

原著

小児専門医療施設におけるカンジダ血症の検討

中村幸嗣¹⁾ 堀越裕歩²⁾

要旨 小児専門医療施設におけるカンジダ血症の特徴を明らかにする事を目的に、東京都立小児総合医療センターで経験したカンジダ血症について後方視的検討を行った。対象は2010年3月～2015年3月の間に、血液培養よりカンジダ属が検出された症例とした。症例は全24例、全例が基礎疾患を有しており、22例が中心静脈カテーテルを使用していた。基礎疾患の内訳は、消化器疾患が16例と最多であり、その一方で新生児疾患、悪性疾患は少数であった。分離菌は *Candida parapsilosis* が8例、*Candida glabrata* が7例、*Candida albicans* が6例、その他が3例と non-albicans group が18例(75%)と多数を占めていた。初期治療はミカファンギンが54%の症例で選択され、その感受性は概ね良好であったが、*C. glabrata* 1例に FKS 遺伝子変異による薬剤耐性を認めた。近年、欧米中心に同様の薬剤耐性が報告されており、わが国でもその動向に注視する必要がある。

はじめに

カンジダ血症は最も発症頻度の高い侵襲性真菌感染症であり、院内発症の血流感染症では3～4番目に多い起因菌とされている¹⁾。小児では主に新生児、免疫不全患者に発症するとされ、合併症も高率に発生し、患者の免疫学的要因もありしばしば致命的な疾患となる²⁾。カンジダ属の中でも *C. albicans* が起因菌の大多数を占めるとされていたが、近年 *C. parapsilosis*、*C. glabrata*、*C. tropicalis* などの non-albicans group が増加傾向にあるとされている³⁾。また、細菌と同様にカンジダ属においても薬剤耐性化の進捗が報告され、実際の治療困難が問題となる事も報告されている⁴⁻⁶⁾。

小児専門医療施設には、新生児から血液悪性腫瘍をはじめとする免疫不全患者など、多岐にわたる基礎疾患を有する患者が入院するため、カンジダ血症もまれではない。わが国では患者基礎疾患・分離菌など、カンジダ血症の臨床的・微生物学的特徴を明らかにした報告は少なく、小児科領域からの報告はさらに限定される^{7,8)}。わが国の小児専門医療施設におけるカンジダ血症の特徴を明らかにすることを目的に、当院におけるカンジダ血症について検討を行った。

1. 対象と方法

対象は、2010年3月1日から2015年3月31日の間に、東京都立小児総合医療センターにおいて

Key words : カンジダ, 抗真菌薬, カテーテル関連血流感染症, 薬剤耐性菌

1) 聖マリアンナ医科大学小児科

[〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1]

2) 東京都立小児総合医療センター感染症科

血液培養よりカンジダ属が検出された患者とした。血液培養陰性化確認以前の血液培養陽性例、臨床的改善および血液培養陰性化から14日以上経過していない場合の血液培養再陽性例は、症例の重複として解析から除外した。電子診療録を用いて年齢、性別、基礎疾患、中心静脈カテーテル (central venous catheter : CVC) 使用の有無とそのタイプ、抗菌薬投与歴、抗真菌薬投与歴、集中治療室への入室有無等の患者背景、起因菌およびその薬剤感受性試験結果、CVCの取り扱い、選択抗真菌薬、治療効果、合併症・再燃の有無、転帰について後方視的に検討を行った。再燃については、治療終了後90日以内に発症した同一菌によるカンジダ血症と定義した。薬剤感受性判定はフルコナゾールおよびミカファンギンについては Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の判定基準に従って判定し、アムホテリシン B については European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) の判定基準を参考に、minimal inhibitory concentration (MIC) \leq 1 mg/L を Susceptible (S) と判定した。

本研究の実施にあたっては、東京都立小児総合医療センター倫理委員会の承認 (承認番号 H27b-200) を受けている。また、病院ホームページ上に本研究についての情報公開を行い、診療情報の研究利用の拒否機会を設けた。

II. 結 果

電子診療録上、カンジダ属の血液培養陽性結果は75例であった。その内、症例の重複として51例を除外し、最終的な対象症例は24例となった。

1. 患者背景

全24症例のうち、女兒が14例 (58%)、男児が10例 (42%) で、患者年齢中央値は3歳 (interquartile range (IQR) : 0.4~17歳) であった。全症例が何らかの基礎疾患を有していた。基礎疾患の内訳は、消化器疾患16例、超低出生体重児2例、神経疾患2例、染色体異常2例、血液悪性腫瘍1例、胆道系疾患1例であった。多数を占めた消化器疾患については、短腸症候群が12例とその大多数であった (表1, 図1)。22例がCVCを使用しており、形状としては長期留置型のCVCが12

表1 患者背景

	N (%)
症例数	24
女性	14 (58)
男性	10 (42)
年齢 (中央値, IQR)	3 (0.4~17歳)
中心静脈カテーテル使用例	22 (92)
中心静脈カテーテル種類	
短期留置型	4 (17)
末梢静脈挿入型	4 (17)
長期留置型	12 (50)
皮下埋込み型	2 (8)
抗悪性腫瘍薬	1 (4)
副腎皮質ステロイド薬	3 (13)
PICU入室	9 (38)
発症前14日以内の抗菌薬投与	16 (67)
抗真菌薬予防投与	3 (13)

例と最多であった。抗悪性腫瘍薬の投与は1例、副腎皮質ステロイド薬の投与は3例で確認された。16例でカンジダ血症発症前14日以内の抗菌薬投与歴を有していた。抗真菌薬の予防投与は3例で行われていた。

2. 分離菌

全6菌種が同定された。C. albicans : 6例, C. parapsilosis : 8例, C. glabrata : 7例, C. tropicalis 1例, C. krusei : 1例, C. colliculosa 1例で non-albicans group が18例 (75%) と優位であった (図2)。

複数菌が分離された C. albicans : 6例, C. parapsilosis : 8例, C. glabrata : 7例について薬剤感受性を検討した。C. albicans, C. parapsilosis についてはフルコナゾール・ミカファンギン・アムホテリシン B のいずれの抗真菌薬にも感受性を有していた。C. glabrata は、フルコナゾールは全体的に高い MIC 値を示したが、耐性1例を除き susceptible dose dependent (SDD) の判定となった。ミカファンギンについては1例のみで耐性の判定となった (図3)。

3. 治療と転帰

全24症例が治療対象とされており、初期選択抗真菌薬としてはミカファンギンが14例 (58%)、リポソーマルアムホテリシン B が7例 (29%)、ポリコナゾールが3例 (13%) で選択されていた。

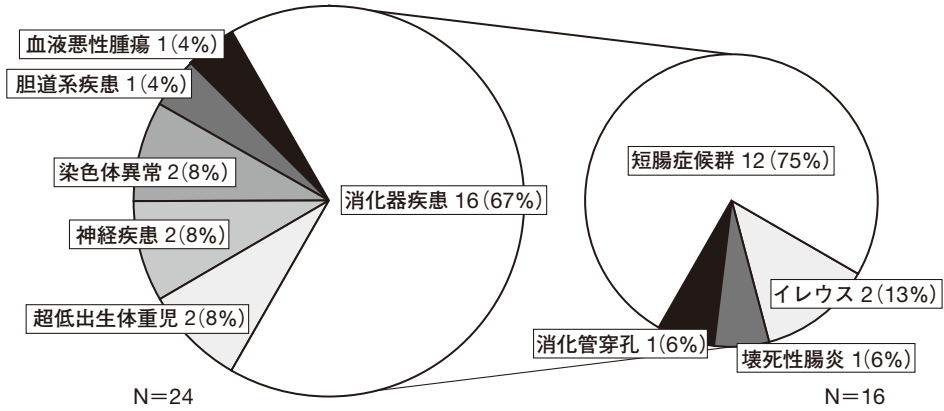


図 1 基礎疾患の内訳と消化器疾患詳細

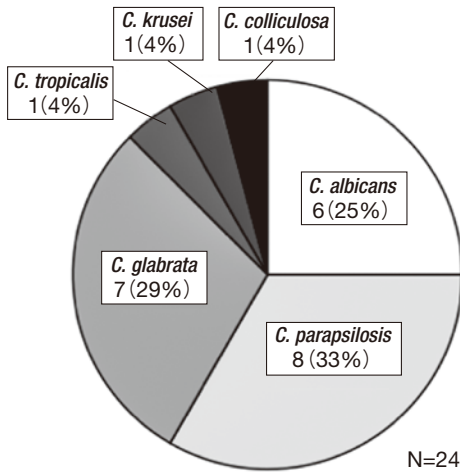


図 2 同定された分離菌数と割合

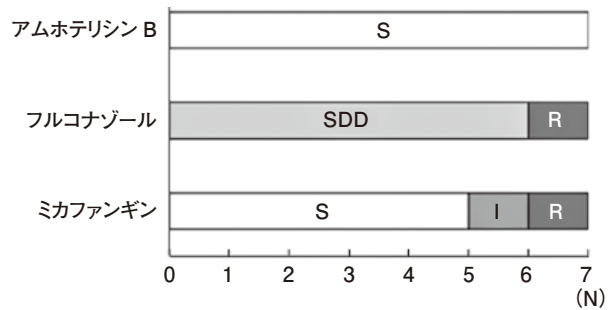


図 3 *C. glabrata* 薬剤感受性

表 2 患者転帰

	N (%)
中心静脈カテーテルの取り扱い	22
温存	5/22 (25)
ガイドワイヤーを用いた交換	10/22 (45)
抜去	7/22 (45)
血液培養陰性化までの	
日数 中央値 (IQR)	4日 (1.5 ~ 6.5日)
抗真菌薬投与期間 中央値 (IQR)	19日 (15 ~ 25日)
合併症	0
再燃	2 (8)
死亡 (率)	1 (4)

CVCを有する22例について、その取り扱いを調査した結果、温存が5例、ガイドワイヤーを用いた同部位への交換が10例、抜去が7例で実施されていた。血液培養陰性化に要した日数は中央値4日 (IQR: 1.5~6.5日)、治療期間の中央値は19日 (IQR: 15~25日)であった。眼底検査は20例で施行され、播種性病変の検索として腹部超音波またはCT検査が12例で施行されていたが、眼内炎・播種性病変ともに認めなかった。2例が再燃例に該当し、それぞれ前回治療終了後60日、85日で再びカンジダ血症を発症していた。カンジダ血症治療中の死亡例は1例のみであった (表2)。

III. 考 察

本研究で対象となったカンジダ血症24例は、全例何らかの基礎疾患を有していた。侵襲性真菌感染症のほとんどは基礎疾患を有する症例に生じるとされ、小児においてカンジダ血症は未熟性を伴う新生児、悪性腫瘍の患者に生じることが多いと

されている^{9,10)}。わが国においても、カンジダ血症を含めた小児侵襲性真菌感染症のサーベイランスでも同様の傾向が認められている¹¹⁾。

一方、本研究では消化器疾患の患者が67%と最も多く、逆に新生児、悪性腫瘍症例は少ない結果となった。過去の報告でもカンジダ血症における消化器疾患は決してまれではなく、Steinbachらは小児の侵襲性カンジダ感染症196例の基礎疾患について、消化器疾患が31例(16%)を占め、本研究同様にそのほとんどが短腸症候群であったと報告している¹²⁾。本研究同様に、単施設における小児カンジダ血症の特徴をまとめた船木らの報告でも、基礎疾患としては消化器疾患が最も多く、次いで胆道系疾患、血液悪性腫瘍がほぼ同数と報告されている。短腸症候群の患者は長期にわたる中心静脈栄養を要するため、長期留置型CVCを保持していることが多い。長期のCVC使用が血流感染のリスクを高めるだけでなく、長期にわたる完全静脈栄養が炎症性変化と腸内細菌叢の異常増殖を招き、結果として腸管バリア機能の破綻を生じる事で血流感染のリスクはさらに高くなると考えられている¹³⁾。

実際にMikoらは入院治療された小児菌血症患者のリスク要因についての検討で、多変量解析の結果、短腸症候群がオッズ比19.0と、最大のリスクとなる基礎疾患であったと報告している¹⁴⁾。本研究で対象となった短腸症候群患者は全例が中心静脈栄養を要しており、他の原因菌による血流感染の既往も多数有していた。本研究では対象患者の年齢範囲が0~27歳と幅広く、年長者のほとんどは短腸症候群であった。これは先天性疾患に伴う短腸症候群患者が、新生児期から成人後も一貫して小児専門医療施設で治療・管理を継続されている当院の特徴を反映した結果と考えられる。

一方、悪性腫瘍患者、免疫不全患者、新生児症例が少なかった事については、本研究は単施設での限られた期間を対象とした研究のため、症例の発生に偏りが生じた可能性も考えられる。

カンジダ血症の予後は不良で、小児における死亡率は10%を超えるとされ、過去の米国での大規模な検討でも小児におけるカンジダ血症の死亡率は15.8%と報告されている。わが国の小児におい

ても船木らの報告で死亡率は19%とされ、本検討の4%と比較高い結果となっている。いずれの報告とも免疫不全患者を数多く含んでいるのに対し、本検討では免疫不全患者が少数という患者背景が影響したものと考えられる。カンジダ血症の臨床的特徴は、その病院の特性や患者背景の影響を大きく受けるものと思われる。

近年、小児においてもカンジダ血症における起因菌としてnon-albicans groupが増加傾向にあるとされている。本研究においても*C. parapsilosis*が最も多く分離され、non-albicans groupが全体の75%を占める結果となった。Non-albicans groupのリスクとしては固形臓器移植・造血幹細胞移植・血液悪性腫瘍などの免疫抑制状態、アゾール系の予防投与などが知られている^{3,15)}。本研究においては、カンジダ血症発症時に予防投与は3例で行われており、2例はミカファンギンが選択され、1例でフルコナゾールが選択されていた。フルコナゾール投与例の1例のみがnon-albicans groupである*C. parapsilosis*によるカンジダ血症を発症していた。本研究では免疫抑制状態の患者は少数であったが、長期のCVC留置がnon-albicans groupのリスクとする報告もあり、長期留置型CVC使用患者が多数を占める本研究において、non-albicans groupが優勢となる一因となった可能性もある¹⁶⁾。

カンジダ血症におけるCVCの取り扱いについては、新生児症例では原則抜去が推奨され、非好中球減少症患者ではカテーテル感染が疑われ、かつ安全に抜去できる場合は、速やかに抜去することが推奨されている¹⁷⁾。CVCの温存は持続菌血症のリスクとされているが、早期抜去が患者予後に与える影響については様々な見解がある。Andesらはカンジダ血症1,915例を対象とした検討で、CVCの抜去が死亡率の減少に寄与したと結論付けている¹⁸⁾。

一方でNucciらは、842例を対象とした後方視的検討で、多変量解析の結果、CVC抜去の有無は患者予後に影響しなかったとも報告している¹⁹⁾。本研究においては、CVCを有する22例中カテーテルの抜去は7例(32%)に留まり、温存が5例(23%)、ガイドワイヤーによるカテーテル交換10

例(45%)で行われていた。これは長期に及ぶ中心静脈栄養や過去のカテーテル関連血流感染症の治療により、新規の血管確保が困難な短腸症候群患者が多く含まれていた事が影響している。カテーテル関連血流感染症において、ガイドワイヤーを用いたカテーテル交換は原則推奨されないが、ライン確保が生命維持に必要で他部位への確保が困難な場合にやむを得ず選択される。本研究では合併症発症例がなく、死亡率の低さもありCVCの取り扱いによる転帰の比較は困難であった。しかし、感染症診療において、感染が疑われる異物は原則除去するとの基本方針が変わることはない。本研究でもやむなくカテーテルを温存した5例は、死亡1例、再燃2例とその転帰は不良であった。症例毎に基礎疾患やCVCの重要性を検討し、可能な限りCVCは早期に抜去すべきと考える。

本研究では初期治療においては、カンディン系抗真菌薬であるミカファンギンが最も多く使用されていた。カンディン系抗真菌薬は多くのカンジダ属に高い活性を持ち、薬物相互作用の少なさや高い安全性からも、非好中球減少患者・好中球減少患者いずれにおいてもカンジダ血症の初期選択薬として推奨されている。カンディン系耐性のカンジダ属は2003年に*C. albicans*, *C. krusei*で初めて報告され、その原因としてFKS遺伝子の変異が確認されている。カンディン系抗真菌薬の標的分子である β (1,3)-グルカン合成酵素の触媒サブユニットはFKS遺伝子産物であり、耐性機序としては、FKS遺伝子変異によりアミノ酸置換が生じることで、カンディン系抗真菌薬が標的分子を阻害不可能となる機序が推測されている。

近年、米国を中心にカンディン系耐性*C. glabrata*の増加が報告されている。米国の1施設における*C. glabrata*菌血症313例の検討では、2001~2010年の10年間でカンディン耐性率が4.9%から12.3%まで増加し、全313例中25例(7.9%)でFKS遺伝子変異が確認されている⁵⁾。また、米国4州における2008~2014年の*C. glabrata*菌血症1,385例の検討では、カンディン系抗真菌薬耐性率およびFKS遺伝子変異の増加だけではなく、90日以内の入院歴、過去のカンジダ血症既往、カンディン系抗真菌薬投与歴、フルコナゾール

耐性*C. glabrata*の検出歴がリスクファクターであると報告している²⁰⁾。

本研究においては、*C. glabrata*1例でミカファンギン耐性を認めた。分離菌について、国立感染症研究所真菌部にて解析を行った結果、既知のカンディン系抗真菌薬耐性*C. glabrata*と同様のFKS遺伝子変異が確認された²¹⁾。実際の治療においても、ミカファンギンによる治療に抵抗を示し、薬剤感受性検査の結果をもとにリポソーマルムホテリシンBへの変更を行った。しかし、副作用によりリポソーマルムホテリシンBは継続困難となり、最終的にはポリコナゾールの投与により軽快した。該当症例は、過去に複数の*C. glabrata*菌血症の既往・ミカファンギン投与歴があり、FKS遺伝子変異のリスクファクターを有していた。わが国でも、近年FKS遺伝子変異を有するカンディン耐性*C. glabrata*の症例報告が散見される^{22,23)}。ミカファンギンは幅広いスペクトラムを有するだけでなく、副作用の少なさも特徴であるため、使用頻度が高い抗真菌薬である。今後わが国でも米国同様に、ミカファンギン耐性株およびFKS遺伝子変異株が増加する可能性がある。その動向に注視していく必要がある。

本研究の限界としては、第一に単施設での後方視的研究であるため、患者の基礎疾患に偏りが生じた可能性がある。またハイリスクとされる免疫不全患者の割合が少ないことも、全体の転帰に影響を与えた可能性がある。第二に、臨床的改善および血液培養陰性化から14日以上経過していない場合は症例の重複として解析から除外してはいるが、解析対象のうち複数回のカンジダ血症罹患歴を有する患者が3例存在していた。同様の菌種による複数回のカンジダ血症既往を有する症例もあり、全体の起因菌割合に影響を与えた可能性がある。

結 語

当院のカンジダ血症は、全例が基礎疾患を有し、そのほとんどの例が中心静脈カテーテルを使用していた。分離菌としてはnon-albicans groupが優位であったが、初期治療で汎用されるミカファンギンの感受性は概ね良好であった。1例の

み, 近年諸外国で分離頻度の増加が報告されている, FKS 遺伝子変異を有するミカファンギン耐性 *C. glabrata* を認めた, わが国でもその発生動向に注視する必要がある.

謝辞: 本研究中のミカファンギン耐性 *C. glabrata* について, 薬剤耐性検査および遺伝子解析を行って頂いた国立感染症研究所真菌部名木 稔先生に深謝いたします. FKS 遺伝子解析は厚労科研費 (H25-shinkou-shitei-002) および AMED 研究費を用いて実施された.

本論文の要旨は第 34 回欧州小児感染症学会 (2016 年イギリス) で報告した.

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.

文 献

- 1) Wisplinghoff H, et al : Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39 : 309-317, 2004
- 2) 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
- 3) Horn DL, et al : Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. *Clin Infect Dis* 48 : 1695-1703, 2009
- 4) Cleveland AA, 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* 55 : 1352-1361, 2012
- 5) Alexander BD, et al : Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 56 : 1724-1732, 2013
- 6) Beyda ND, et al : FKS mutant *Candida glabrata*: Risk factors and outcomes in patients with candidemia. *Clin Infect Dis* 59 : 819-825, 2014
- 7) Morii D, et al : Distribution of *Candida* species isolated from blood cultures in hospitals in Osaka, Japan. *J Infect Chemother* 20 : 558-562, 2014
- 8) 船木孝則, 他 : 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. *小児感染免疫* 26 : 247-255, 2014
- 9) Santolaya ME, et al : Active Surveillance of Candidemia in Children from Latin America: A Key Requirement for Improving Disease Outcome. *Pediatr Infect Dis J* 33 : e40-e44, 2013
- 10) Zaoutis TE, et al : The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 41 : 1232-1239, 2005
- 11) Mori M : Nationwide survey of treatment for pediatric patients with invasive fungal infection in Japan. *J Infect Chemother* 19 : 946-950, 2013
- 12) Steinbach WJ, et al : Results from a Prospective, International, Epidemiologic Study of Invasive Candidiasis in Children and Neonates. *Pediatr Infect Dis J* 31 : 1252-1257, 2012
- 13) Cole CR, et al : The Rate of Bloodstream Infection Is High in Infants with Short Bowel Syndrome: Relationship with Small Bowel Bacterial Overgrowth, Enteral Feeding, and Inflammatory and Immune Responses. *J Pediatr* 156 : 941-947, 2010
- 14) Miko BA, et al : Epidemiologic Associations Between Short-Bowel Syndrome and Bloodstream Infection Among Hospitalized Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 4 : 192-197, 2015
- 15) Dutta A, et al : *Candida* non-albicans versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 30 : 664-668, 2011
- 16) 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
- 17) Pappas PG, et al : Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 15 : 1-50, 2016
- 18) Andes DR, 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 Infect Dis* 54 : 1110-1122, 2012
- 19) Nucci M, 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 Infect Dis* 51 : 295-303, 2010
- 20) Vallabhaneni S, et al : Epidemiology and Risk Factors for Echinocandin Nonsusceptible *Candida glabrata* Bloodstream Infections : Data From a Large Multisite Population-Based Candidemia Surveillance Program, 2008-2014. *Open Forum Infect Dis* 2 : ofv163, 2015
- 21) Pham CD, et al : Role of FKS mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 58 : 4690-4696, 2014
- 22) Saraya T, et al : Breakthrough invasive *Candida glabrata* in patients on micafungin: A novel FKS gene conversion correlated with sequential elevation of MIC. *J Clin Microbiol* 52 : 2709-2712, 2014
- 23) 乾 佐知子, 他 : *FKS2* 遺伝子内変異による Micafungin 低感受性 *Candida glabrata* が検出された 1 例. *感染症学雑誌* 85 : 49-53, 2011

Candidemia in a Japanese Children's Hospital

Yukitsugu NAKAMURA¹⁾, Yuho HORIKOSHI²⁾

1) *Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine*

2) *Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*

Candidemia is the leading cause of invasive fungal infection in hospitalized patients. To date, few studies of pediatric candidemia have been conducted in Japan. The aim of our study was to investigate the clinical and microbiological characteristics of candidemia in children. Patients showing a positive blood culture for *Candida spp.* between March 2010 and December 2015 at the Tokyo Metropolitan Children's Medical Center in Japan were enrolled into the study. Patient characteristics and microbiological data were collected from electronic patient records. A total of 24 patients [14 females (58%) and 10 males (42%)] were identified, and their median age was 3 years (IQR 0.4 - 17 year old). All of the patients had an underlying disease, with the most common being gastrointestinal disease (16/24, 67%). Among these, 12 (12/16, 75%) were short bowel syndrome. A central venous catheter was placed in 22 patients (22/24, 92%). Six *Candida* species were isolated: *Candida albicans* (6), *Candida parapsilosis* (8), *Candida glabrata* (7), *Candida tropicalis* (1), *Candida krusei* (1) and *Candida colliculosa* (1). Micafungin was administered initially to 54% of the patients, and it generally was susceptible, except for 1 strain of *C. glabrata*, which posed as *FKS* mutation. Close monitoring against the emergence of resistance is warranted.

(受付 : 2016 年 11 月 30 日, 受理 : 2017 年 3 月 13 日)

* * *