

Candida guilliermondii によるカテーテル関連血流感染症に対し、fosfluconazole が臨床的に有効であった 1 例

河野 敦志^{1,2)}・稲垣 貴司¹⁾・野村 美枝³⁾

¹⁾ 清恵会病院薬剤科*

²⁾ 京都薬科大学履修証明プログラム

³⁾ 清恵会病院内科

受付日：2025 年 7 月 29 日 受理日：2025 年 10 月 15 日

本邦において、カテーテル関連血流感染症（CR-BSI）によるカンジダ血症の原因菌として *Candida guilliermondii* が検出されるのはまれである。今回、*C. guilliermondii* による CR-BSI に対し、fosfluconazole（F-FLCZ）の投与が臨床的に有効であった 1 例を報告する。患者は廃用症候群で入院中の 80 代女性。末梢留置型中心静脈カテーテル（PICC）で栄養管理していた。発熱を認め、発熱時に採取した血液培養から酵母様真菌を検出したという中間報告があり、PICC の抜去および F-FLCZ の投与を開始した。後日、原因菌は *C. guilliermondii* と同定され、fluconazole の MIC 値は 16 $\mu\text{g/mL}$ と判明したが、血液培養再検査で陰性化が確認できたため、F-FLCZ を継続し、計 26 日間の投与で治療終了した。*C. guilliermondii* による CR-BSI に対し、治療経過を考慮に入れた薬物選択を行い、F-FLCZ 投与の継続で臨床的に治癒を得ることができた。

Key words: *Candida guilliermondii*, catheter-related bloodstream infection, fosfluconazole

はじめに

カテーテル関連血流感染症（CR-BSI）は、血管内留置カテーテルを発端とした全身感染を示す院内菌血症の最も一般的な原因であり、発熱等の感染所見を呈する¹⁾。CR-BSI の主な原因菌として *Staphylococcus aureus* や *Escherichia coli* 等の細菌があげられるが、カンジダ属による CR-BSI も少なくない。2003 年から 2014 年の間の本邦における血流感染症の 4.5% が真菌によるものであり、さらにカンジダ血症原因菌の内訳として最も多いのは *Candida albicans* で 39.5% を占める²⁾。一方で、*Candida guilliermondii* の検出はまれであり、本邦のカンジダ血症から分離された株種の約 1% との報告がある³⁾。さらに海外では、侵襲性カンジダ分離株のうち、約

0.4% が *C. guilliermondii* であったことから、本邦のみならず国際的にみても検出されることは非常にまれである⁴⁾。これまで爪白癬や緑色爪症候群において *C. guilliermondii* が検出された報告^{5,6)}は散見されるが、*C. guilliermondii* による CR-BSI の症例報告はほとんどみられない。

今回、カンジダ属による CR-BSI に対して fosfluconazole（F-FLCZ）で治療を開始し、*C. guilliermondii* が原因菌と判明した後も、治療経過を考慮したうえで F-FLCZ を継続することで、F-FLCZ が臨床的に有効であった症例を経験したため報告する。

1. 症例

患者：80 代女性、身長 154 cm、体重 33 kg。
既往歴：慢性心不全、2 型糖尿病。
内服薬：なし。

*大阪府堺市堺区南安井町 1-1-1

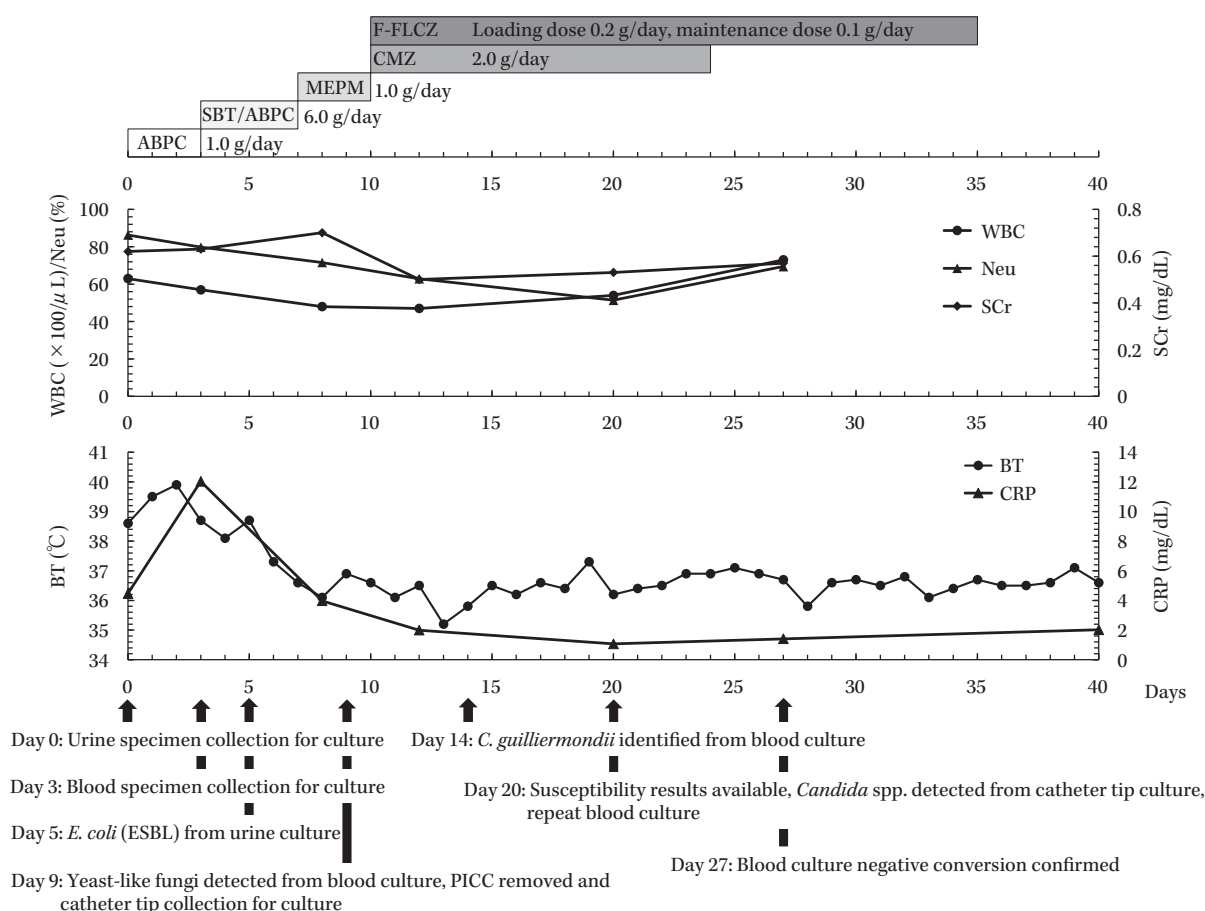


Fig. 1. Clinical course of this case

WBC: white blood cell; Neu: neutrophil; SCr: Serum creatinine; BT: body temperature; CRP: C-reactive protein; ABPC: ampicillin; SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin; MEPM: meropenem; CMZ: cefmetazole; F-FLCZ: fosfluconazole

This figure shows the clinical course. Days are plotted on the horizontal axis, with the time-course of various laboratory values and administered medications.

A specimen for blood culture was collected on day 3. Yeast-like fungi were detected and the PICC was removed on day 9. The organism was identified as *C. guilliermondii* on day 14. The detected *C. guilliermondii* was determined as showing dose-dependent susceptibility to FLCZ on day 20. Blood culture negative conversion was confirmed on day 27. FLCZ administration was discontinued on day 35.

注射薬：高カロリー輸液用アミノ酸・糖・電解質・総合ビタミン液，12%アミノ酸製剤，高カロリー輸液用微量元素製剤，ファモチジン 20 mg，ヘパリンナトリウム 10,000 単位，インスリンヒト注 20 単位。

現病歴：20XX 年 Y 月より廃用症候群のため長期療養型病床に入院中であつた。右上腕部に留置されていた末梢留置型中心静脈カテーテル（peripherally inserted central catheter：PICC）から中心静脈栄養を投与していた。入院 971 日目に 38.6℃ の発熱を認めた。

発熱時血液検査所見：白血球 $6,300/\mu\text{L}$ ，好中球

86.3%，赤血球 $364 \times 10^4/\mu\text{L}$ ，ヘモグロビン 12.5 g/dL，血小板数 $18.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ ，C 反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）4.46 mg/dL，血清ナトリウム値 146 mEq/L，血清クロール値 114 mEq/L，血清カリウム値 4.7 mEq/L，血清クレアチニン値（serum creatinine：SCr）0.62 mg/dL，未補正推算糸球体濾過量 68.3 mL/min/1.73 m²であつた。過去の尿培養より extended-spectrum β -lactamase（ESBL）産生 *E. coli* が検出されていた。

発熱を認めた入院 971 日目を Day 0 とし，主な臨床経過を Fig. 1 に示す。Day 0 に尿路感染症疑いとして尿培養を採取後に，ampicillin（ABPC）1.0

Table 1. Result of antifungal susceptibility testing for *C. guilliermondii* isolated on blood culture in this case

Drugs	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
AMPH	0.25
FLCZ	16
MCFG	0.25
VRCZ	0.5

AMPH: amphotericin; FLCZ: fluconazole; MCFG: micafungin; VRCZ: voriconazole

The results of two antifungal susceptibility tests were consistent and are presented together.

g/日が開始された。ABPC 開始後も解熱せず、Day 3 に鼠径部より血液培養 2 セットを採取し、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 6.0 g/日へ変更された。SBT/ABPC へ変更後も発熱が持続しており、Day 7 に meropenem (MEPM) 1.0 g/日へ変更となった。

Day 9 時点で、Day 3 に採取した血液培養 2 セットから酵母様真菌が検出されたとの中間報告があり、 β -D グルカン値を測定したところ、403 pg/mL と上昇を認めた。そのため、PICC 留置症例であることから CR-BSI を疑い、感染源コントロール目的で PICC を抜去し、抗真菌薬の投与を検討した。抗真菌薬は、非好中球減少症のカンジダ血症を想定し、血行動態が安定していることや、アゾール系薬の使用歴がないことから、F-FLCZ を選択した。開始時の腎機能として SCr は 0.70 mg/dL であり、Cockcroft-Gault 式から算出された推定クレアチニンクリアランス (Ccr) は 32 mL/min であった。F-FLCZ 開始 2 日間は負荷投与として 200 mg/日、3 日目以降は 100 mg/日で開始となった。MEPM 開始後 (Day 7) に解熱傾向であったこと、Day 0 に採取した尿培養より再度 ESBL 産生 *E. coli* が検出されたことから尿路感染症の併存の可能性を考慮し、cefmetazole (CMZ) 2.0 g/日へ de-escalation を行った。

またカンジダ性眼病変の有無を確認するために眼科へコンサルトを行い、Day 12 に眼科受診したがカンジダ性眼病変は認めなかった。

血液培養から検出された酵母様真菌は、質量分析法によって Day 14 に *C. guilliermondii* と同定された。抜去した PICC の先端培養から *Candida* spp. が検出されたが、同定にはいたらなかった。

Day 20 時点で、Day 14 に検出された *C. guilliermondii* について、微量液体希釈法によって fluconazole (FLCZ) の MIC が 16 $\mu\text{g/mL}$ と判明した (Table 1)。PICC を抜去し、F-FLCZ を開始した後は発熱なく、CRP も低下していたことから、追跡培養で陰性を確認することで F-FLCZ での治療継続が可能であると考え、F-FLCZ の薬効評価および投与期間を決める目的で同日に追跡培養を依頼した。また尿路感染症に対する CMZ が 14 日間投与されていたため終了可能と判断し、終了となった。

Day 27 時点で、Day 20 の血液培養の結果によって陰性化が確認できたため、F-FLCZ による治療を継続し、Day 35 をもって F-FLCZ は終了となった。F-FLCZ 終了後も再燃傾向は認められず、*C. guilliermondii* による CR-BSI に対して F-FLCZ 投与が有効であった。

II. 考察

今回、本邦では発症頻度がまれな酵母様真菌である *C. guilliermondii* による CR-BSI に対し、F-FLCZ の投与が臨床的に有効であった症例を経験した。F-FLCZ の活性体である FLCZ の *C. guilliermondii* に対する MIC 値は 16 $\mu\text{g/mL}$ であった。米国臨床検査標準協議会の判定基準において、*C. guilliermondii* における FLCZ のブレイクポイントは記載されておらず、epidemiological cutoff value (ECOFFs) は 8 $\mu\text{g/mL}$ である。検出された *C. guilliermondii* の MIC 値と、ECOFFs の比較を行っても治療効果が得られるか判断することはできないが、本症例で検出された *C. guilliermondii* は、F-FLCZ に効果を示さない可能性があった。そこで、発熱がないことや、血液培養再検査で陰性が確認できたことで、F-FLCZ を継続し、結果的に治癒にいたることができた。

ガイドライン⁷⁾によると、*C. guilliermondii* 治療の第 1 選択薬は voriconazole (VRCZ) である。*C. guilliermondii* に対して、VRCZ は FLCZ より活性が高く、菌種が判明した際は変更を検討すべきである。しかし VRCZ 注射剤に含まれているスルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウムは腎機能低下患者において蓄積を生じ、腎機能障害を悪化させるとの報告がある⁸⁾。そのため、本症例では VRCZ はできるだけ使用しない方針とした。また、liposomal amphotericin B (L-AMB) も選択肢

になるが、ガイドライン⁷⁾では腎障害リスクを鑑みて重症例への使用が推奨されている。本症例は血行動態が安定しており非重症例であることや、非採用薬剤であり投与開始まで時間を要することから、F-FLCZでの治療効果が不十分であればL-AMBへの変更も検討した。Day 20において追跡培養で陰性化が確認できたため、F-FLCZによる治療継続は可能、効果ありと判断した。結果的に *C. guilliermondii* による CR-BSI に対し、F-FLCZ を 26 日間投与することで治癒にいたったことから、適切な薬剤選択であったと考えられる。

F-FLCZ は、侵襲性カンジダ症の治療に用いる場合、開始 2 日間は負荷投与として 1 回 800 mg（もしくは 12 mg/kg）1 日 1 回、3 日目以降を維持量として 1 回 400 mg（もしくは 6 mg/kg）1 日 1 回投与する。腎機能障害患者（ $\text{Ccr} \leq 50 \text{ mL/min}$ ）の場合、常用量の半量投与であり⁹⁾、本症例では Ccr が 32 mL/min であり、かつ体重 33 kg であったことを考慮し、開始 2 日間は負荷投与として 1 回 200 mg（ $\approx 6 \text{ mg/kg}$ ）1 日 1 回、3 日目以降を維持量として 1 回 100 mg（ $\approx 3 \text{ mg/kg}$ ）1 日 1 回投与とした。

C. guilliermondii はヒトの皮膚や粘膜表面に常在する細菌叢の一部である¹⁰⁾。また、カンジダ血症を発症する危険因子として広域抗菌薬の使用、カンジダ属の定着、中心静脈カテーテル留置、消化器系手術、ステロイドおよびその他の免疫抑制薬の使用、長期の好中球減少、ICU への長期滞在、移植片対宿主病等があげられている⁷⁾。侵襲性カンジダ症の場合、感染ソースコントロールが重要であり、中心静脈カテーテル留置例は抜去を推奨していること⁷⁾、本症例も介入時は長期にわたって PICC が留置されていたこともあり、侵入門戸はカテーテルデバイスと考えて抜去を行った。血液培養 2 セットおよびカテーテル先端からカンジダ属が検出されたことからカテーテルが原因であったと考える。

本症例ではカテーテル由来のカンジダ血症として対応したが、廃用症候群があり長期にわたって消化管を使用していないことから、感染の原因となったカンジダ属の侵入門戸は消化管であった可能性は否定できない¹¹⁾。また、本症例はあくまでも結果的に F-FLCZ により治療が完結した症例を報告したものであり、F-FLCZ の使用を推奨するものではない。

カンジダ血症においては状況を十分に判断して治療薬を選択する必要がある。

今回、非常にまれである *C. guilliermondii* による CR-BSI に対して、腎機能や治療経過を加味した薬物選択、投与設計により F-FLCZ が臨床的に有効であった症例を報告した。

本報告は症例報告であり「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」には該当しない。また「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表会における患者プライバシーの保護に関する指針」を遵守し、患者プライバシーに考慮したうえで説明を行い、同意を取得した。

謝 辞

本症例報告にあたりご協力いただきました当院薬剤科の薬剤師ならびに内科の医師の方々に感謝申し上げます。

また、本研究の遂行にあたっては京都薬科大学履修証明プログラム（Lehmann プログラム）症例報告書作成コースに所属し、ご指導を賜りました。直接ご指導いただいた京都薬科大学臨床薬剤疫学分野村木優一教授、臨床薬学教育研究センター 北田徳昭教授、今西孝至講師、地寄悠吾助教およびご助力いただいた先生方に感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S: Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014; 4: 162-7
- 2) 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
- 3) Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma 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
- 4) Pfaller M A, Diekema D J, Turnidge J D, Castanheira M, Jones R N: Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: S79-94
- 5) 大草康正, 田口良吉, 中村かおり, 福田知雄: ホスラブコナゾールが奏効した *Trichophyton*

- interdigitale*, *Candida guilliermondii*, *Candida albicans* による混合感染の 1 例。臨床皮膚科 2024; 78: 161-6
- 6) 新田彬秀, 伊藤好樹, 保科大地: *Candida guilliermondii* が検出された緑色爪症候群の 1 症例。北臨技会誌 2022; 20: 38-43
- 7) 日本医真菌学会, 侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン作成委員会 編: 侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン, 春恒社, 東京, 2021
- 8) Wood N: Voriconazole の薬物動態。日化療会誌 2005; 53(S-2): 16-23
- 9) Berl T, Wilner K D, Gardner M, Hansen R A, Farmer B, Baris B A, et al: Pharmacokinetics of fluconazole in renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 242-7
- 10) Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, Barchiesi F, Spreghini E, Scalise G, et al: *Candida guilliermondii* Fungemia in Patients with Hematologic Malignancies. J Clin Microbiol 2006; 44: 2458-64
- 11) Pfaller M A, Diekema D J: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol 2007; 20: 133-63

A case of catheter-related bloodstream infection caused by *Candida guilliermondii* that was successfully treated with fosfluconazole

Atsushi Kawano^{1,2)}, Takashi Inagaki¹⁾ and Yoshie Nomura³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Seikeikai Hospital, 1-1-1 Minamiyasui, Sakai-ku, Osaka, Japan

²⁾ Lehmann program, Kyoto Pharmaceutical University

³⁾ Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital

In Japan, *Candida guilliermondii* is rarely identified as a causative organism of candidemia associated with catheter-related bloodstream infection (CR-BSI). We report a case in which treatment with fosfluconazole (F-FLCZ) was clinically effective in a patient with CR-BSI caused by *C. guilliermondii*. The patient was a woman in her 80s who was hospitalized for disuse syndrome and was receiving nutritional management via a peripherally inserted central catheter (PICC). When she developed fever, an interim report of a blood culture collected during a febrile episode indicated the presence of yeast-like fungi. We removed the PICC and initiated the patient on F-FLCZ treatment. The causative organism was subsequently identified as *C. guilliermondii*, with an MIC of fluconazole of 16 $\mu\text{g/mL}$; however, since repeat blood culture confirmed negative conversion, F-FLCZ treatment was completed after a total of 26 days of administration. For our patient with CR-BSI caused by *C. guilliermondii*, we selected antimicrobial therapy based on the results of a blood culture and achieved clinical cure through treatment with F-FLCZ.