

〈総 説〉

カンジダカテーテル感染症

門脇雅子^{1,3)}・下野信行^{2,3)}

¹⁾ 九州大学病院検査部

²⁾ 九州大学病院グローバル感染症センター

³⁾ 九州大学医学部病態修復内科学

(2013年11月13日受付)

カンジダカテーテル関連血流感染症 (CRBSI) は、バイオフィルム関連疾患であり、抗菌薬不応性の難治性感染症である。医療の発展と compromised host の増加に伴い、CRBSI は増加している。日和見感染症の原因菌であるカンジダは4番目に多い菌血症の起炎菌であり、その発症には中心静脈カテーテル (CVC) を始めとしたカテーテルが大きく関与する。確定診断は繰り返し行う血液培養、抜去した CVC の先端培養による起炎菌分離によりなされるが、(1→3)- β -D-グルカンやカンジダマンナン抗原など血清学的検査の併用も、早期診断に有用である。治療においては、感染体内異物であるカテーテルの抜去と、速やかな抗真菌薬の投与が重要である。治療薬は、好中球減少など宿主の免疫状態、アゾール系薬先行投与の有無、推定/同定菌種とその薬剤感受性、投与経路、バイオアベイラビリティ、代謝・排泄経路、臓器移行性、薬物相互作用に加えて、抗バイオフィルム効果の有無を総合的に判断し選択する。合併症である失明の可能性もある発生頻度の高い眼内炎の他、感染性心内膜炎、関節炎、塞栓性肺炎などの転移性感染症や、カテーテル留置部位の化膿性血栓性静脈炎に考慮する。カンジダ菌血症およびバイオフィルムの性質を踏まえた治療が予後改善につながると考える。

はじめに

カンジダは日和見感染症の原因真菌として重要である¹⁾。皮膚や消化管、上気道、膣などの粘膜に定着しており、宿主の状態により多彩な感染症を起こす。生体の防御バリアである皮膚や粘膜が破綻し、カンジダが体内へ侵入すると、初期免疫細胞として好中球、単球、マクロファージによる貪食・殺菌が開始されるが、この過程の障害が、

カンジダ感染のリスク因子となる。中でもカンジダ菌血症のリスク因子として、様々な基礎疾患 (造血管腫瘍、固形臓器腫瘍、好中球減少、熱傷など) や、医原的要因 (抗菌薬の先行投与、コルチコステロイド、化学療法、広範囲の腹腔内手術、人工呼吸器管理、ICU管理、血管内留置デバイス、経静脈栄養、血液透析など) が挙げられる^{2,3)}。カンジダは血流感染症のうち4番目に多い原因菌で

ある⁴⁾。その発生頻度は増加しており⁵⁾、死亡率も高く、臨床的に重要な疾患である。カテーテルが関与する割合は高く、その病態にバイオフィルム形成が関与している。またカンジダ菌血症では眼合併症に注意しないといけない。本稿ではこのカンジダによるカテーテル関連血流感染症(CRBSI: Catheter related bloodstream infection)について概説する。

I. カンジダと血流感染症

血流感染症の原因菌としてカンジダは、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、腸球菌に次いで4番目に多く^{4,6)}、死亡率は5~71%と高い^{7~10)}。

菌種別にみると、以前は *Candida albicans* の割合が突出して高く1990年代は80%であったが、近年は50%未満へと低下し、*non-albicans Candida* が増加している⁵⁾。また *C. glabrata* は高齢者や特定の抗菌薬使用、重篤な基礎疾患患者で多く、*C. tropicalis*, *C. krusei* は血液疾患、造血幹細胞移植患者で多い¹⁾。国内の血液由来カンジダ属菌535株をまとめた報告では、菌種別検出割合は *C. albicans* 40.7%, *C. parapsilosis* 23.0%, *C. glabrata* 17.9%, *C. tropicalis* 11.6%, *C. krusei* 2.4%, *C. guilliermondii* 1.3%, *C. famata* 0.7%, *C. lusitaniae* 0.6% であった¹¹⁾。

当院での血液、血管内カテーテル培養から分離されたカンジダ属菌の年次別推移および背景を示す(図1、表1)。*C. albicans* の割合は同様に半数以下であり、ほとんどの例で中心静脈カテーテル(CVC: central venous catheter) が挿入されていた。

カンジダはカテーテルへの定着率が高いことが以前より指摘されており¹²⁾、CVCからカンジダが分離された患者の68%は真菌血症を合併していたとの報告¹³⁾もあり、CRBSIの上位原因菌である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事

表1. カンジダ血症の背景 (n=167)

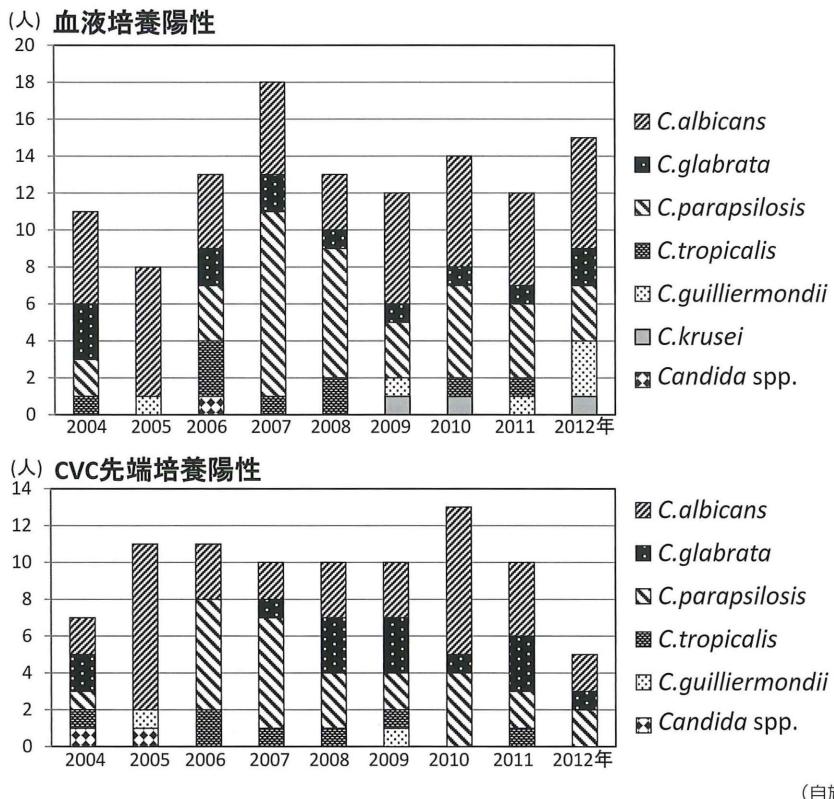
CVC挿入	163 (98%)
広域抗菌薬	95 (57%)
術後(1か月以内)	61 (37%)
Leukocytopenia	14 (8%)
ICU	24 (14%)
尿カテーテル挿入	41 (25%)
糖尿病	33 (20%)
免疫抑制状態	47 (28%)
挿管	15 (9%)
透析	18 (11%)
脂肪製剤	36 (22%)
貧血	140 (84%)
低アルブミン血症	157 (94%)
眼内炎	15 (9%)
眼科受診率	45 (27%)
抗真菌薬投与	123 (74%)

NAGASAKI, Y.: 47th ICAAC より

業(JANIS)の2011年報告において、集中治療室部門でのCRBSI発生率は0.7件/1,000患者・日、また *C. albicans* 分離率(5.9%)は、*Staphylococcus* 属 (*S. epidermidis* 15.1%, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 13.0%, その他のcoagulase-negative *Staphylococci* (CNS) 8.6%, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 6.5%) に次ぐ頻度であった。

米国ではCRBSI発生は年間約25万件¹⁴⁾、推定原因の約90%はCVCで¹²⁾、死亡率は10%にのぼるとされる。各種対策によりICUでのCLABSI(Central line-associated BSI)発生率は2001年43,000人から2009年18,000人と58%低下したが、主にはMRSAの減少であり、カンジダ属菌やグラム陰性桿菌、腸球菌の減少率は低く依然問題とされている¹⁵⁾。

図1. 菌種別検出頻度の年次推移



(自施設データ)

II. 診断

診断の基本は血液培養からの菌の分離である。分離することで初めて菌種同定、薬剤感受性を確認できる。しかし、カンジダは血液培養中の発育が腸内細菌などの一般細菌よりも遅く、発育するまで数日を要するうえ、陽性率自体も50～75%と低く、抗菌薬投与下や好中球減少患者ではさらに低下する。そのためカンジダ血症を疑う状況では、連日の血液培養採取や真菌用ボトルの使用が推奨されている¹⁶⁾。またCRBSIを疑ってのCVC抜去時は、必ず先端を培養に提出する。

補助診断のため用いられる血清学的検査として、(1→3)- β -D-グルカンとカンジダマンナン抗原の2種類がある。 β -D-グルカンは真菌の細胞壁骨格の主要構成成分であり、接合菌を除くほとん

どの病原性真菌に含有され、酵母の出芽、糸状菌糸の尖端発育時に微量が細胞外へ遊離することから、侵襲性真菌症の血清診断に利用される。カンジダではコロナイゼーションのみでは上昇しないが、眼内炎患者では95%で上昇する。国内には2種類の測定方法があり各々カットオフ値が異なる点(表2a)¹⁷⁾、非特異的反応で偽陽性を生じる点に注意が必要である。非特異反応の原因には、血液透析(セルロース素材の透析膜)、血液製剤(製剤作成時に使用される濾過膜成分)、 β -D-グルカン含有製剤(クレスチン、レンチナン、シゾフィラン)、手術でのガーゼ使用、測定中の振動(ワコ法)、*Alcaligenes faecalis*敗血症が挙げられる。なお主にMK法でみられた溶血や高ガンマグロブリン血症(多発性骨髄腫、肝硬変)による非特異反応は前処理の工夫により改良されている¹⁸⁾。

表2a. (1→3)- β -D-グルカン測定法

商品名	ライセート	前処理	測定法	測定限界	カットオフ値
β -グルカンテストワコ	<i>Limulus polyphemus</i>	希釈加熱法	比濁時間分析法	6pg/mL	11pg/mL
β -グルカンテストマルハ	<i>Tachypleus tridentatus</i>	希釈加熱法	エンドポイント比色法	1.2pg/mL	11pg/mL
ファンギテック®GテストMK II「ニッスイ」	<i>Lumulus polyphemus</i>	アルカリ処理法	カイネティック比色法	3.9pg/mL	20pg/mL

吉田 稔: Med. Mycol. J. 54: 111~115, 2013 より改変

表2b. カンジダマンナン抗原検出方法

	ユニメディカンジダ®	プラテリアカンジダAg®
検出対象抗原	<i>C.albicans</i> マンナン抗原	<i>C.albicans</i> マンナン抗原
検体	血清	血清
測定原理	ELISA	ELISA
カットオフ値 または陽性基準	0.05 ng/mL	0.5 ng/mL
感度	○	△
反応不良菌種	<i>C.krusei</i>	<i>C.krusei</i> , <i>C.glabrata</i> <i>C.parapsilosis</i>
特異度	◎	◎

β -D-グルカンは深在性真菌症診断前に上昇し¹⁹⁾、カンジダ血症では血液培養陽転化の平均6日前に上昇を認めるとされ¹⁶⁾、早期診断につながる。またバイオフィルムを形成したカンジダでは細胞壁が倍以上に厚くなり、 β -D-グルカン産生量も増加するという報告があり^{20, 21)}、 β -D-グルカン測定がCRBSIのバイオフィルム関連感染の補助診断にも有用と考えられる。

カンジダマンナン抗原はカンジダ細胞壁の主要多糖成分の一つである。易感染患者では抗体産生能が低く、遊離抗原を検出しやすいとされる。各種検出方法のうち現在はELISA法が主流で(表2b)、いずれも特異度は高いものの、血中半減期が2時間と短く、また反応性が低い菌種もあり注意が必要である²²⁾。

III. バイオフィルム感染症としてのカンジダ

バイオフィルム(Biofilm)とは、微生物が自ら産生した菌体外マトリックスを纏い、集落を形成したもので²³⁾、薬剤や宿主の感染防御機構など周

囲環境からの抵抗性を獲得する。カンジダは、各種カテーテルの他、人工関節、ステント、心血管系デバイス、シャント、尿カテーテル等、多くの医療機器にバイオフィルムを形成する²⁴⁾。

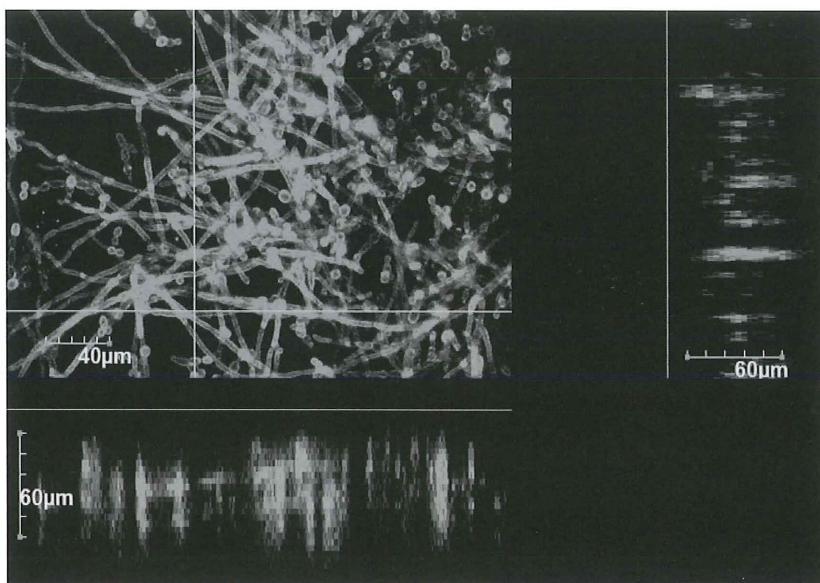
カンジダのバイオフィルムは、*in vitro*では人工デバイスの表面に浮遊細胞が付着・増殖する早期、仮性菌糸を伸長させる中間期、仮性菌糸が3次元的に絡み合い自己分泌した菌体外マトリックスと一塊となる成熟期を経て形成される(図2)²⁵⁾。共焦点レーザー走査型顕微鏡(CLSM)での観察では、*C. albicans*は図3のように酵母から伸長させた菌糸を縦横に絡ませ、60 μ m程度の厚みのあるバイオフィルム構造を形成した。また仮性菌糸を伸ばさない*C. glabrata*でも、酵母形態での薄いバイオフィルム構造が認められる。

バイオフィルムに伴う治療上の問題点は、抗真菌薬への感受性が著しく低下することである。薬剤によっては30から1,000倍と最小発育阻止濃度(MIC)が上昇すると報告されている²⁶⁾。*C. albicans*の浮遊細胞(Planktonic cell)とバイオフィルム形成細胞に対する各種抗真菌薬のMICの比較において(表3)、アゾール系薬[フルコナゾール(FLCZ)、ポリコナゾール(VRCZ)]では著明な上昇を、キャンディン系薬[ミカファンギン(MCFG)、カスプロファンギン(CPFG)]やアムホテリシンB(AMPH-B)では軽度の上昇が報告されている²⁶⁾。一方、アムホテリシンB脂質化製剤[アムホテリシンBリポソーム製剤(L-AMB)、アムホテリシンB脂質複合体(ABLC)]ではバイオフィルム形成による影響を受けにくい

図2. カンジダバイオフィルムの形成



BLANKENSHIP, J. R., et al.: Curr. Opin. Microbiol. 9: 588~594, 2006より改変

図3. *C. albicans* のCLSM画像

(自験例)

表3. *C. albicans* に対する各種抗真菌薬のMIC

薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$) in:	
	浮遊細胞	バイオフィルム形成細胞
FLCZ	1	>256
VRCZ	0.5	>256
AMPH-B	0.5	4
L-AMB	0.5	0.25
ABLC	0.25	0.25
CPFG	0.125	0.25
MCFG	0.001	0.25

ことが示されている。実際に我々が *in vitro* でカテーテルにバイオフィルムを作成後に抗真菌薬を作用させ、90% killingで評価したところ（表4）、いずれの薬剤も MIC が上昇し抗真菌活性が低下するものの、AMPH-B や L-AMB に比べ FLCZ ではより活性が低下していた。

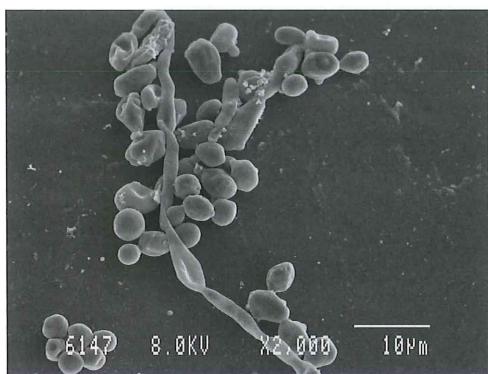
CRBSI 症例由来の *C. albicans* 株を用いたカテーテルモデルでは、1×MIC 濃度の抗真菌薬作用により、FLCZ では菌糸は伸長したが、MCFG では菌糸発育抑制効果を、AMPH-B および L-AMB では菌溶解作用を走査型電子顕微鏡像 (SEM) にて確認した（図4）（2006 年日本化学療

表4. バイオフィルムによるMICの変化

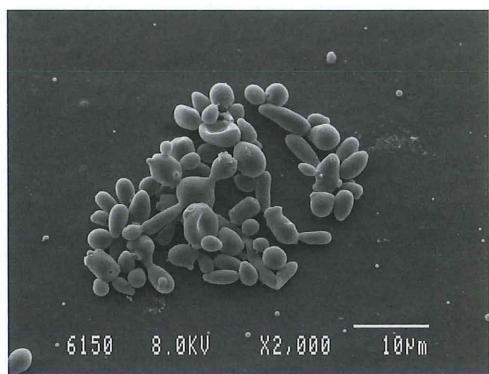
90% killingでの評価	
AMPH-B	0.25
FLCZ	0.25
MCFG	≤0.03
浮遊細胞	
AMPH-B	32
L-AMB	16
FLCZ	>256
MCFG	8
バイオフィルム形成細胞	

(自験例)

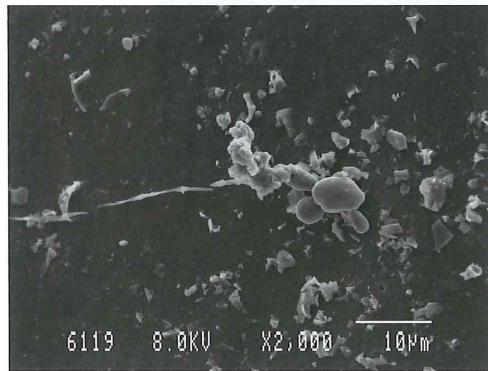
図4. 走査型電子顕微鏡像 (×2,000)



FLCZ 1MIC



MCFG 1MIC



L-AMB 1MIC

<実験方法>

1. *In vitro*で *C. albicans* CRBSI 臨床分離株菌液を、 CVCに35°C48時間作用させバイオフィルムを形成。
2. 菌液を除去し、1 MIC濃度の抗真菌薬を添加し、 35°C48時間作用。
3. SEMを用いてCVCを観察。

(自験例)

法学会西日本支部総会にて発表)。CVCに形成されたバイオフィルム減少率により殺菌効果の検討で、類似の結果が報告されている²⁷⁾。

このような背景から実験的にはCRBSIラビットモデルを用いて、カテーテルロックセラピーの検討もされている。コントロール群（ヘパリン生

食）とFLCZ群ではカテーテル定量培養で菌が検出され、SEM像でバイオフィルムが認められたものの、L-AMBでは菌は検出されず、SEMでもバイオフィルムは確認されなかった²⁸⁾。

バイオフィルムによる薬剤耐性機構としては、①菌体外マトリックスによる薬剤浸透性の低

表5. カンジダ属菌の感受性の一般的パターン

菌種	FLCZ	ITCZ	VRCZ	PSCZ*	5-FC	AMPH-B	キャンデイン系
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R*
<i>C. glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>C. krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

注. I=中間感性; R=耐性; S=感性; S-DD=用量依存的感性

*国内未承認薬

FLCZ: Fluconazole, ITCZ: Itraconazole, VRCZ: Voriconazole,

PSCZ: Posaconazole, 5-FC: Flucytosine, AMPH-B: Amphotericin B

PAPPAS, P. G., et al.: Inf. Dis. Soc. Am. 48: 503~535, 2009 より改変

下²⁹⁾ や、高密度の底部細胞 (Sessile cell) への薬剤到達不良など、バイオフィルムの構造に由来するもの他に、②薬剤耐性遺伝子発現や、③休眠型残細胞 (Persister cell) など複数の関与が挙げられる。

アゾール系薬耐性機序のうち、耐性遺伝子である薬剤排出ポンプ遺伝子 (*CDR1, CDR2 MDR1*) の過剰発現³⁰⁾ は、特に早期相³¹⁾ に関与するとされる。また FLCZ と結合し活性低下に関与する β -D-グルカンが、Sessile cell 細胞壁で増加する構造変化も報告されている³²⁾。

Persister cell は遺伝子変異を伴わずに薬剤高度抵抗性 (Tolerance) を獲得した菌である³³⁾。浮遊状態では殺菌されるものの、バイオフィルム内では代謝・細胞分裂の休止状態で薬剤環境を生残し、バイオフィルムを再構築すると考えられている³⁴⁾。

IV. 治療

カンジダ血症では治療の遅れは予後不良となるため、速やかな治療開始が必要である。初期治療開始までの時間が遅れるほどに死亡率は上昇する (12時間未満 11.1%, 12時間以上 33.1%)²⁾。しか

しながら血液培養は陽性化までに時間を要するため、リスクのある患者ではエンピリック治療を開始する。

治療薬選択においては、薬剤特性に加えて、患者背景のうち特に好中球減少の有無と、菌種から推定される薬剤感受性を考慮する^{3, 12, 35~38)}。投与経路、バイオアベイラビリティ、代謝・排泄経路、臓器移行性、薬物相互作用など、各々の特徴を生かした使用が求められる。

カンジダ属菌は、分離頻度から *C. albicans* と non-albicans *Candida* に大別される。表5に一般的な *Candida* 属菌の薬剤感受性パターンを示す³⁾。一般に FLCZ 感性の菌であっても、3か月以内のアゾール系薬曝露歴がある場合¹²⁾、FLCZ への感受性は有意に低下するため³⁹⁾、アゾール系薬は避け キャンデイン系薬やアムホテリシンB脂質化製剤を選択する。

カテーテル関連血流感染の場合、一旦形成されたバイオフィルムの除去は困難であり、カンジダCRBSI ではカテーテルの抜去が必要である。APACHE II スコア高値や長期間好中球減少が遷延する最重症例では、カテーテル抜去での有意差は出でないものの^{40, 41)}、可能な限りカテーテル

表6. カンジダCRBSIの治療

カンジダ血症時のカテーテル管理における推奨

患者状態	治療	推奨度
CVC抜去可能	抜去(ガイドワイヤーは使わない)	A
CVC抜去困難	キャンディン系 アムホテリシン脂質化製剤、アムホテリシン脂質複合体	B
	アゾール系、アムホテリシンB	D

- A: 使用の推奨を裏付けるのに十分なエビデンスがある
 B: 使用の推奨を裏付けるのに、ある程度のエビデンスがある
 C: 推奨を支持するエビデンスに乏しい
 D: 使用することを推奨しない

2012 ESCMIDガイドラインより改変

は抜去し、難しければガイドワイヤーなしでの交換が推奨される⁴²⁾。1990年代の報告^{40, 43)}のみならず新規抗真菌薬の開発後も、CVCの存在は重症、高齢と並んで予後不良因子である^{44, 45)}。専門医介入による適切な抗真菌薬治療と適切な時期のカテーテル抜去により、カンジダCRBSIの予後を改善させるという本邦からの報告もあり⁴⁶⁾、治療の標準化が進められている。

前述の抗バイオフィルム効果を期待して、ESCMIDガイドライン2012ではCRBSIでCVC抜去困難な場合に、キャンディン系薬もしくはアムホテリシン脂質化製剤が推奨されている(表6)^{36, 37)}。日本医真菌学会ガイドライン2013でも同様であり、さらに*C. parapsilosis*ではL-AMBが推奨されている³⁸⁾。カンジダ血症および侵襲性カンジダ症に対するMCFG(100 mg/day)とL-AMB(3 mg/kg/day)の無作為層別化試験⁴⁷⁾では、いずれも有効性は89% (寛解78.7% vs 77.9%, 部分寛解10.9% vs 11.6%)で、カテーテルの抜去、再挿入の有無での層別解析でも有意差はなく、同等の有用性が得られている。一方、有害事象(悪寒、血中クレアチニン上昇、投与時関連反応、背部痛)はL-AMBで高かったものの、投与中断や重篤な有害事象に有意差がなかった。古典的抗真菌薬であるAMPH-Bは腎障害により使用量が制限され

がちであったが、L-AMBなど脂質化製剤では重症患者への使用も担保されており⁴⁸⁾、国内でも1.0~5.0 mg/kg/day連日投与の安全性および忍容性が確認された⁴⁹⁾。電解質異常(特にカリウム、マグネシウム)は出現頻度が高いものの、適宜測定することにより調整可能であり、患者状態に応じた薬剤選択をすべきである。

また同じ菌種でも菌株のバイオフィルム産生能が予後に影響するという報告もある。*C. albicans*, *C. parapsilosis*菌血症患者での多変量解析において、バイオフィルム産生能を有する菌(OR 2.33)は、不適切な抗菌薬(OR 2.35), APACHE IIIスコア高値(OR 1.03)と並ぶ予後不良因子であり、また抗バイオフィルム作用のある抗真菌薬選択の有無も予後に関与していた^{50, 51)}。この原因として、前述以外にバイオフィルムから遊離した菌(Dispersed cell)の影響が考えられる。通常の遊離菌(Planktonic cell)とは性質が異なり、病原性(接着、菌糸形成、バイオフィルム再形成、細胞障害)が増強しており、バイオフィルムから新たな感染部位を成立させる重要な病原因子と考えられている⁵²⁾。

なお現在国内の多くの施設では、カンジダ属菌の薬剤感受性試験はCLSI微量液体希釀法に準じて行われている。M27-S3では一括りであったが、

2012年改訂版 (M27-S4) では主要5菌種 (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) の菌種別に、キャンディン系、FLCZ, VRCZのブレイクポイントが設定されている。ただし、CLSI法の対象はPlanktonic cellであり、バイオフィルム形成の有無が考慮されていない点には注意が必要である。

V. 合併症

合併症としては、感染性心内膜炎や化膿性脊椎炎 (下部胸椎と腰椎に好発)・関節炎 (膝関節に好発), 塞栓性肺炎などの転移性感染症や, カテーテル留置部位の化膿性血栓性靜脈炎などがある。晩期合併症が発生しうる3か月間は経過観察が必要とされる。視力障害, 骨痛, 腹痛, 発熱, 全身倦怠感に注意し, 必要なら単純X線検査, CT, 眼底検査などを行う³⁵⁾。また好中球減少患者では所見に乏しいことが多いため, 好中球回復後にも検査を行う。カテーテルを抜去し, 有効な抗菌薬の十分な投与にも関わらず72時間以上続く発熱や, 血液培養が陰性化しない場合には特に合併症の探索が必要である。また, 腸管からのbacterial translocationによるカンジダの血管内持続侵入が, 繰り返す菌血症の原因の場合もある。繰り返す血液培養からの検出や, 免疫抑制状態はリスクファクターであり, 血液培養は陰性化を確認するまで繰り返し行う。

(1) 眼内炎

カンジダは内因性真菌性眼内炎の最多の起炎菌であり⁵³⁾, 以前はカンジダ血症の10~45%⁵⁴⁾, CVC挿入患者の4%でカンジダ眼内炎が認められ⁵⁵⁾, 菌種では *C. albicans* 85~99%と最多であった。自験例ではカンジダ血症のうち眼科受診した25%に眼内炎を認め, 全例にCVCが留置されていた。近年, 眼内炎発生率は2.5%と低下したが, 菌種としてはnon-albicans *Candida* 率が増加

しFLCZ耐性 *C. albicans* や *C. krusei* なども検出されている。

カンジダは血行性播種により, 網脈絡膜炎 (広義の眼内炎) を生じ, さらには硝子体内浸潤 (狭義の眼内炎) へ進展する。カンジダ血症のラビットモデルで, 眼は腎臓に次いで早期に臓器病変が確認されており⁵⁴⁾, 眼病変はカンジダ血症に特徴的な合併症である。治療開始が遅れるほどに最終視力は低下し⁵⁵⁾, 失明しうるため, 早期診断および治療が重要である。症状は飛蚊症や軽度霧視で始まり, 進行すると視力低下, 眼痛, 充血を呈する。病変は3分の2の患者で両側性に, また半数の患者で初回検査時に多発病変が認められる⁵⁶⁾。眼科受診にて, 硝子体側への隆起性黄白色滲出斑や, 羽毛状~雪玉状の硝子体混濁といった特徴的な眼底所見を確認する。進展すると網膜出血や網膜血管炎, 乳頭炎を来たし, 前房への炎症では虹彩後癒着や虹彩新生血管, 繰発緑内障を起こす。確定診断は, 硝子体や前房水からの菌の分離培養, 検鏡や免疫染色 (ファンギフローラY[®]) での酵母陽性でなされるが, 血中や硝子体・前房水中のβ-D-グルカン上昇も有用である。またカンジダ血症診断時には正常でも, 2週後までに所見が明らかとなる場合があり, 眼科受診を繰り返すことも必要である⁵⁷⁾。好中球減少患者では, 好中球回復後に眼内炎が顕性化することから, 好中球回復期にも眼科を受診する。眼科受診が困難な重症時でも, ベッドサイドの回診時などに, 片眼ずつの飛蚊症や視力低下, 視野異常の有無を確認すべきである。

治療は, 網脈絡膜炎のみでは抗真菌薬の全身投与のみで改善するが, 硝子体や黄斑部への浸潤例では硝子体手術や硝子体へ直接抗真菌薬を注入し, 状態により反復する。失明に至る牽引性網膜剥離を回避するため, 剥離が予測されればなるべく早く手術する。

治療薬は, 分離菌の薬剤感受性, 薬剤の眼血管

表7. カンジダ網脈絡膜炎・眼内炎の治療

対象	治療	推奨度
感受性不明	L-AMB 5 mg/kg	B
	L-AMB+5-FC*	B
	AMPH-B 0.7~1.0 mg/kg (3~7日)、後にFLCZ 400 mg	C
	AMPH-B 0.6~1.0 mg/kg	C
	AMPH-B+5-FC*	C
感受性判明	CPFG 50~100 mg	D
	FLCZ 400~800 mg	A
	VRCZ 12/6 mg/kg 静注、後にFLCZ 400 mg 経口	A
硝子体浸潤	AMPH-B 5~10 μ g を硝子体注入	B
	硝子体切除、AMPH-B 5~10 μ g+FLCZ 400 mg を2週間以上	B
	VRCZ 100 μ g 硝子体注入	B

*5-FC 欧米では注射剤

L-AMB: Liposomal amphotericin B, CPFG: Caspofungin

A: 使用の推奨を裏付けるのに十分なエビデンスがある

B: 使用の推奨を裏付けるのに、ある程度のエビデンスがある

C: 推奨を支持するエビデンスに乏しい

D: 使用することを推奨しない

2012 ESCMID ガイドラインより改変

閑門移行性を考慮の上選択する。感受性があれば移行性の良好な FLCZ, VRCZ を、耐性株や感受性不明の場合は L-AMB (+フルシトシン (5-FC)) が推奨される。硝子体注入には薬剤感受性を考慮の上 AMPH-B, VRCZ, FLCZ が選択される (表7)^{35, 36)}。なおキャンディン系薬の移行性はほとんど期待できず、眼内炎併発のカンジダ血症では注意が必要である。治療期間は3か月程度が必要で、全身状態が改善しても治療を中止せず、網膜病巣が瘢痕治癒するまで継続する。また再燃例にも注意する。

(2) 心内膜炎

カンジダは心内膜炎の起炎菌としては<2%と稀だが、死亡率は30~>50%と高く、カンジダ血症患者のうち経食道心エコーで17.7%に心内膜炎が指摘されたとの報告もあり⁵⁸⁾、注意を要する。カンジダ血症では全例心エコーを行う。バイオ

フィルムである疣贅が感染巣であり、治療は L-AMB (+5-FC) やキャンディン系薬の投与に加え、何よりも感染源を除去することが重要である。自然弁では発症1週間以内に、人工弁患者では可能な限り速やかに手術を行い、ペースメーカーや除細動器など心血管デバイスは取り除くことが重要である³⁶⁾。

さいごに

バイオフィルム感染症であるカンジダCRBSIは易感染状態患者に発症し、治療に難渋することが多い。治療困難なバイオフィルムを作ることを念頭におきながら、感染異物の抜去や、適切な薬剤選択を行い、難治かつ重篤な合併症併発に留意しながら治療を継続することが、予後の改善につながると考える。

参考文献

- 1) PFALLER, M. A. & D. J. DIEKEMA: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin. Microbiol. Rev.* 20: 133~163, 2007
- 2) MORRELL, M.; V. J. FRASER & M. H. KOLLEF: Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 3640~3645, 2005
- 3) PAPPAS, P. G.; C. A. KAUFFMAN, D. ANDES, *et al.*: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Inf. Dis.* 48: 503~535, 2009
- 4) WISPLINGHOFF, H.; T. BISCHOFF, S. M. TALLENT, *et al.*: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Inf. Dis.* 39: 309~317, 2004
- 5) ZILBERBERG, M. D.; A. F. SHORR & M. H. KOLLEF: Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000~2005. *Inf. Contr. Hosp. Epidemiol.* 29: 978~980, 2008
- 6) EDMOND, M. B.; S. E. WALLACE, D. K. McCILISH, *et al.*: Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin. Inf. Dis.* 29: 239~244, 1999
- 7) FALAGAS, M. E.; K. E. APOSTOLOU & V. D. PAPPAS: Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* 25: 419~425, 2006
- 8) GUDLAUGSSON, O.; S. GILLESPIE, K. LEE, *et al.*: Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin. Inf. Dis.* 37: 1172~1177, 2003
- 9) WEY, S. B.; M. MORI, M. A. PFALLER, *et al.*: Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch. Int. Med.* 148: 2642~2645, 1988
- 10) ARENDRUP, M. C.; S. SULIM, A. HOLM, *et al.*: Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J. Clin. Microbiol.* 49: 3300~3308, 2011
- 11) TAKAKURA, S.; N. FUJIHARA, T. SAITO, *et al.*: 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. Antimicr. Chemother.* 53: 283~289, 2004
- 12) MERMEL, L. A.; M. ALLON, E. BOUZA, *et al.*: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Inf. Dis.* 49: 1~45, 2009
- 13) SHERERTZ, R. J.; I. I. RAAD, A. BELANI, *et al.*: Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 28: 76~82, 1990
- 14) PITTEL, D.; N. LI, R. F. WOOLSON, *et al.*: Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin. Inf. Dis.* 24: 1068~1078, 1997
- 15) Vital signs: Central line--associated blood stream infections--United States, 2001, 2008, and 2009. *MMWR* 60: 243~248, 2011
- 16) CUENCA-ESTRELLA, M.; P. E. VERWEIJ, M. C. ARENDRUP, *et al.*: ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin. Microbiol. Inf.* 18 (Suppl. 7) : 9~18, 2012
- 17) 吉田 稔: 真菌症の血清診断。 *Med. Mycol. J.* 54: 111~115, 2013
- 18) KARAGEORGOPoulos, D. E.; E. K. VOULOUMANOU, F. NTZIORA, *et al.*: Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin. Inf. Dis.* 52: 750~770, 2011
- 19) ODABASI, Z.; G. MATTIUZZI, E. ESTEY, *et al.*: Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin. Inf. Dis.* 39: 199~205, 2004
- 20) NETT, J.; L. LINCOLN, K. MARCHILLO, *et al.*: Putative role of beta-1,3 glucans in *Candida*

- albicans* biofilm resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 510~520, 2007
- 21) NETT, J.; L. LINCOLN, K. MARCHILLO, *et al.*: Beta-1,3 glucan as a test for central venous catheter biofilm infection. *J. Inf. Dis.* 195: 1705~1712, 2007
- 22) 山口英世：病原真菌と真菌症。2007
- 23) MUKHERJEE, P. K.; G. ZHOU, R. MUNYON, *et al.*: *Candida* biofilm: a well-designed protected environment. *Med. Mycol.* 43: 191~208, 2005
- 24) KOJIC, E. M. & R. O. DAROUICHE: *Candida* infections of medical devices. *Clin. Microbiol. Rev.* 17: 255~267, 2004
- 25) BLANKENSHIP, J. R. & A. P. MITCHELL: How to build a biofilm: a fungal perspective. *Curr. Opin. Microbiol.* 9: 588~594, 2006
- 26) KUHN, D. M.; T. GEORGE, J. CHANDRA, *et al.*: Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 1773~1780, 2002
- 27) SEIDLER, M.; S. SALVENMOSER & F. M. MULLER: Liposomal amphotericin B eradicates *Candida albicans* biofilm in a continuous catheter flow model. *FEMS Yeast Res.* 10: 492~495, 2010
- 28) SCHINABECK, M. K.; L. A. LONG, M. A. HOSSAIN, *et al.*: Rabbit model of *Candida albicans* biofilm infection: liposomal amphotericin B antifungal lock therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 1727~1732, 2004
- 29) CUELLAR-CRUZ, M.; A. VEGA-GONZALEZ, B. MENDOZA-NOVELO, *et al.*: The effect of biomaterials and antifungals on biofilm formation by *Candida* species: a review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* 31: 2513~2527, 2012
- 30) RAMAGE, G.; S. BACHMANN, T. F. PATTERSON, *et al.*: Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms. *J. Antimicrob. Chemother.* 49: 973~980, 2002
- 31) MUKHERJEE, P. K.; J. CHANDRA, D. M. KUHN, *et al.*: Mechanism of fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms: phase-specific role of efflux pumps and membrane sterols. *Inf. Immun.* 71: 4333~4340, 2003
- 32) NETT, J. & D. ANDES: *Candida albicans* biofilm development, modeling a host-pathogen interaction. *Curr. Opin. Microbiol.* 9: 340~345, 2006
- 33) LAFLEUR, M. D.; C. A. KUMAMOTO & K. LEWIS: *Candida albicans* biofilms produce antifungal-tolerant persister cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 3839~3846, 2006
- 34) 長 環：細菌の病原遺伝子の発現調節機構 6. ヒト病原真菌の二成分制御系。化学療法の領域。29: 72~79, 2012
- 35) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン。1~127, 2007
- 36) CORNELY, O. A.; M. BASSETTI, T. CALANDRA, *et al.*: ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin. Microbiol. Inf.* 18 (Suppl. 7) : 19~37, 2012
- 37) ULLMANN, A. J.; M. AKOVA, R. HERBRECHT, *et al.*: ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin. Microbiol. Inf.* 18 (Suppl. 7): 53~67, 2012
- 38) 日本医真菌学会：侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン。1~118, 2013
- 39) LEROY, O.; J. P. GANGNEUX, P. MONTRavers, *et al.*: Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005~2006). *Crit. Care Med.* 37: 1612~1618, 2009
- 40) NUCCI, M.; E. ANAISSE, R. F. BETTS, *et al.*: Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin. Inf. Dis.* 51: 295~303, 2010
- 41) ANDES, D. R.; N. SAFDAR, J. W. BADDLEY, *et al.*: Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin. Inf. Dis.* 54: 1110~1122, 2012
- 42) REX, J. H.; J. E. BENNETT, A. M. SUGAR, *et al.*: Intravascular catheter exchange and duration of

- candidemia. Clin. Infect. Dis. 21: 994~996, 1995
- 43) NGUYEN, M. H.; J. E. PEACOCK, JR., D. C. TANNER, *et al.*: Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch. Intern. Med. 155: 2429~2435, 1995
- 44) WEINBERGER, M.; L. LEIBOVICI, S. PEREZ, *et al.*: Characteristics of candidaemia with *Candida albicans* compared with non-albicans *Candida* species and predictors of mortality. J. Hosp. Infect. 61: 146~154, 2005
- 45) ALMIRANTE, B.; D. RODRIGUEZ, B. J. PARK, *et al.*: Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J. Clin. Microbiol. 43: 1829~1835, 2005
- 46) TAKAKURA, S.; N. FUJIHARA, T. SAITO, *et al.*: Improved clinical outcome of patients with *Candida* bloodstream infections through direct consultation by infectious diseases physicians in a Japanese university hospital. Inf. Contr. Hosp. Epidemiol. 27: 964~968, 2006
- 47) KUSE, E. R.; P. CHETCHOTISAKD, C. A. DA CUNHA, *et al.*: Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet 369: 1519~1527, 2007
- 48) ALVAREZ-LERMA, F.; F. MARISCAL, E. QUINTANA, *et al.*: Use of liposomal amphotericin B in critically Ill patients: A retrospective, multicenter, clinical study. J. Chemother. 21: 330~337, 2009
- 49) 河野 茂, 小林宏行, 正岡 徹, 他: 深在性真菌症患者における Liposomal amphotericin B (L-AMB) の薬物動態および安全性の検討。日本化学療法学会雑誌 61: 369~379, 2013
- 50) TUMBARELLO, M.; B. POSTERARO, E. M. TRECARICHI, *et al.*: Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. J. Clin. Microbiol. 45: 1843~1850, 2007
- 51) TUMBARELLO, M.; B. FIORI, E. M. TRECARICHI, *et al.*: Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. PLoS One 7: e33705, 2012
- 52) UPPULURI, P.; A. K. CHATURVEDI, A. SRINIVASAN, *et al.*: Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. PLoS Pathog. 6: e1000828, 2010
- 53) LINGAPPAN, A.; C. C. WYKOFF, T. A. ALBINI, *et al.*: Endogenous fungal endophthalmitis: causative organisms, management strategies, and visual acuity outcomes. Am. J. Ophthalmol. 153: 162~166 e161, 2012
- 54) OMUTA, J.; K. UCHIDA, H. YAMAGUCHI, *et al.*: Histopathological study on experimental endophthalmitis induced by bloodstream infection with *Candida albicans*. Jpn. J. Infect. Dis. 60: 33~39, 2007
- 55) TAKEBAYASHI, H.; A. MIZOTA & M. TANAKA: Relation between stage of endogenous fungal endophthalmitis and prognosis. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 244: 816~820, 2006
- 56) NAJMI, N. G.; H. F. SONG & R. R. OBER: Presumed *Candida* endogenous fungal endophthalmitis: a case report and literature review. Optometry 78: 454~459, 2007
- 57) KRISHNA, R.; D. AMUH, C. Y. LOWDER, *et al.*: Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? Eye 14: 30~34, 2000
- 58) LEFORT, A.; L. CHARTIER, B. SENDID, *et al.*: Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. Clin. Microbiol. Infect. 18: E99~E109, 2012

Candida catheter related-blood stream infection

MASAKO KADOWAKI^{1, 3)} and NOBUYUKI SHIMONO^{2, 3)}

¹⁾ Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,
Kyushu University Hospital

²⁾ Center for the Study of Global Infection,
Kyushu University Hospital

³⁾ Department of Medicine and Biosystemic Science,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Candida catheter-related bloodstream infection (CRBSI) is a biofilm-related disease, which is usually refractory because antifungals show limited effect. With medical development and increase in number of compromised hosts, CRBSI became more frequent. *Candida*, which is one of the opportunistic pathogens, ranks the fourth causative organism of bacteremia. The onset of bacteremia is greatly associated with the presence of catheter. Repeated blood cultures and the central venous catheter (CVC) tip culture are done for the definitive diagnosis of *Candida* CRBSI. Additionally serological examinations such as (1→3)-beta-D-glucan and mannan antigen are also useful for early diagnosis. It is important for the appropriate treatment to remove CVC, which is an artificial contaminated material, and administer antifungals promptly. As to the choice of antifungals, we should also take into account the ability of antibiofilm effect of antifungals as well as immunological state of host including neutropenia, prior administration of azoles, isolated or estimated *Candida* species, sensitivity against antifungals, administration route, pharmacokinetics (bioavailability, metabolic and excretion pathway, distribution) and drug interaction. As to complication of *Candida* bacteremia, first we should check endophthalmitis, which occurs frequently and leads to the loss of eyesight, as well as infective endocarditis, arthritis, metastatic infections such as embolic pneumonia and suppurative thrombotic phlebitis of catheter insertion site. Lastly we emphasize that the appropriate treatment based on the character of *Candida* bacteremia and biofilm leads to favorable prognosis.