号30-382(9403)号）の承認を得て行った。

II. 結果

1. カンジダ血症を発症した患者の背景

調査期間中に血液培養でカンジダ属が分離された症例は28症例で、このうち、表皮ブドウ球菌などが同時に分離された3例と、無治療で再度血液培養を施行し、陰性が確認された1例は汚染菌の可能性

Table 1. Clinical characteristics of the patients with candidemia

	Total n = 24	Death n = 7
Median age (IQR)	73 (21-94)	80 (68-94)
Male, n (%)	10 (41.7)	3 (30.0)
Underlying disease		
Solid tumor, n (%)	9 (37.5)	1 (11.1)
Leukemia or malignant lymphoma, n (%)	6 (25.0)	3 (50.0)
Chronic respiratory disease, n (%)	4 (16.7)	2 (50.0)
Chronic kidney disease, n (%)	5 (20.8)	1 (20.0)
Diabetes mellitus, n (%)	4 (16.7)	0 (0.0)
Initial antifungal therapy		
Micafungin	15 (62.5)	3 (20.0)
Fosfluconazole	5 (20.8)	2 (40.0)
Voriconazole	1 (4.2)	0 (0.0)
Liposomal amphotericin B	2 (8.3)	1 (50.0)
No antifungal drug administered	1 (4.2)	1 (100.0)
The primary site of candidemia		
Intravascular catheter	17 (70.8)	5 (29.4)
Central venous catheter	16 (66.7)	5 (31.3)
Intra-abdominal infection	2 (8.3)	0 (0.0)
Urinary tract infection	2 (8.3)	0 (0.0)
Unknown	3 (12.5)	2 (66.7)
Antifungal therapy instituted within 48 hours, n (%)	14 (58.3)	3 (21.4)
Appropriate antifungal therapy instituted within 48 hours, n (%)	13 (54.2)	2 (15.4)
Central venous catheter removal within 48 hours (n = 16), n (%)	5/16 (31.3)	2/5 (40.0)
Fungal endophthalmitis (n = 10), n (%)	1/10 (10.0)	0/1 (0.0)
30-day mortality, n (%)	7 (29.2)	

IQR: interquartile range

を考慮し、本研究から除外した。そのため、本研究の対象となったカンジダ血症の症例は24例で、男性10例(41.7%)、年齢の中央値は73歳(21~94歳)であった。基礎疾患では固形癌が9例(37.5%)で最も多く、次いで、白血病や悪性リンパ腫6例(25.0%)、慢性腎臓病5例(20.8%)であった(Table 1)。初期治療として投与された抗真菌薬はミカファンギン(MCFG)が15例(62.5%)と最も多く、次いでホスフルコナゾール(F-FLCZ)が5例(20.8%)、リボソーマル アムホテリシンB(L-AMB)が2例(8.3%)であった。このうち、発症48時間以内に抗真菌薬が投与された症例は14例(58.3%)で、さらに後述する薬剤感受性試験の結果から有効抗真菌薬を投与されたと判定した症例は13例(54.2%)であった。また、カンジダ血症を発症した24例中眼科受診のあった症例は10例で、このうち、1例で真菌性眼内炎が認められ、死亡した7例では眼科受診のあった症例は1例で、眼内炎は認められなかった。カンジダ血症発症後30日以内に死亡した症例は7例(29.2%)であった。カンジダ血症の侵入門戸は、カテーテル関連血流感染症が24例中17例

(70.8%)と最も多く、このうち中心静脈カテーテル関連血流感染症が16例(66.7%)であった。他に2例(8.3%)で尿路感染症、2例(8.3%)で腹腔内感染症(胆道1例、腹膜炎1例)が侵入門戸と考えられたが、3例(12.5%)は侵入門戸不明であった(Table 1)。カテーテル関連感染17例のうち、積極的な治療をしない方針となった症例を除いた16例でカテーテルを抜去されていたが、発症48時間以内にカテーテルを抜去されたのは5例であった。また、30日以内に死亡した7例では、カテーテル関連感染5例中、発症48時間以内にカテーテルを抜去されたのは2例であった。

2. 分離されたカンジダ属の菌種同定

凍結保存された菌液で発育しなかったのは、BD™ クロムアガーカンジダ寒天培地で *C. albicans* と同定された2株と菌種を同定できなかった *Candida* sp. 5株の計7株で、これらを除く17株に対して質量分析法を施行した。その結果、*Candida* sp. 3株は *C. parapsilosis* と同定された。Table 2に示すように、BD™ クロムアガーカンジダ寒天培地と質量分析法による同定結果は概ね一致していたが、BD™

Table 2. *Candida* species detected by culture and MALDI-TOF mass spectrometry, and initial antifungal therapy

CHROMagar™ Candida	n	MALDI-TOF mass spectrometry	n	Initial antifungal therapy			
				MCFG	F-FLCZ	L-AMB	VRCZ
<i>Candida albicans</i>	10	<i>Candida albicans</i>	8	6	3	1	0
		No growth	2				
<i>Candida glabrata</i>	5	<i>Candida glabrata</i>	4	3	0	1	0
		<i>Candida lusitaniae</i>	1				
<i>Candida tropicalis</i>	1	<i>Candida tropicalis</i>	1	1	0	0	0
<i>Candida</i> sp.	8	<i>Candida parapsilosis</i>	3	5	2	0	1
		No growth	5				

クROMアガーカンジダ寒天培地で *C. glabrata* と判定された1株は、質量分析法で *Candida lusitaniae* と同定された。また、BD™クROMアガーカンジダ寒天培地で同定された菌種に対して投与された抗真菌薬は、いずれの菌種に対しても MCFG が最も多かったが、質量分析法で *C. lusitaniae* と同定された症例に対しては、抗真菌薬は投与されず、*C. parapsilosis* と同定された3症例のうち、2症例に対しては MCFG が投与されていた。

3. 各抗真菌薬における薬剤感受性試験

凍結保存された菌液のうち、菌種同定の対象となった17株を再度サブロー寒天培地「栄研」(栄研化学)に接種し、発育しなかった *C. glabrata* 1株を除くカンジダ属16株 (*C. albicans* 8株, *C. glabrata* 3株, *C. parapsilosis* 3株, *C. tropicalis* 1株, *C. lusitaniae* 1株)を対象に抗真菌薬感受性試験を施行した。薬剤感受性試験は質量分析法を施行できた菌株のみを対象としたため、菌名は質量分析法の結果を記載した。Table 3に示すように、初期投与抗真菌薬として最も多かった MCFG は、抗真菌薬感受性試験を施行した *C. albicans* 8株中8株で $0.06 \mu\text{g/mL}$ 未満と感受性は良好で、*C. parapsilosis* の3株ではいずれも感受性良好であったが、*C. glabrata* では3株中1株で MIC $0.5 \mu\text{g/mL}$ と高値であった。一方、フルコナゾール (FLCZ) では *C. parapsilosis* および *C. tropicalis* への感受性は保たれていたものの、*C. albicans* では8株中1株で MIC $64 \mu\text{g/mL}$ 以上と高値を示す菌株が分離され、この菌株はポリコナゾール (VRCZ) でも MIC $8 \mu\text{g/mL}$ 以上と高値を示した。AMPH-B の MIC は今回分離されたすべての菌株で $1 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。

4. 発症30日以内に死亡した症例の背景

カンジダ血症発症後30日以内に死亡した7例の患者背景を Table 4に示す。なお、菌名は薬剤感受性試験の結果を反映させたため、質量分析法の結果を記載した。死亡した7例中 *C. albicans* 血症が5例(71.4%)と最も多く、*C. lusitaniae*, *Candida* sp. が各1例であり、*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* によるカンジダ血症では、発症後30日以内に死亡した症例はなかった。死亡率はカテーテル関連血流感染症で29.4% (17例中5例)、侵入門戸不明のカンジダ血症では66.7% (3例中2例)であった。Table 4に示す症例2では、分離された *C. albicans* はアゾール系薬耐性であったが、L-AMB が投与されていた。一方、症例1, 3では、*C. albicans* 血症に対して F-FLCZ が投与されたが、いずれも72時間以降の投与であった。また、症例5では *C. glabrata* 血症に対して MCFG が投与されていたが、MIC $0.5 \mu\text{g/mL}$ であったため、有効な抗真菌薬投与ではないと判定した。さらに、質量分析法で *C. lusitaniae* と判定された症例6は、カンジダ血症の発症前に積極的な治療を施行しない方針が決定され、抗真菌薬は投与されず、血液培養採取3日後に死亡した。その結果、7例中5例は血液培養施行後48時間以内に有効な抗真菌薬を投与されていなかった。

III. 考察

本研究のカンジダ属における *C. albicans* の分離頻度は、BD™クROMアガーカンジダ寒天培地の結果では24株中10株(41.7%)と最も多く、他の報告と同等であった⁷⁻¹¹⁾。また、推定される侵入門戸では、他の報告^{9, 11, 12)}と同様にカテーテル関連血流感染症が24例中17例(70.8%)と最も多かった。

C. lusitaniae は、L-AMB に耐性あるいは迅速に

Table 3. Antifungal susceptibilities of 16 *Candida* species isolated from blood culture

Miconazole	Minimum Inhibitory Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)										Clinical Breakpoint ($\mu\text{g}/\text{mL}$)					
	n	<0.06	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	S	SDD	I	R	S (%)
<i>Candida albicans</i>	8	8										≤ 0.25		0.5	≥ 1	100
<i>Candida glabrata</i>	3	2				1						≤ 0.06		0.12	≥ 0.25	66.7
<i>Candida parapsilosis</i>	3				1	1		1				≤ 2		4	≥ 8	100
<i>Candida tropicalis</i>	1						1					≤ 0.25		0.5	≥ 1	0
<i>Candida lusitanae</i>	1			1												

SDD: Susceptible Dose Dependent

Fluconazole	Minimum Inhibitory Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)										Clinical Breakpoint ($\mu\text{g}/\text{mL}$)								
	n	<0.06	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	64<	S	SDD	I	R	S (%)
<i>Candida albicans</i>	8				6	1								1	≤ 2		4	≥ 8	87.5
<i>Candida glabrata</i>	3							1	1		1				≤ 32			≥ 64	
<i>Candida parapsilosis</i>	3					1	1	1							≤ 2		4	≥ 8	100
<i>Candida tropicalis</i>	1						1								≤ 2		4	≥ 8	100
<i>Candida lusitanae</i>	1							1											

SDD: Susceptible Dose Dependent

Voriconazole	Minimum Inhibitory Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)										Clinical Breakpoint ($\mu\text{g}/\text{mL}$)						
	n	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	8<	S	SDD	I	R	S (%)
<i>Candida albicans</i>	8	7										1	≤ 0.12		0.25-0.5	≥ 1	87.5
<i>Candida glabrata</i>	3	1			1		1										
<i>Candida parapsilosis</i>	3	1	1	1									≤ 0.12		0.25-0.5	≥ 1	100
<i>Candida tropicalis</i>	1			1									≤ 0.12		0.25-0.5	≥ 1	100
<i>Candida lusitanae</i>	1		1														

SDD: Susceptible Dose Dependent

Amphotericin B	Minimum Inhibitory Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)										Clinical Breakpoint ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
	n	<0.06	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	S	R	S (%)
<i>Candida albicans</i>	8					7	1					≤ 1	> 1	100
<i>Candida glabrata</i>	3			1		2						≤ 1	> 1	100
<i>Candida parapsilosis</i>	3					3						≤ 1	> 1	100
<i>Candida tropicalis</i>	1						1					≤ 1	> 1	100
<i>Candida lusitanae</i>	1			1										

Table 4. Characteristics associated with mortality within 30 days

	Organisms	Source of infection	Gender	Age	Underlying disease	Initial antifungal therapy	Appropriate antifungal therapy instituted within 48 hours	Central venous catheter removal within 48 hours
1	<i>Candida albicans</i>	Central venous catheter	Male	68	Solid tumor	Fosfluconazole	No	Non-removal
2	<i>Candida albicans</i>	Central venous catheter	Male	80	Chronic respiratory disease, Malignant lymphoma	Liposomal amphotericin B	Yes	Non-removal
3	<i>Candida albicans</i>	Central venous catheter	Female	91	Acute cholecystitis	Fosfluconazole	No	Removed
4	<i>Candida albicans</i>	Central venous catheter	Female	94	Congestive heart failure	Miconazole	Yes	Non-removal
5	<i>Candida glabrata</i>	Central venous catheter	Female	73	Leukemia	Miconazole	No	Removed
6	<i>Candida lusitanae</i>	Unknown	Female	84	Chronic respiratory disease, Chronic kidney disease	No antifungal drug administered	No	
7	<i>Candida</i> sp.	Unknown	Male	80	Leukemia	Miconazole	No	

耐性を獲得するため L-AMB の投与は推奨されない。本研究で BD™ クロムアガー-カンジダ寒天培地で *C. glabrata* と判定され、質量分析法により *C. lusitaniae* と同定された症例では、血液培養採取3日後、抗真菌薬投与前に死亡しており、同定結果の違いが予後に影響しなかったが、特に重症例で L-AMB を投与する際には注意が必要であると考えられた。一方、質量分析法により *C. parapsilosis* と同定された3例のうち2例で MCFG が初期抗真菌薬として投与された。本研究で分離された *C. parapsilosis* における MCFG の感受性は良好であったが、*C. parapsilosis* は抗真菌薬感受性試験で MCFG に感受性と判定されても、MCFG 投与中に血流感染症が遷延することがあり¹³⁾、これらのことから、カンジダ血症において適切な抗真菌薬を選択するためには、菌種の同定が必要と考えられた。また、Nakamura らは 1993~2002 年に血液から分離された 49 株の *C. albicans* の抗真菌薬感受性試験で、FLCZ、MCFG、L-AMB 耐性株はなかったことを報告しているが¹²⁾、Takakura らは本邦の 75 施設を対象としたサーベイランスで、2001 年 11 月~2002 年 10 月に血液培養から分離された 218 株の *C. albicans* における抗真菌薬感受性試験の結果、FLCZ 耐性は 1.8% で認められたことを報告し¹⁴⁾、Sakamoto ら¹⁵⁾ や Sakagami ら¹⁶⁾ は MCFG 耐性の *C. glabrata* の出現も報告している。本研究で抗真菌薬感受性試験の対象となった 16 株では、*C. albicans* の 8 株中 1 株で FLCZ、VRCZ のいずれのアゾール系薬にも耐性、*C. glabrata* の 3 株中 1 株で MCFG に耐性を示しており、カンジダ属の薬剤感受性の監視が重要であると考えられた。

本邦でのカンジダ血症の死亡率は 16.3~45.8% と報告されており^{7, 10, 11, 15, 17)}、本研究での死亡率 29.2% (24 例中 7 例) はこれらの報告と同等であった。Kato らは 65 歳以上、抗真菌薬投与後の血液培養施行、SOFA スコア 6 点以上、FLCZ での治療をカンジダ血症における予後不良因子としてあげているが⁵⁾、本研究で死亡した症例はすべて 65 歳以上であり、Kato らが示した予後不良因子を有していた。Bassetti らはカンジダ血症患者を対象とした研究で、血液培養採取時から 48 時間以降の治療の遅れは生存率の低下の独立した因子であることを報告している¹⁸⁾が、Timsit らは重症者を対象とした積極的な

MCFG の早期投与は死亡率を改善しなかったことを報告しており¹⁹⁾、カンジダ血症における抗真菌薬の迅速な投与と予後との関連については依然として議論の余地が残されている。本研究では、48 時間以内に中心静脈カテーテルの抜去や抗真菌薬投与が実施されていない症例もあり、抗真菌薬の有効性を評価することは困難であるが、48 時間以内に有効な抗真菌薬を投与された 13 人中 2 人 (15.4%)、48 時間以内に投与されなかった 11 人中 5 人 (45.4%) が 30 日以内に死亡しており、有効な抗真菌薬の早期投与と予後との関連についてはさらなる研究が必要であると考えられた。

本研究の限界として、本研究は単施設で行われた後方視的研究であり、対象症例が少なく、カテーテル抜去や抗真菌薬の投与が迅速に行われていない症例もあり、菌種の同定や抗真菌薬感受性試験の施行と転帰との関連を評価することはできなかった。しかし、培地により *C. glabrata* と判定された 1 株が質量分析法では *C. lusitaniae* と判定されたこと、*Candida* sp.として同定された菌株では、3 株が *C. parapsilosis* であったこと、さらに *C. albicans* の 8 株中 1 株が FLCZ 耐性、*C. glabrata* の 3 株中 1 株が MCFG 耐性であったことが示され、カンジダ血症に対して有効な抗真菌薬を選択するためには、カンジダ属の菌種同定と抗真菌薬感受性試験による感受性の確認が必要と考えられた。

利益相反自己申告：吉田博は、興和株式会社、武田薬品工業株式会社、デンカ株式会社、バイエル薬品株式会社から講演料を受けている。その他の著者は申告すべきものなし。

文献

- 1) Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty J A, Kumar A: Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1739-46
- 2) 二木芳人, 賀来満夫, 青木洋介, 川口辰哉, 小阪直史, 関 雅文, 他: 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス. *日化療会誌* 2017; 65: 650-87
- 3) Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, Clancy C J, Marr K A, Ostrosky-Zeichner L, et al: Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 409-17
- 4) 阿部美知子, 黒崎祥史, 小川善資, 久米 光:

- 臨床真菌検査に関するアンケート調査成績—1994年、2002年および2010年の調査成績の比較—。日臨微生物誌 2012; 22: 135-45
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard—Third Edition, CLSI document M27-A3, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2008
 - 6) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0 [cited 2021 Jun 20]
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/AFST_BP_v10.0_200204_updated_links_200924.pdf
 - 7) Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, Shimizu H, Ide K, Sugiyama Y, et al: Mortality and risk factor analysis for *Candida* blood stream infection: A multicenter study. J Infect Chemother 2019; 25: 341-5
 - 8) Kakeya H, Yamada K, Kaneko Y, Yanagihara K, Tateda K, Maesaki S, et al: National trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia in Japan from 2003 to 2014: A report by the epidemiological investigation committee for human mycoses in Japan. Med Mycol J 2018; 59: E19-22
 - 9) Takuma T, Shoji H, Niki Y: Terminal-stage prognostic analysis in candidemia. J Infect Chemother 2015; 21: 376-80
 - 10) Shigemura K, Osawa K, Jikimoto T, Yoshida H, Hayama B, Ohji G, et al: Comparison of the clinical risk factors between *Candida albicans* and *Candida non-albicans* species for bloodstream infection. J Antibiot 2014; 67: 311-4
 - 11) 風間逸郎, 古川恵一: 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。感染症誌 2003; 77: 158-66
 - 12) Nakamura T, Takahashi H: Epidemiological study of *Candida* infections in blood: Susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. J Infect Chemother 2006; 12: 132-8
 - 13) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Nakamura S, Nagi M, Yamagoe S, et al: Micafungin breakthrough fungemia in patients with hematological disorders. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e02183-17
 - 14) 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
 - 15) Sakamoto Y, Kawabe K, Suzuki T, Sano K, Ide K, Nishigaki T, et al: Species distribution of candidemia and their susceptibility in a single Japanese university hospital: prior micafungin use affects the appearance of *Candida parapsilosis* and elevation of micafungin MICs in non-*parapsilosis Candida* Species. J Fungi 2021; 7: 596
 - 16) Sakagami T, Kawano T, Yamashita K, Yamada E, Fujino N, Kaeriyama M, et al: Antifungal susceptibility trend and analysis of resistance mechanism for *Candida* species isolated from bloodstream at a Japanese university hospital. J Infect Chemother 2019; 25: 34-40
 - 17) 下中秋子, 森井大一, 田寺加代子, 下花純一, 道中智映, 辰島純二, 他: 単施設でのカンジダ属分離状況とカンジダ血症について。医療 2011; 65: 167-71
 - 18) Bassetti M, Molinari M P, Mussap M, Viscoli C, Righi E: Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. Clin Microbiol Infect 2013; 19: E281-4
 - 19) Timsit J F, Azoulay E, Schwebel C, Charles P E, Cornet M, Souweine B, et al: Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure: the EMPIRICUS randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 1555-64

Identification of *Candida* species in cases of candidemia and drug susceptibility testing for appropriate antifungal therapy

Yuko Nagano¹⁾, Tetsuya Horino²⁾, Moeko Sato¹⁾,
Miyako Yakabe¹⁾, Tomoko Hasegawa¹⁾, Midori Kono³⁾,
Tomoyoshi Kaneko⁴⁾, Tomohiro Izumisawa⁴⁾ and Hiroshi Yoshida¹⁾

¹⁾ Department of Laboratory Medicine, The Jikei University Kashiwa Hospital, 163-1 Kashiwashita, Kashiwa, Chiba, Japan

²⁾ Department of Infectious Diseases and Infection Control, The Jikei University School of Medicine

³⁾ Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

⁴⁾ Department of Pharmacy, The Jikei University Kashiwa Hospital

Candidemia is one of the critical bloodstream infections, since it is associated with a high mortality rate and could be complicated by fungal endophthalmitis. To evaluate the importance of tests for fungal identification and drug susceptibility testing for appropriate antifungal therapy in cases of candidemia, we conducted a retrospective cohort study at the Jikei University Kashiwa Hospital. This study included adult patients who had been diagnosed as having candidemia between April 2015 and March 2018. Of the 24 patients included in this study, 10 (41.7%) were men, and the median age was 73 years (range, 21-94 years). One patient with bloodstream infection caused by *Candida albicans* developed endophthalmitis, and the most common infection source was catheter-related bloodstream infection (17 of 24 cases [70.8%]). Of the 24 patients, 7 (29.2%) died within 30 days of the onset of candidemia, and in 5 patients, appropriate antifungal therapy was not instituted within 48 hours. In a comparison of the results of the identification tests employed, 3 strains of *Candida* sp. and 1 strain of *Candida glabrata* as identified by BD™ CHROMagar™ *Candida* medium were identified as *Candida parapsilosis* and *Candida lusitanae* by mass spectrometry, respectively. In addition, antifungal susceptibility testing showed that 1 of 8 strains of *C. albicans* was resistant to azoles, and 1 of 3 strains of *C. glabrata* was resistant to micafungin. Our results demonstrated that identification of the *Candida* sp. and antifungal drug susceptibility testing are important for appropriate antifungal therapy in cases of candidemia.