

## 原著

単施設においてカンジダ血症をきたした  
小児 27 例に関する臨床的特徴の解析船木孝則<sup>1)</sup> 石田賢史<sup>2)</sup> 若井智世<sup>2)</sup> 宮入 烈<sup>1)</sup>

**要旨** 単施設でのカンジダ血症の経験を基に臨床的特徴を中心に検討した。検討した全 27 症例中全例が基礎疾患を有し、41%がステロイドを含めた免疫抑制薬を投与されていた。起因菌は *Candida parapsilosis* (15 例) について、*Candida albicans* (6 例) が多かった。Non-*albicans* によるカンジダ血症では、予防的抗真菌薬を投与されていた傾向があった。最終転帰への独立した寄与因子は、4 日以上血液培養が陽性持続したこと ( $p=0.010$ ) のみであった。考察と展望を含めて報告する。

## I. 背景

侵襲性真菌感染症は重症患者や免疫不全者における罹患率・死亡率の上昇、入院期間の長期化とともに、医療費にも直結する問題である。小児における侵襲性真菌感染症のほとんどは院内で発症し、大半はカンジダによるものである。小児のカンジダ血症は、患者背景により菌種や臨床像が異なることが指摘されているが、国内の報告は限られている。経験的治療の指標とすることを目的に、当院におけるカンジダ血症の臨床的特徴を検討した。

## II. 方法

## 1. 調査期間

2006 年 12 月～2013 年 6 月までとした。

## 2. 対象

国立成育医療研究センターにおいて、血液培養

からカンジダ属が検出された全症例のうち、発症年齢が 18 歳未満であった例。

## 3. データ検討方法

細菌検査支援システム (感染症制御支援システム<sup>®</sup>, 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社, 東京) を用いて、血液培養よりカンジダ属が検出された症例を抽出し、そのおのおのについて電子診療録を用いた後方視的検討を行った。

## 4. 検討項目

おのおのの患者の電子診療録より、年齢、性別、体重、基礎疾患などの患者基本情報に加え、先行抗菌薬投与の有無、抗真菌薬予防投与の有無、免疫抑制状態の有無、免疫抑制薬使用の有無と具体的な薬剤名、感染巣、血液培養からの分離菌 (該当感染巣の場合) と薬剤感受性、治療選択薬剤、真菌血症持続期間、治療期間、転帰などを収集し、検討項目とした。

**Key words** : カンジダ, 真菌血症, 小児, 免疫抑制, 薬剤感受性

1) 国立成育医療研究センター生体防御系内科部感染症科

2) 同 臨床検査部細菌検査室

〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1〕

## 5. 定 義

免疫抑制者の定義は、血液悪性腫瘍疾患患者、固形臓器・骨髄・造血幹細胞移植患者、免疫抑制療法あるいは生物学的製剤の投与を受けている患者、好中球減少症、ステロイド使用者とした<sup>1)</sup>。ステロイド使用者の定義は、発症2カ月前までにステロイドパルス療法を施行したことがある者、もしくはヒドロコルチゾンの力価を1として1 mg/kg/day以上を14日間以上全身投与された者とした。カンジダ血症が直接死因となった例の定義は、血液培養が陰性化せず、もしくは確認されず死亡に至った例とした。血液培養および感染巣と考えられる部位からの清潔検体で同一菌が検出された場合を、感染のフォーカスとして定義した。カテーテル関連血流感染症 (catheter related blood stream infection : CRBSI) は、少なくとも1セットの末梢血血液培養とカテーテル先端培養結果が同一であるか、2セットの血液培養 (1セットがカテーテルからの逆流採血での培養、もう1セットが末梢静脈からの穿刺培養) が陽性でかつ、定量的血液培養もしくは differential time to positivity (DTP) を満たす場合と定義した<sup>2)</sup>。

## 6. 真菌の同定方法および薬剤感受性検査

血液培養は、全自動血液培養装置 BacT/ALERT 3D (シスメックス・ビオメリュー株式会社、兵庫) を使用し、自動検出時にグラム染色で酵母様真菌が確認された場合、クロムアガー・カンジダ培地 (関東化学株式会社、東京) とサブローデキストロース寒天培地 (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、東京) に検体を接種し、培養を行った。培地に発育が得られた場合、2つの方法で菌名の同定を行った。1つは、クロムアガー・カンジダ培地で発育したコロニーの発色基質が *Candida* (*C.*) *albicans* と考えられた場合に発芽管試験を行い、陽性であれば *C. albicans* と同定した。もう一方で発育したコロニーをマイクロスキャン Rapid Yeast ID (RYID) パネル (Microscan<sup>®</sup>, シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社、カリフォルニア) を用いて同定を行った。検査機器として、全自動微生物感受性分析装置 Microscan WalkAway 96SI (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社、カリフォル

ニア) を使用した。

同定されたカンジダの薬剤感受性検査は、サブローデキストロース寒天培地に発育した菌株から、酵母真菌薬剤感受性キット ASTY<sup>®</sup> (極東製薬工業株式会社、東京) を使用して行った。判定は、24時間培養後に中間観察、48時間培養後に最終判定を行った。感受性判定は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の判定基準<sup>3)</sup> に即してアゾール系およびキャンディン系の感受性を判定したが、アムホテリシンについては CLSI の判定基準がないため、European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) の判定基準<sup>4)</sup> を参考にして判断した。判定は、CLSI の基準に順じて Susceptible (S), Intermediate (I), Resistant (R), Susceptible-Dose Dependent (S-DD), Nonsusceptible (NS) とした。

## 7. 解析および統計学的検討

1. 起因菌を *C. albicans* 群と non-*albicans* 群に分類し、背景因子や転帰に差異があるかを解析した。

2. カンジダ血症をきたした児における予後規定因子を検討した。

上記2項目に関して SPSS 21.0 (シカゴ) を用いて、統計学的に検討した。カテゴリー変数に関しては Fisher's exact test で、連続変数に関しては Mann-Whitney's U-test で統計学的に解析した。最終的には、単変量解析の結果を受けて多変量解析を行った。

## III. 結 果

### 1. 患者背景

血液培養でカンジダが検出された症例は30例であった。発症年齢が18歳以上であった3例を除外し、最終的に27例で検討を行った。対象患者の年齢は51カ月 (中央値) で、13例 (48%) が男児であった (表1)。患者の基礎疾患としては、消化器系疾患が7例 (26%)、肝胆道系疾患が6例 (22%)、血液・固形腫瘍疾患が5例 (19%)、心血管系疾患が2例 (7%)、その他が7例 (26%) であった。その詳細として、消化器系疾患はヒルシュスプルング病が3例、難治性クローン病が2例、蛋白漏出胃腸症、胃軸捻転症がおのおの1例

表 1 カンジダ血症をきたした患者背景

項目	N (%)
年齢 (カ月) 中央値, 幅	51 (0~189)
性別 男, %	13 (48%)
体重 (kg) 中央値, 幅	14.5 (1.2~52.7)
基礎疾患	
消化器疾患	7 (26%)
肝胆道系疾患	6 (22%)
血液・固形腫瘍疾患	5 (19%)
心血管疾患	2 (7%)
その他	7 (26%)
免疫不全の有無 有 (%)	15 (56%)
免疫抑制薬使用の有無 有 (%)	11 (41%)
ステロイド剤使用の有無 有 (%)	9 (33%)
移植の有無 (有, %)	
固形臓器移植	5 (19%)
造血幹細胞/骨髄移植	2 (7%)
中心静脈カテーテルの有無 有 (%)	24 (89%)
中心静脈栄養の有無 有 (%)	22 (81%)
抗真菌薬曝露の有無 有 (%)	25 (93%)
抗真菌薬曝露歴の有無 有 (%)	11 (41%)
抗真菌薬予防投与の有無 有 (%)	9 (33%)
ICU 入室中か否か はい (%)	15 (56%)
感染のフォーカス *CRBSI	13 (48%)
腹膜炎	2 (7%)
関節炎・骨髄炎	2 (7%)
縦隔炎	1 (4%)
フォーカス不明	8 (30%)
コンタミネーション	1 (4%)
直接死亡原因 はい (%)	5 (19%)
最終転帰 (死亡) (N, %)	11 (41%)

\*CRBSI: catheter related blood stream infection (カテーテル関連血流感染症)

であった。肝胆道系疾患は胆道閉鎖症が 4 例、劇症肝不全が 2 例であった。血液・固形腫瘍疾患は急性リンパ性白血病が 2 例のほか、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、desmoplastic small round cell tumor がおのおの 1 例であった。

免疫抑制者と判断された例が 15 例 (56%) で、免疫抑制薬使用中の患者は 11 例 (41%) 認めた。ステロイドを使用していた症例が 9 例 (33%) で、うち 1 例はステロイドパルス療法中で、4 例は、カンジダ血症発症 2 カ月以内にステロイドパルス療法を施行していた。またカルシニューリン阻害薬を使用した症例を 7 例 (5 例がタクロリムス、2 例がシクロスポリン) 認めた。腫瘍壊死因子- $\alpha$  阻害薬 (TNF- $\alpha$  阻害薬) を使用していた例も 2

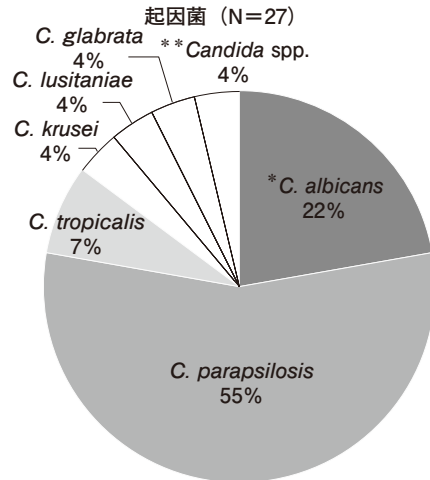


図 血液培養から検出されたカンジダの種類

\**Candida*: *C.*

\*\**Candida spp.* は non-*albicans* ではあったが、最終的に種の同定は不可能であった。*C. albicans* が 27 例中 6 例 (22%), non-*albicans* が 21 例 (78%) を占める。

例認めた。固形臓器 (肝移植) および造血幹細胞・骨髄移植は、約 1/4 の症例で行われていた。中心静脈カテーテルが挿入されていたのは約 90% を占め、ほとんどの例が抗真菌薬を投与されていた。抗真菌薬は約 33% の例で予防投与 (ミカファンギン 7 例, フルコナゾール 1 例, ミコナゾール 1 例) されていた。

## 2. 検出真菌と薬剤感受性

対象となった全 27 例から検出されたカンジダのうち、*C. parapsilosis* が 15 例 (56%) と最も多く、ついで *C. albicans* が 6 例 (22%), *C. tropicalis* が 2 例 (7%) であった。1 例は non-*albicans* ではあったが、同定不能であった。検出菌を図に示す。薬剤感受性結果は表 2 に示すが、アゾール系とキャンディン系は CLSI の、アムホテリシン B は EUCAST の判定基準をもとにおのおの判定した。

1) *C. albicans* の感受性を表 2 に示す。*C. albicans* の薬剤感受性は、ポリコナゾールは 1 例耐性、イトラコナゾールは 2 例が用量依存性感性 (S-DD), 1 例が耐性であったが、その他はすべて感性であった。

表 2 検出菌ごとの MIC 値と薬剤感受性結果

	AMPH-B		5-FC		FLCZ		ITCZ		VRCZ		MCFG	
	MIC	n ① ②	MIC	n ① ②	MIC	n ① ②	MIC	n ① ②	MIC	n ① ②	MIC	n ① ②
<i>C. albicans</i> (n=6)	0.25 0.5 1	1 — S 3 — S 2 — S	0.12 0.25 0.25	3 S — 3 S — 3 S —	0.25 0.5	4 S S 2 S S	0.01 0.12 0.25 16	1 S * 3 S * 1 S-DD * 1 R *	0.01 0.02 4 -	2 S S 2 S S 1 R R 1	0.03 0.06 0.12	2 S R 3 S R 1 S R
non- <i>albicans</i>												
<i>C. parapsilosis</i> (n=15)	0.25 0.5 1 3	1 — S 1 — S 1 — S —	0.12 0.25 0.5 1	4 S — 9 S — 1 S — 1 S —	0.5 1 2	5 S S 8 S S 2 S R	0.06 0.12 0.25 0.5	1 S * 5 S * 6 S-DD * 3 S-DD *	0.01 0.02 0.03 0.06	3 S S 2 S S 7 S S 2 S SS	0.5 1 2	4 S S 8 S S 3 S S
<i>C. tropicalis</i> (n=2)	1	2 — S	0.25 0.5	1 S — 1 S —	64 128	1 R R 1 R R	8 16	1 R * 1 R *	8 16	1 R R 1 R R	0.06 0.12	1 S — 1 S —
<i>C. lusitanae</i> (n=1)	0.5	1 — S	64	1 R —	2	1 S —	0.5	1 S-DD *	0.03	1 S —	0.25	1 S —
<i>C. glabrata</i> (n=1)	1	1 — S	0.12	1 S —	16	1 S-DD S	1	1 R *	1	1 S —	0.06	1 S R
<i>C. krusei</i> (n=1)	0.5	1 — S	8	1 I —	0.25	1 S —	2	1 R *	0.5	1 S —	16	1 R —
<i>Candida</i> sp. (n=1)	0.25	1 — S	0.12	1 S —	4	1 S —	0.25	1 S-DD *	0.12	1 S —	0.25	1 S —

註：MIC：minimum inhibitory concentration, FLCZ：フルコナゾール, 5-FC：5-フルシトシン, ITCZ：イトラコナゾール, MCFG：ミカファンギン, VRCZ：ポリコナゾール, ① CLSI での薬剤感受性, ② EUCAST での薬剤感受性, —：ブレイクポイントの設定なし, \*：準備中

2) Non-*albicans* の感受性を表 2 に示す。Non-*albicans* の薬剤感受性は、*C. parapsilosis* がイトラコナゾールを除き全例感性であったが、イトラコナゾールは感性が 6 例、S-DD が 9 例で、*C. tropicalis* は 2 例ともフルコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾールに耐性であった。

### 3. 診断および治療と予後

カンジダ感染症のフォーカスは、同定されたもののなかで CRBSI が最も多く 48% (13 例) を占めたが、その一方でフォーカス不明例も 30% (8 例) 認めた。感染症のフォーカスの詳細は、表 1 に示す。初期の抗真菌薬投与は、ミカファンギンが 17 例、リポ化アムホテリシン B が 4 例、フルコナゾールが 4 例、ポリコナゾール+リポ化アムホテリシン B と無治療が 1 例ずつであった。初期治療が血液培養での感受性上不適切であったものは 1 例のみであった。血液培養持続陽性日数は、

中央値で 4 日間 (幅 1~40 日) であった。最終的にカンジダ血症が直接死因になったと考えられた例は、19% (5 例) であった。眼内炎の合併に関しては、重症のため眼底検査に至らなかった、もしくは検索の有無が不明であった 5 例を除き、施行された全例で眼内炎の合併は認めなかった。カテーテル抜去の遅延により、結果的に肺に septic emboli を形成した例を 1 例認めた。

### 4. *C. albicans* 群と non-*albicans* 群の比較

血液培養から検出された真菌が、*C. albicans* の症例と non-*albicans* の症例でその発症因子や治療、予後に差異があるかを検討した。結果の詳細は表 3 に示す。年齢や性別、基礎疾患などの患者背景には統計学的に有意差は認めなかった。ICU 症例での発症割合も両群間で差異は認めなかった。また中心静脈カテーテルの有無や高カロリー輸液の施行の有無についても、両群間で差は認め

表 3 *Candida albicans* 群と non-*albicans* 群の比較

	<i>C. albicans</i> (N=6)	non- <i>albicans</i> (N=21)	p 値
性別 男 (n, %)	3 (50%)	10 (48%)	1.000
感染のフォーカス (n, %)			
カテーテル感染	2 (33%)	11 (52%)	0.157
そのほか	3 (50%)	2 (10%)	
不明	1 (17%)	7 (33%)	
コンタミネーション	0 (0%)	1 (5%)	
基礎疾患 免疫不全 (n, %)	3 (50%)	12 (57%)	1.000
免疫抑制薬 (n, %)	2 (33%)	10 (48%)	0.662
ICU 入院症例 はい (n, %)	4 (67%)	11 (52%)	0.662
中心静脈カテーテル 有 (n, %)	4 (67%)	20 (95%)	0.115
高カロリー輸液 有 (n, %)	4 (67%)	18 (86%)	0.303
抗菌薬投与 有 (n, %)	6 (100%)	19 (90%)	1.000
抗緑膿菌活性抗菌薬投与 有 (n, %)	5 (83%)	13 (62%)	0.628
抗真菌薬予防投与 有 (n, %)	0 (0%)	9 (43%)	0.063
ミカファンギン (n)	0 (0%)	7 (33%)	
フルコナゾール (n)	0 (0%)	1 (5%)	
ミコナゾール (n)	0 (0%)	1 (5%)	

なかった。抗菌薬使用は、特に抗緑膿菌活性のある抗菌薬に限定した場合にも両群間で差は認めなかった。一方で抗真菌薬の予防投与を受けていた症例の割合は non-*albicans* 群で高い傾向にあった ( $p=0.063$ )。

### 5. 患者予後規定因子の解析

カンジダ血症をきたした小児における予後規定因子に関して比較検討した結果を表 4 に示す。直接死因であった群となかった群を比較した場合に、感染のフォーカスや基礎疾患、予防的抗真菌薬投与の有無、抗菌薬投与の有無などにおいて、両群間で差異は認めなかった。今回の検討で最も多く検出された *C. parapsilosis* によるカンジダ血症をきたした群では直接死因に至った例はなく、*C. parapsilosis* 以外のカンジダが検出された場合と比較して有意差がみられた ( $p=0.010$ )。また集中治療室入室、昇圧剤の使用、人工呼吸管理、人工透析において直接死因と有意な関連が単変量解析で認められた (順に  $p=0.046$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.010$ ,  $p=0.030$ )。またエンピリック治療は non-*albicans* 群での 1 例と未治療の 1 例を除き、薬剤感受性上適切であった。直接死因でなかった群の

うち 1 例は未治療であったが、持続真菌血症になることはなく経過した。

また最終転帰に影響を与える因子の解析で、ステロイドの使用、抗緑膿菌活性の抗菌薬使用、ICU 入室、血液培養が 4 日以上持続陽性、CRBSI 以外の感染巣が単変量解析で有意に死亡群に多かった ( $p=0.004$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.014$ ,  $p=0.014$ ,  $p=0.046$ )。単変量解析結果を基に、最終転帰に影響を与える因子に関して多変量解析を行った結果、血液培養が 4 日以上持続陽性であったことが最終転帰への唯一の寄与因子であった (オッズ比 1.652, 95%信頼区間 1.126~2.423,  $p=0.010$ )。

## IV. 考 察

われわれは、小児三次医療施設におけるカンジダ血症 27 症例に関して後方視的に検討した。単施設でのカンジダ血症の検討ではあったものの、患者背景、臨床的特徴や最終転帰に寄与した因子についての知見が得られた。

今回検討した 27 例は、全例何らかの基礎疾患を有し、特に中心静脈カテーテルを挿入している例が約 90%、TPN を施行している例が約 80%と

表 4 小児におけるカンジダ菌血症の予後規定因子

	直接死因 (n=5)	直接死因でない (n=22)	p 値
感染のフォーカス (n, %)			
カテーテル感染	2 (40%)	11 (50%)	0.858
そのほか	1 (20%)	4 (18%)	
不明	2 (40%)	6 (27%)	
コンタミネーション	0 (0%)	1 (5%)	
基礎疾患			
免疫不全 (n, %)	3 (60%)	12 (55%)	1.000
免疫抑制薬使用 (n, %)	3 (60%)	9 (41%)	0.628
ステロイド剤使用 (n, %)	3 (60%)	6 (27%)	0.295
起茵菌別			
<i>C. albicans</i>	3 (60%)	3 (14%)	0.056
<i>C. albicans</i> 以外	2 (40%)	19 (86%)	
<i>C. parapsilosis</i>	0 (0%)	15 (68%)	0.010
<i>C. parapsilosis</i> 以外	5 (100%)	7 (32%)	
中心静脈カテーテル 有 (n, %)	5 (100%)	19 (86%)	1.000
抗菌薬投与 有 (n, %)	5 (100%)	20 (91%)	1.000
抗緑膿菌活性抗菌薬投与 有 (n, %)	5 (100%)	13 (59%)	0.136
抗真菌薬予防投与 有 (n, %)	2 (40%)	7 (32%)	1.000
適切な初期治療 YES (n, %)	5 (100%)	20 (95%) 1 例無治療	1.000

極めて高率であった。免疫抑制薬の使用は約40%、ステロイドは約30%で投与されていた。これらの因子はカンジダ血症や侵襲性カンジダ感染症のリスクファクターとして報告<sup>5)</sup>されているものと同様であったが、TPNや免疫抑制薬を使用していた患者の割合が高かったのは、肝移植をはじめとする消化器系疾患を有する患者が多い当院の患者背景を反映しているものと考えられた。

過去の報告によると、カンジダ血症の起茵菌は *C. albicans* が最も多く、ついで *C. parapsilosis* や *C. glabrata* があげられている<sup>5,6)</sup>。しかしながら今回の検討では、non-*albicans* によるものが最も多く、なかでも *C. parapsilosis* が最も多かった。今回の検討では、*C. albicans* と non-*albicans* での比較で、背景因子として統計学的に有意なものは認めなかったものの、抗真菌薬の予防投与が non-*albicans* 群で多い傾向があった。Chow らの報告によると、non-*albicans* によるカンジダ血症のリスクファクターとして、フルコナゾール投与が報告されている<sup>7)</sup>。本検討ではフルコナゾールなどの

アゾール系抗真菌薬による予防投与よりも、キャンディン系抗真菌薬の予防投与が多かった。しかし予防投与が行われ発症に至らなかった患者の情報はないため、キャンディン系抗真菌薬が non-*albicans* によるカンジダ血症の発症因子となるかは不明であり、これを示唆する過去の報告も認めなかった。むしろ予防投与によって *C. albicans* による感染症が効果的に予防されたことを反映するものと考察された。キャンディン系が使用されていた例では、カルシニューリン阻害剤などの免疫抑制薬が使用されており、アゾール系抗真菌薬との相互作用や腎機能障害を加味したうえでの使用が多かった。Non-*albicans* や *C. parapsilosis* のほかのリスクファクターとして過去に報告されている中心静脈ライン留置<sup>7)</sup>、2歳以下の児<sup>8)</sup>、尿道バルーン留置<sup>8)</sup>については本検討では関連を認めなかった。

抗真菌薬の予防投与を受けていたにもかかわらず、ブレイクスルーしてカンジダ血症をきたした症例を9例認めたが、原因となったカンジダに対

する予防的抗真菌薬の感受性は1例が耐性、1例が判定基準なし、7例が感性であった。感受性が良好な抗真菌薬で予防投与を行われていたにもかかわらず、ブレイクスルーした理由としては、ブレイクポイントの設定が不適切である可能性、腹水など薬剤の third space への移行があった可能性、予防投与と開始前にカテーテルなどの異物にコロナイゼーションしていた可能性、皮膚バリアが非常に脆弱であったため、曝露を受けコロナイズした菌量が非常に多く、予防効果が不十分であった可能性などがあげられる。過去には、強い免疫抑制状態の患者にエキノキャンディン系抗真菌薬を長期投与した例にブレイクスルーをきたすことを示唆する文献を認めるが<sup>9)</sup>、本検討においては、患者背景および経過が非常に多岐にわたり、要因を特定することはできなかった。カンジダに対する薬剤感受性に関しては、IDSA により発行されたカンジダ症の実践的臨床ガイドラインに一般的な感受性が記載されている<sup>10)</sup>。しかし minimum inhibitory concentration (MIC) と薬剤感受性に関するデータは非常に少なく、すべての系統の抗真菌薬に関して、画一的なブレイクポイントの設定されているガイドラインは現時点ではない。CLSI<sup>3)</sup>、EUCAST<sup>4)</sup>、オーストラリア<sup>11)</sup>のガイドラインなどがあるが、おのおののガイドラインですべての抗真菌薬に対してのブレイクポイントが定められているわけではない。したがって、今回の検討での薬剤感受性の判定は、アゾール系とキャンディン系については CLSI の基準を、アムホテリシン B については EUCAST の基準を用いて判定したものの、その妥当性は明らかでない。また、今回検討した 27 症例においては、通常感受性パターンと比べて、全体的にイトラコナゾールの MIC 値が高い傾向があったが、本検討においては投与例がなく、その臨床的な意義は不明である。

今回、カンジダ血症が直接死因となった症例が約 20% あり、予後不良であった。本研究における最終転帰の独立した予後不良因子は、血液培養陽性が 4 日以上持続したことのみであった。一般的に持続的なカンジダ血症の要因は背景疾患の重症度のほかに、中心静脈カテーテルなど感染巣の除去の遅れや不適切な抗真菌薬の投与が考えられ

る。過去の報告では、発症時に PICU に入室していること、動脈ラインが挿入されていることが独立した予後不良因子としてあげられている<sup>12)</sup>。今回の検討では、カンジダ血症の発症時に PICU 入室していたのは 11 例であった。カンジダ血症が直接死因であったと定義した全 5 例中の 2 例が PICU 入室症例であり、ともに動脈ラインが挿入されていた。直接死因であったほかの 3 例はおのおの NICU 入室例 (2 例)、急性リンパ性白血病で化学療法中のもの (1 例) であり、重篤な患者背景が予後に影響を及ぼしていたものと考えられた。

現在、特にカンジダによる CRBSI の治療では、早期のカテーテル抜去と適切な抗真菌薬投与が強く推奨されている<sup>2)</sup>。最近では、カンジダによるカテーテル感染に対する抗真菌薬ロック療法やエタノールロック療法などの報告もあるが<sup>13,14)</sup>、いまだデータは限られている。総じて、異物が関与したカンジダ感染症はバイオフィーム形成、およびそれに付随する薬剤耐性化や治療失敗につながる観点から早期の異物除去と、早期の至適抗真菌薬投与が必要であると考えられる。今回検討した症例においては、初期治療としては、*non-albicans* 群の 1 例と、未治療の 1 例を除き全例で起因菌となったカンジダの感受性からはすべて適切な治療であった。また同定されたもののなかで最も多かった感染巣は、CRBSI で 13 例 (48%) あったが、CRBSI とそれ以外の感染巣の比較で特に予後が悪いこともなかった。しかしカテーテル抜去の有無や抜去までの時間などは考慮する必要がある。今後症例数を蓄積し、検討する必要がある。

本検討については、いくつかの制約事項があることに留意すべきである。第一に、単施設での検討で、かつ症例数も非常に限られているため、国内全体の状況を反映しているとはいえないことがあげられる。それと同時に後方視的検討であるため、統計学的解析も十分にできておらず、今後のさらなる症例の集積と詳細な解析が必要である。第二に、薬剤感受性に関しては、キャンディン系およびアゾール系に関しては CLSI、ポリエン系に関しては EUCAST 判定基準を活用し判断したことがあげられる。抗真菌薬の薬剤感受性データは

非常に限られているため、各抗真菌薬ごとの統一されたブレイクポイントがないことが示唆される。今後データの蓄積に加えて、ブレイクポイントの再評価と統一したブレイクポイントの設定が望まれる。第三に、カンジダ血症のリスクである免疫抑制薬に関する検討が症例数の制限のため、十分に行えていないことがあげられる。ステロイドやカルシニューリン阻害剤などのみならず、分子標的療法の種類も増加の一途をたどり、免疫抑制薬も多種多様化しているのが現状である。医療技術の進歩とともに医学的に高リスクの患者の予後が改善する一方で、易感染性宿主や重症患者で特に問題となり得る真菌、特にカンジダ感染症に関しては、小児においても全国的に疫学情報の集積、さらには症例の蓄積を行っていくことが必要になってくると思われる。今後新たな免疫抑制薬も含めてカンジダ感染症のリスクファクターの解析や、カンジダ血症・侵襲性カンジダ感染症に関する全国的なサーベイランスシステム構築が必要と考えられる。

## V. 結 論

当施設での小児のカンジダ血症の起病因菌は、*C. albicans* よりも *non-albicans* が多かった。感受性の保たれている抗真菌薬の予防投与中に *non-albicans* によるブレイクスルーを多く認めたが、その原因は不明であった。血液培養が4日以上持続陽性であることは、独立した予後不良因子であった。今後小児においても、カンジダ血症および侵襲性カンジダ感染症に関する全国的なサーベイランスシステムの構築とデータの蓄積と解析が必要である。

本研究は、日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本研究は、成育医療研究開発費(24-11, 24-31)からの研究助成費を得て行われた。

本論文の内容の一部は、第45回日本小児感染症学会総会・学術集会において発表された。

## 文 献

- 1) Blyth CC, et al : Not just little adults : candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 123 : 1360-1368, 2009
- 2) Mermel LA, 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 Infect Dis* 49 : 1-45, 2009
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute : Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts : Approved standard third edition M27-A3, Wayne, Pennsylvania, 2008, M27-A3
- 4) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Antifungal Agents : Breakpoint tables for interpretation of MICs, 2013, Version 6.1, 1-4
- 5) Pfaller MA, et al : Epidemiology of invasive candidiasis : a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 20 : 133-163, 2007
- 6) Zaoutis T : Candidemia in children. *Curr Med Res Opin* 26 : 1761-1768, 2010
- 7) Chow JK, et al : Factors associated with candidemia caused by non-*albicans* *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 46 : 1206-1213, 2008
- 8) Dotis J, et al : Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 31 : 557-560, 2012
- 9) Pfeiffer CD, et al : Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol* 48 : 2373-2380, 2010
- 10) Pappas PG, et al : Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48 : 503-535, 2009
- 11) Blyth CC : Australasian guidelines for antifungal therapy in neonates and children with proven, probable and suspected invasive fungal infections, 2007
- 12) Zaoutis TE, et al : Risk factors for mortality in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 24 : 736-739, 2005
- 13) Pieroni KP, et al : Echinocandin and ethanol lock therapy treatment of fungal catheter infections. *Pediatr Infect Dis J* 32 : 289-291, 2013
- 14) Walraven CJ, et al : Antifungal lock therapy. *Anti-*



microb Agents Chemother 57 : 1-8, 2013

---

**Clinical characteristics of patients with candidemia in children  
—a single center experience—**

Takanori FUNAKI<sup>1)</sup>, Katsushi ISHIDA<sup>2)</sup>, Satoyo WAKAI<sup>2)</sup>, Isao MIYAIRI<sup>1)</sup>

- 1) *Division of Infectious Diseases, Department of Medical Subspecialty, National Center for Child Health and Development*
- 2) *Microbiology Laboratory, Department of Clinical Laboratory Medicine, National Center for Child Health and Development*

Evaluation of candidemia in children is limited in Japan. This study retrospectively investigated clinical characteristics of candidemia in children at a single institution. All 27 patients (median age : 51 months) had underlying disease and forty-one percent of them received immunosuppressants including corticosteroids. *Candida parapsilosis* (n=15) was the most common pathogen, followed by *Candida albicans* (n=6) and *Candida tropicalis* (n=2). Patients diagnosed with candidemia, due to non-*albicans*, were more likely to have received antifungal prophylaxis, when compared to those with candidemia, owing to *Candida albicans*. Persistent candidemia (>3 days) was associated with worse outcome and found to be an independent factor that contributed to outcome by multivariate analysis ( $p=0.010$ ). Further nationwide evaluation and surveillance of candidemia in children are needed.

(受付 : 2014年 1月 30日, 受理 : 2014年 4月 9日) (推薦論文)

\* \* \*