

## 原著

## 当科における小児の真菌血症の検討

井手 水 紀<sup>1)</sup> 後 藤 憲 志<sup>1)</sup> 三 宅 淳<sup>1)</sup>  
屋 宮 清 仁<sup>1)</sup> 多々良 一 彰<sup>1)</sup> 中 嶋 洋 介<sup>1)</sup>  
寺 町 麻利子<sup>1)</sup> 田 中 悠 平<sup>1)</sup> 山 下 裕史朗<sup>1)</sup>

**要旨** 小児における真菌血症の特徴を明らかにすることを目的に、当院で経験した真菌血症について後方視的検討を行った。対象は2014年4月～2016年3月の2年間に、血液培養で真菌が検出された症例とした。症例は全8例、全例が基礎疾患を有していた。内訳は、新生児が3例と最多であり、先天性心疾患と悪性疾患が2例ずつ、内分泌疾患が1例であった。また、全例が中心静脈カテーテルを使用していた。検出菌は *Candida albicans* が3例、*Trichosporon asahii* が2例、*Candida parapsilosis* が1例、*Cryptococcus laurentii* が1例、*Rhodotorula* sp.が1例であった。分離された真菌において fluconazole (FLCZ) と micafungin (MCFG) の最小発育阻止濃度が高い菌株が検出されており、今後も薬剤感受性のモニタリングが必要と考えられた。また、*T. asahii* の2例は MCFG 予防投与中であり、抗真菌薬の予防投与症例ではブレイクスルー感染症に注意が必要であり、liposomal amphotericin B 投与を検討する必要がある。

## はじめに

真菌血症は主に易感染宿主に発症し、適切な治療がなされなければ、死亡率40～50%の重篤な疾患である。小児領域において新生児疾患、血液腫瘍疾患、原発性免疫不全と深在性真菌症を発症するリスクとなる疾患群が多数存在する。また、造血幹細胞移植や免疫抑制薬の普及に伴い易感染宿主が増加し、逆に深在性真菌症の増加が危惧されている。しかし、小児において真菌血症の血液培養陽性率は10～15%と非常に低く、原因菌種が判明することは少ない。そのため真菌血症を疑った場合は経験的治療で抗真菌薬を開始する必要がある。一方で小児領域において適応が認可されている抗真菌薬は2018年10月現在 liposomal amphotericin B

(L-AMB)、fluconazole (FLCZ)、voriconazole (VRCZ)、micafungin (MCFG)、caspofungin (CPFPG) の5剤であり、成人と比して少ない。よって経験的治療で使用できる抗真菌薬は限定されてしまうのが現状である。また、成人領域においては菌株間による感受性差や FLCZ 耐性株の増加が報告されているが<sup>1)</sup>、日本において小児における真菌血症の菌種および薬剤感受性を検討した報告は少ない。さらに、成人と小児の違いとして基礎疾患のほかに原因菌種の違いも経験治療を困難なものとしている<sup>2,3)</sup>。このような背景のもと、小児真菌感染症の経験的治療をより適切なものとする目的で、当院小児科において2014年4月～2016年3月の2年間に血液培養検体より分離された真菌の菌株と薬剤感受性について検討したので報告する。

**Key words** : 小児, 真菌血症, 抗真菌薬, 薬剤感受性

1) 久留米大学小児科学講座

連絡先: 後藤憲志 〒830-0011 久留米市旭町67 久留米大学小児科学講座

表1 患者背景

症例	基礎疾患	年齢	性別	ステロイド	CVC留置	予防投与	合併症	転帰
1	クッシング症候群	7歳	M	なし	あり	なし	なし	軽快
2	ELBWI	9生日	M	あり	あり	MCFG	なし	死亡
3	Brugada 症候群	3歳	F	なし	あり	なし	血管性疣贅	軽快
4	ELBWI	30生日	F	あり	あり	MCFG	なし	軽快
5	ELBWI	25生日	F	あり	あり	MCFG	なし	軽快
6	骨肉腫	15歳	M	なし	あり	なし	なし	軽快
7	CHD	10か月	F	なし	あり	なし	肝膿瘍	軽快
8	ALL	7歳	M	なし	あり	AMPH-B	なし	軽快

CVC: central venous catheter, ELBWI: extremely low birth weight infant, CHD: congenital heart disease, ALL: acute lymphocytic leukemia

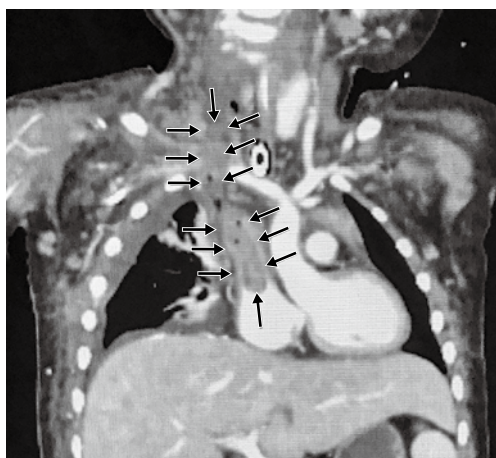


図 血管内疣腫

症例3の胸部造影CT, 右内頸静脈から右心房にかけて低吸収領域を認めた。C. *parapsilosis* による血管内疣贅と診断し, MCFG から VRCZ へ変更した。

## I. 対象および方法

2014年4月1日から2016年3月31日までに新生児および小児患者の血液培養から分離された8菌種を対象とした。また、同一症例で繰り返し分離された菌種は1菌種とした。抗真菌薬に対する感受性と同時に年齢、性別、基礎疾患、合併症に関して診療録を基に後方視的に検討した。

この研究は久留米大学の倫理委員会の承認を得ている(承認番号18220)。

## II. 結果

対象となる症例の患者背景を表1に示す。年齢中央値は49.5か月、男女比は1:1であった。基礎

表2 検出菌種とβ-D グルカン

症例	菌種	β-D グルカン (pg/mL)
1	<i>Candida albicans</i>	163.8
2	<i>Trichosporon asahii</i>	>600
3	<i>Candida parapsilosis</i>	>600
4	<i>Trichosporon asahii</i>	82.0
5	<i>Candida albicans</i>	61.5
6	<i>Rhodotorula</i> sp.	<1.9
7	<i>Candida albicans</i>	<1.9
8	<i>Cryptococcus laurentii</i>	<1.9

疾患としては超低出生体重児が3例、血液・固形腫瘍疾患が急性リンパ性白血病(acute lymphocytic leukemia; ALL)と骨肉腫の2例、心血管疾患が2例、クッシング症候群が1例であった。副腎皮質ステロイド薬の使用は3例であった。中心静脈カテーテルは全例に挿入されていた。抗真菌薬の予防投与は4例に行われていた。検出された菌種は *Candida albicans* が3例、*Trichosporon asahii* が2例、*Candida parapsilosis*, *Cryptococcus laurentii*, *Rhodotorula* sp. がそれぞれ1例ずつであった。合併症を認めたのは8例中2例で、C. *parapsilosis* による心血管系疾患に認めた血管内疣腫(図)と *C. albicans* による超低出生体重児に認めた肝膿瘍であった。眼内炎を認めた症例はなかった。C. *laurentii* 例での髄液検査において菌の検出を認めなかった。菌種ごとの年齢、基礎疾患、β-D グルカン(測定キット: β-グルカンテストワコー)などの結果を表2に示す。T. *asahii* の1例と C. *parapsilosis* の1例はβ-D グルカンは600 pg/mL以上となった。全体を通してβ-D グルカンは

表3 薬剤感受性試験 MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

症例	菌種	FLCZ	ITCZ	MCZ	5-FC	MCFG	AMPH-B	VRCZ
2	<i>Trichosporon asahii</i>	8	1	0.5	16	$\geq 16$	1	0.25
4	<i>Trichosporon asahii</i>	8	1	1	8	$\geq 16$	1	0.25
5	<i>Candida albicans</i>	8 (4)	1 (0.064)	1	16	$\geq 16$ (0.016)	1 (1)	0.25 (0.25)
7	<i>Candida albicans</i>	0.5 (4)	0.03 (0.064)	0.06	$\leq 0.12$	$\leq 0.01$ (0.016)	1 (1)	$\leq 0.01$ (0.25)
1	<i>Candida albicans</i>	0.25 (4)	0.03 (0.064)	$\leq 0.03$	$\leq 0.12$	$\leq 0.01$ (0.016)	0.5 (1)	$\leq 0.01$ (0.25)
3	<i>Candida parapsilosis</i>	1 (4)	0.12 (0.125)	0.5	$\leq 0.12$	1 (2)	0.25 (1)	$\leq 0.01$ (0.25)
8	<i>Cryptococcus laurentii</i>	32	0.5	1	>64	$\geq 16$	2	0.5
6	<i>Rhodotorula</i> sp.	$\geq 64$	0.5	1	$\leq 0.12$	$\geq 16$	0.5	0.25

FLCZ:フルコナゾール, ITCZ:イトリコナゾール, MCZ:ミコナゾール, 5-FC:フルシトシン, MCFG:ミカファンギン, VRCZ:ポリコナゾール

*Candida albicans*, *Candida parapsilosis* についてはカッコ内にブレイクポイント (EUCAST Antifungal Clinical Breakpoint ver.9.0) を記載

下線: MIC 高値

8例中5例が陽性を示した。薬剤感受性試験の結果を表3に示す。*T. asahii*は2株ともFLCZ (minimal inhibitory concentration [MIC]  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ )とMCFG (MIC  $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ )に低感受性を示した。*C. albicans*の3株中2株は感受性良好であったが、1株がFLCZ (MIC  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ )とMCFG (MIC  $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ )に耐性を示した。*C. parapsilosis*はいずれの抗真菌薬にも良好な感受性を示した。*C. laurentii*はFLCZ (MIC  $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ )とMCFG (MIC  $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ )に高いMIC値を示した。*Rhodotorula* sp.も、FLCZ (MIC  $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ )とMCFG (MIC  $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ )に高いMIC値を示した。いずれも真菌感染を疑った段階からエンピリックセラピーとしてMCFGを選択し、感受性判明後から各MICを考慮して抗真菌薬を変更した。選択した抗真菌薬は症例1がFLCZ、症例2, 4, 5, 6がL-AMB、症例3, 7, 8がVRCZである。症例2が死亡例となり、症例3は継続加療中であり、その他は軽快した。

### III. 考 察

基礎疾患としては超低出生体重児が3例で最多であり、次いで血液・固形腫瘍疾患の2例が多かった。232例における小児深在性真菌治療の全国調査の結果では、基礎疾患として血液疾患(69%)が最多で、免疫不全症(25%)や新生児・未熟児(16%)が次に多いと報告されている<sup>4)</sup>。

今回の検討でも悪性腫瘍に対する免疫抑制薬や副腎皮質ステロイド薬による易感染状態、年齢的な免疫の未熟性などがリスクとなる同様の傾向を認めた。ただし、検出菌に関しては同調査ではカンジダ属とアスペルギルス属が同程度とされたが、今回の検討では血液培養から検出した菌のみを対象としたため、酵母様真菌のみが検出され糸状菌は検出されなかった。真菌血症を起こした8症例すべてが中心静脈カテーテル留置下での発症であり、真菌血症のリスクと考えられた。

真菌血症を認める場合、全身臓器に播種性病変を伴うことがある。臨床経過として急性と慢性に分けられるが、前者は全身状態の悪い場合や免疫不全状態の症例に認められ、後者は肝・脾腫瘍として白血病に多く合併する。頻度の高い合併症として、眼内炎、髄膜炎、肝膿瘍、疣贅を伴う心内膜炎などがあげられる<sup>5)</sup>。今回の検討では8例中2例に合併症を認め、*C. albicans*症例での肝膿瘍と*C. parapsilosis*症例での血管内疣贅であった(図)。眼内炎や髄膜炎などは認めなかったが、真菌血症の場合にはこれらの合併症に注意して各種臓器の精査を行うべきである。

全体の $\beta$ -Dグルカンの陽性率は8例中5例(62.5%)であった。成人領域での検討では $\beta$ -Dグルカンの深在性真菌症に対する検査特性は、感度90%、特異度83%、陽性的中率59%と報告されており<sup>6)</sup>、真菌血症であっても40%程度は上昇しな

い可能性がある。β-D グルカン値のみで真菌血症を否定することは危険であり、真菌感染症のリスクがあり抗菌薬に反応しない感染症の場合は躊躇なく抗真菌薬を投与する必要がある。

超低出生体重児において *T. asahii* を 2 例で、FLCZ (8 μg/mL) と MCFG (16 μg/mL 以上) に耐性の *C. albicans* を 1 例で検出した。新生児の深在性真菌症に関しては、90% 以上がカンジダ属による感染であり、一般的に FLCZ や MCFG の予防投与が推奨されている<sup>7,8)</sup>。しかし、カンジダ属においては近年、FLCZ に耐性の *C. albicans* の出現が報告されている<sup>9)</sup>。また、MCFG は *C. parapsilosis* や *Candida guilliermondii* に対しては薬剤感受性が劣るとされている<sup>10)</sup>。一方、Trichosporon 属はカンジダ属やアスペルギルス属に比べ病原性は低いが、一旦発症した場合の致死率が極めて高い<sup>11)</sup>。成人領域では MCFG 登場以降に報告数が増加しており、Trichosporon 属に感受性を持たないキャンディン系抗真菌薬やアゾール系抗真菌薬の長期使用がリスク因子と報告されている<sup>12)</sup>。上記の 3 症例も生直後からの MCFG の予防投与が行われており、予防投与に伴った *C. albicans* の耐性獲得や *T. asahii* のブレイクスルー感染症が疑われた。深在性真菌症ガイドライン 2014 では *C. albicans* に対する経験的治療として FLCZ や MCFG が推奨されているが、両薬剤に対する耐性株を検出した今回の結果を踏まえると FLCZ, MCFG を選択した場合に治療に失敗する可能性がある。加えて、Trichosporon 属の検出を認めたことのある新生児施設はブレイクスルー感染のハイリスクと考えられ、L-AMB などへの変更を検討する必要があると考えられる。

真菌感染の治療では宿主の免疫機能を考慮することが重要である。超低出生体重児は免疫機能が未熟であり、カテーテルの長期留置を必要とする点で易感染宿主である。骨肉腫と急性リンパ性白血病の患者はいずれも抗がん化学療法中に発熱性好中球減少症を発症した時期に真菌感染を発症した。一般的に悪性腫瘍の中で抗がん化学療法中の感染症のハイリスク疾患は急性骨髄性白血病 (acute myelocytic leukemia; AML) とされている<sup>13)</sup>。当院でも AML に対する感染リスクの高さ

から早期にエンピリックセラピーを導入するため、結果として AML 以外の悪性腫瘍から真菌感染を認めたと考えられる。先天性心疾患の患者に関しては無脾症を併発している場合は易感染宿主である。小児のクッシング症候群では血中コルチゾール値が 30 μg/dL 以上で敗血症のリスクとされている<sup>14)</sup>。症例 1 の血中コルチゾール値は 33.6 μg/dL であり、感染のリスクが高かったと考えられる。

また、*C. laurentii* や *Rhodotorula* sp. といった真菌血症としては比較的稀な真菌の検出を認めた。*C. laurentii* を含む non-neoformans Cryptococcus は様々な環境で検出され、基本的には病原性は高くないが、認知度の増加や検出精度の増加に伴い感染報告数は近年上昇傾向にある。菌血症、髄膜炎、肺膿瘍などを起こすが、L-AMB が奏功するとされている<sup>15)</sup>。*Rhodotorula* sp. は担子網に属する酵母用真菌で、水回りの住環境や乳製品などの食材にみられ、ヒト皮膚・粘膜の常在菌である。免疫抑制患者のカテーテル感染の原因微生物として報告されることがある。キャンディン系に自然耐性を示し、アゾール系薬剤の抗菌活性は様々であるため治療の第一選択肢は L-AMB とされている<sup>16)</sup>。

最後に、今回の検討では、8 症例と少ないため今後も症例数を蓄積していく必要がある。また CPGF に関しても薬剤感受性を検討する必要がある。今回の報告はエビデンスの蓄積がまだ少ない小児領域における深在性真菌症の診断・治療の一助となると考える。今後も臨床的検討を継続することで、エビデンスに基づいた治療を心掛けるべきである。

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) 小栗豊子, 他: 血液・血管カテーテルからの真菌分離状況と抗真菌薬に対する感受性について. 日本感染症学会雑誌 80:656-664, 2006
- 2) Chapman B, et al: Changing epidemiology of

- candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother* 72 : 1103-1108, 2017
- 3) Noni M, et al : Changing Epidemiology of Invasive Candidiasis in Children during a 10-Year Period. *J Fungi (Basel)* 5 : 2019. pii:E19.doi:10.3390/jof5010019.
  - 4) Mori M, et al : Nationwide survey of treatment for pediatric patients with invasive fungal infections in Japan. *J Infect Chemother* 19 : 946-950, 2013
  - 5) 森 健 : 血行播種性カンジダ症と諸病変. *臨床と微生物* 28 : 37-42, 2001
  - 6) 山本舜悟, 他 : 深在性真菌感染症と  $\beta$ D グルカン. *EBM ジャーナル* 8 : 418-421, 2007
  - 7) Kaufman D, et al : Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in pre-term infants. *N Engl J Med* 345 : 1660-1666, 2001
  - 8) 森 雅亮 : 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 2014 小児領域改訂版, 協和企画, 東京, 2015
  - 9) 高岡俊介, 他 : 当院における過去7年間の血液由来 Candida 属の検出状況と薬剤感受性について. *広島臨床検査* 5 : 30-35, 2016
  - 10) 今村圭文 : 抗真菌薬 抗菌力. *臨床と微生物* 38 : 99-104, 2011
  - 11) 鳥羽聡史, 他 : 主な真菌症の治療 トリコスポロン. *臨床と微生物* 43 : 35-39, 2016
  - 12) 川澄紀代, 他 : 臨床におけるトリコスポロン属の分離状況に関する検討. *日本化学療法学会雑誌* 60 : 18-24, 2012
  - 13) Steinbach WJ : Pediatric Invasive Candidiasis: Epidemiology and Diagnosis in Children. *J Fungi (Basel)* 2 : 2016.pii:E5.doi:10.3390/jof2010005. Review.
  - 14) 日本小児内分科学会 : “クッシング病”. 小児慢性特定疾病情報センター. [https://www.shouman.jp/disease/details/05\\_18\\_033/](https://www.shouman.jp/disease/details/05_18_033/), (参照 2019/3/20).
  - 15) Khawcharoenporn T, et al : Non-neoformans cryptococcal infections : a systematic review. *Infection* 35 : 51-58, 2007
  - 16) 菊池 賢, 他 : まれな全身性真菌症. *Medical Mycology Journal* 54 : 11-18, 2013

### The examination of antifungal agents in pediatric fungemia in Kurume University Hospital

Mizuki IDE<sup>1)</sup>, Kenji GOTOH<sup>1)</sup>, Atsushi MIYAKE<sup>1)</sup>, Kiyohito OKUMIYA<sup>1)</sup>, Kazuaki TATARA<sup>1)</sup>  
Yosuke NAKASHIMA<sup>1)</sup>, Mariko TERAMACHI<sup>1)</sup>, Yuhei TANAKA<sup>1)</sup>, Yushiro YAMASHITA<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine*

The purpose of this study was to reveal the characteristics of fungemia in the pediatric ward of Kurume University Hospital. This study retrospectively investigated medical and microbiological records of eight cases of fungemia isolated between April 2014 and March 2016 at the Hospital. Fungi were detected in three cases of *Candida albicans*, two of *Trichosporon asahii*, and one case of each *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus laurentii*, and *Rhodotorula* sp.. All eight cases had underlying disease, with three cases having extremely low birth weight, two having congenital heart diseases, two with malignant diseases and one who had endocrine disease. All of the cases had central venous catheter, which was thought to be high risk of fungemia. This study found 5 yeasts that had high minimal inhibitory concentrations (MICs) to fluconazole or micafungin (MCFG). Therefore, monitoring antifungal agent sensitivity should be continued. Two cases of *T. asahii*, which had extremely low birth weight, used corticosteroid, and fungemia broke through during prophylactic administration of MCFG at birth. When considering this result, Liposomal Amphotericin B might be used for invasive fungal infection.

**Key words:** fungemia, anti-fungal agents, drug susceptibility, children

(受付 : 2019 年 2 月 7 日, 受理 : 2019 年 6 月 4 日)