聖路加国際病院における最近6年間のカンジダ血症についての検討

聖路加国際病院内科感染症科
風間逸郎　古川恵一

（平成14年10月31日受付）
（平成14年12月9日受理）

Key words：　candidemia, endophthalmitis, catheter infection, amphotericin B

要　旨

聖路加国際病院において1993年11月から1999年10月までの6年間に血液培養でカンジダが検出された71例のうち調査可能であった59例について，菌種，感染源，患者背景，危険因子，合併症，治療法と予後などについて検討した．カンジダ血症の菌種は，*Candida albicans*（52%）が最も多く，次いで*Candida tropicalis*（11%）が多くみられた．感染源としては，88%の症例は中心静脈カテーテル感染によるものと考えられた．危険因子としては，中心静脈カテーテルの5日以上の長期留置，基礎疾患として消化器癌，消化器手術後，広域または多剤抗菌薬の5日以上の使用，副腎皮質ステロイド剤使用などであった．合併症は約半数（47%）にみられ，眼内炎（19例，32%）が最も多く，5日以上カンジダ血症によると考えられる発熱が続いた例では56%にみられた．また敗血症性ショックが（12例，20%）にみられた．カンジダ血症に起因した死亡率は全体で46%であった．フルコナゾールのみで治療された34例では死亡率50%であった．アンホテリシンBで治療された20例では死亡率40%であり，アンホテリシンB治療群の方が死亡率はより低かった．しかし統計学的な有意差は認めなかった．カンジダ血症の早期発見のためには，上述の危険因子のある患者において発熱がみられた場合，血液培養，眼底検査が必要と考えられた．カテーテル感染の疑わしい例では血管内カテーテルの早期抜去と培養検査が必要である．カンジダ血症が判明した場合，眼底検査と共に全例治療を行う必要がある．特に重症例や*Candida albicans*以外のカンジダ血症ではアンホテリシンBの投与がより確実な治療法であると考えられた．

〔感染症誌　77：158～166，2003〕

序　文

カンジダ血症は一般に死亡率が34～57%と高く[1)～3)]，眼内炎，骨髄炎，敗血症性塞栓症，深部膿瘍などの合併症を起こすリスクも高い．信頼できる血清学的診断法はまだ確立されておらず[4)5)]，最も重要とされる血液培養でも播種性カンジダ症において陽性率は50%程度である[6)]．診断のためには塞栓による皮膚病変や眼底所見などの理学的所見も重要である．カンジダ血症の治療は，感染源として最も頻度の高い中心静脈カテーテルを抜去することと，抗真菌薬の全身的投与が必要である[3)7)8)]．

今回われわれは，聖路加国際病院において最近6年間にみられたカンジダ血症の症例について臨床的な状況を検討し，把握するとともに，早期診断のための方法や有効な治療法について考察した．

対象と方法

当院において1993年11月1日から1999年10月31日までの6年間に血液培養で*Candida*が陽性であった71症例のうち調査可能であった59症

別刷請求先：（〒980-8578）仙台市青葉区荒巻字青葉
東北大学医学系・薬学系研究科大学院臨床薬学分野　風間　逸郎

例について，同定された菌種，発熱の状況，血液検査所見，感染源，危険因子，合併症，死亡率などを検討した．

成　績

1．カンジダの菌種

カンジダ血症の菌種は当院では他施設での報告と同様[9]，*Candida albicans* が最多で，52% であった．以下 *C. tropicalis* 11%，*C. parapsilosis* 7% であった（Fig. 1）．

2．発熱

血液培養を採取した日には 98% の症例で 37℃ 以上の発熱があり，83% で 38℃ 以上の発熱があった．血液培養を採取するまでの発熱持続期間は平均 5.9 日で，5 日以上発熱が持続した例は全体の 43% であった（Fig. 2）．

3．血液検査所見

（1）白血球数

血液培養を採取した時期の末梢血白血球数は，範囲は 600〜48,100/μl であり，10,000 以上/μl の白血球増多は 53% の例でみられ，47% の症例では 10,000 以下/μl であった．34% の症例では 5,000〜10,000 未満/μl であった（Fig. 3）．

（2）CRP 値

同様に末梢血 CRP 値について範囲は 0.4〜28.7 mg/dl であり，mean は 11.0±6.85mg/dl で，58%の症例で 10mg/dl 以下であった（Fig. 3）．

4．感染源

カンジダ血症の感染源は，59 例中 52 例（88%）で中心静脈カテーテル感染由来と考えられた．そのうち皮下埋め込み型ポートカテーテル感染例は 12 例（20%）であった．つぎに尿路感染症由来が 6 例(11%)であった．52 例のうち中心静脈カテーテル培養に提出した症例は 39 例で，そのうちカテーテル培養陽性例は 21 例（54%）であった．ただし，カテーテル培養陰性例とカテーテル培養検査を施行しなかった例でも，血管内カテーテルの他に感染源を認めず，カテーテル抜去後，比較的速やかに解熱がみられた場合，カテーテル感染によるものとみなした（Fig. 4）．

中心静脈カテーテル感染の症例について，中心

Fig. 1　*Candida species.* isolated from blood cultures at St. Luke 's International Hospital.（1993〜1999）

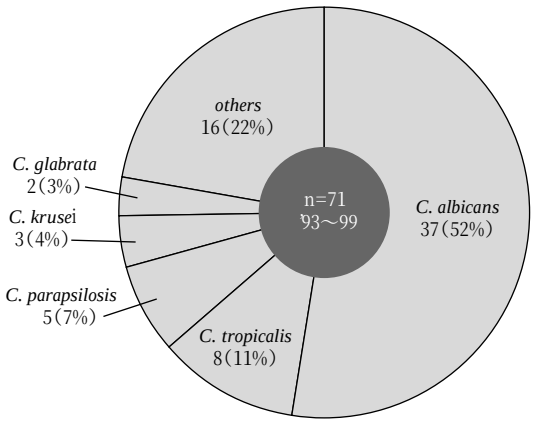


Fig. 2　Duration of fever（>37℃）before blood cultures and the ratio of patients with candida endophthalmitis.

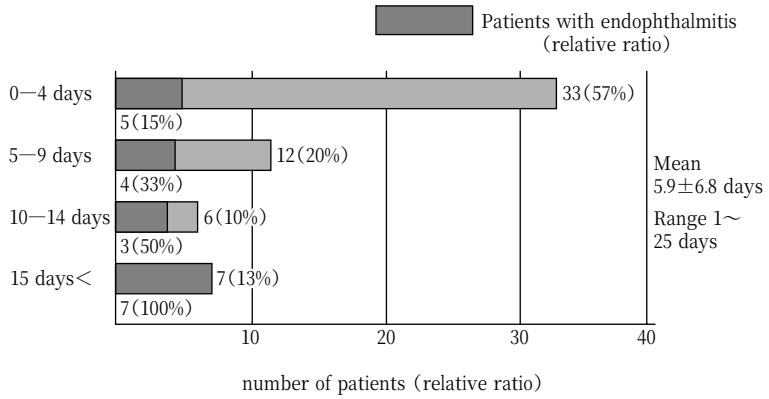


Fig. 3　Blood Test Results of the patients
① WBC counts of peripheral blood. ② C-reactive protein（CRP）value.

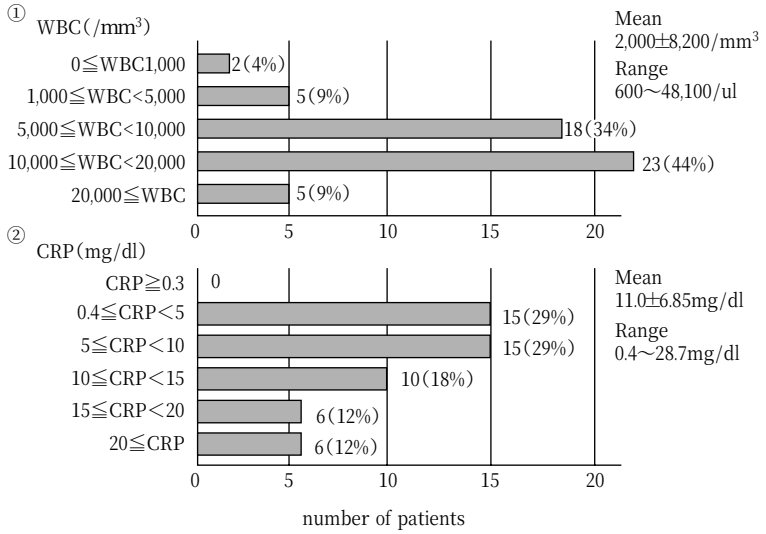
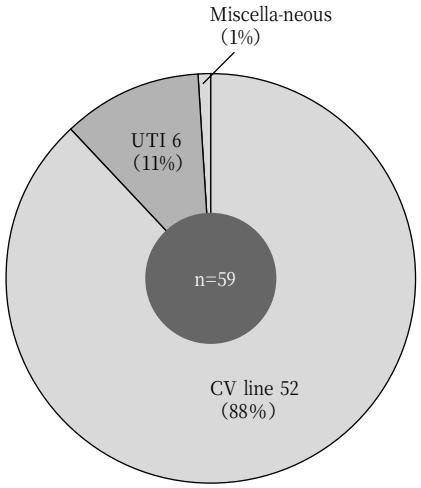


Fig. 4　Original sites of Candida infections
UTI：Urinary tract infections CV line：Central venous Catheter related Infections.



静脈カテーテルの留置されていた期間についてFig. 5 に示す．中心静脈カテーテルは 96% の症例で 5 日間以上留置されていた（Fig. 5）．

5．患者の背景，基礎疾患

カンジダ血症の患者の基礎疾患は消化器癌 25 例（42%），消化器手術後 20 例（34%），長期ステロイド使用例 11 例（19%）が比較的多くみられた（Fig. 6）．

51 例 86% の症例では抗生剤が使用され，とくに広域または多剤抗生剤は 64% の症例で使用されていた（Fig. 7）．また，抗生剤の使用期間は 73%の症例では 5 日以上，50% の症例では 10 日以上，であった（Fig. 8）．

6．カンジダ血症の合併症

59 例中 28 例（47%）の症例でカンジダ血症による合併症がみられた．合併症のうちわけは，眼内炎が 19 例（32%）と最多で，敗血症性ショックが 12 例（20%）と続き，その他に脳塞栓，肺塞栓，DIC などがみられた（Fig. 9）．

7．治療と予後

当院ではカンジダ血症による死亡者（直接的および間接的な死因となった例）は 27 例で死亡率 46% と高く，そのうち直接的に死因に関与した例は 7 例（全体の 12%）であった．

治療がなされた 54 例について，フルコナゾールのみで治療された 34 例では死亡率は 50% であった．アンホテリシン B で治療された 20 例のうち 15 例はフルコナゾールから途中で変更されたものであったが，死亡率は 40% であり，アンホテリシン B 治療群の方が死亡率はより低い数値となった．しかし統計学的な有意差は認められな

Fig. 5 Duration of central venous catheter placement.

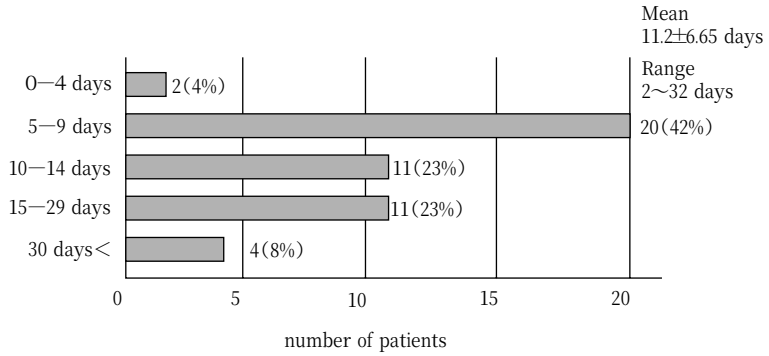
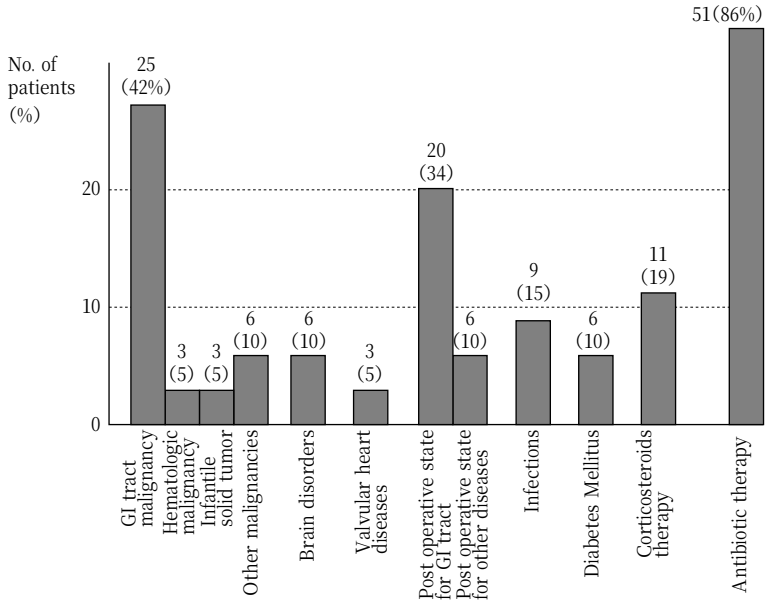


Fig. 6 Backgrounds of the patients with Candidemia.



かった（Fig. 10）.

菌種別では，*C. albicans* と *C. tropicalis* とで死亡率に有意差はみられなかった.

8．眼内炎

カンジダ眼内炎の有無をみるために，眼科へコンサルテーションした例は全体では 61% であったが 97 年以降では 83% となっていて最近では眼科へコンサルテーションする例が増えている．眼科にコンサルテーションされた症例のうち眼内炎が発見された症例は 36 例中 19 例で 53% であった．また，カンジダ血症全症例のうち，眼内炎を合併した症例は 32% で文献的なデータとほぼ同じであったが[10]，もしカンジダ血症の全例で眼底を調べていればさらに高率の可能性があると考えられる.

眼内炎の診断をうけるまでに 5 日以上の発熱を伴った症例は 74% であった．一方，5 日以上の発熱を伴ったカンジダ血症 25 症例の中で眼内炎を合併した症例は 14 例 56% であり，10 日以上の発熱のあった 13 例中 10 例 78%, 15 日以上の発熱のあった 7 例中 7 例 100%, であり, 眼内炎は高頻度にみられた（Fig. 2, 11）.

Fig. 7 Antibiotics used before Candidemia.

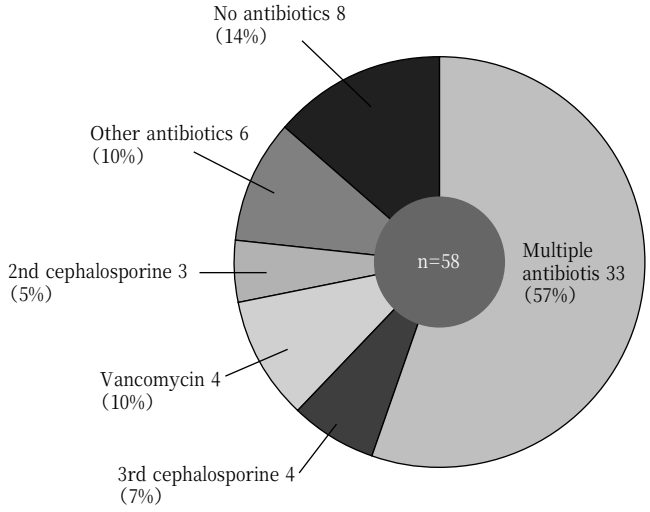
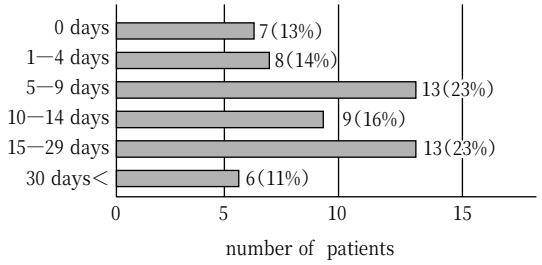


Fig. 8 Duration of Antibiotics therapy before Candidemia.



以上のことから，発熱期間が 5 日以上で長くなるほど，すなわちカンジダ血症が 5 日以上長く続くほど，眼内炎を合併するリスクは 50% を越えて，より高くなると考えられた．

眼科へのコンサルテーションで発見された 19 例中，当院眼科でフォローアップされた 12 例について予後を調査したところ，11 例 92% が治癒しており，50% はフルコナゾール投与のみで治癒していた（Fig. 12）．

9．合併症がみられた例の予後

死亡率は敗血症性ショック合併例においては 11 例中死亡者 8 例で，73% と高い死亡率を認めた．合併症があっても敗血症性ショックがない例では，合併症のない例と比して死亡率は 46% で同様であった．

考　察

一般にカンジダ血症の危険因子として，血液悪性腫瘍，臓器移植後，好中球減少，副腎皮質ステロイド使用，悪性腫瘍に対する化学療法後，広域抗生剤使用，中心静脈カテーテル長期留置，透析患者，消化器手術後，などが挙げられる[2)3)]．

当院のカンジダ血症の症例の基礎疾患や背景について検討した結果，88% の症例で中心静脈カテーテルが挿入され，特に 5 日以上の長期留置例が多くみられた．また基礎疾患として消化器癌，消化器手術後，広域または多剤抗生剤の 5 日以上の長期使用例，副腎皮質ステロイド使用例がカンジダ血症の危険因子として挙げられた．

これらの基礎疾患や背景のもとでは免疫抑制状態がもたらされ，また広域抗生剤の投与下では常在細菌叢が抑えられるために，皮膚，口腔内，消化管などで常在菌であるカンジダが増殖する．そして中心静脈カテーテル挿入部の皮膚で増殖したカンジダが，カテーテルに沿って増殖してカテーテル先端部に感染を起こし，カンジダ血症を起こしうる．また，消化管手術後や，消化管悪性腫瘍や，抗癌剤投与下や，免疫不全の状態では，消化管の粘膜防御機構が障害されている．その上に特に，広域抗生物質投与下では，腸管内に異常増殖したカンジダが腸管血流を介して血流中に侵入す

Fig. 9　Complications of candidemia.

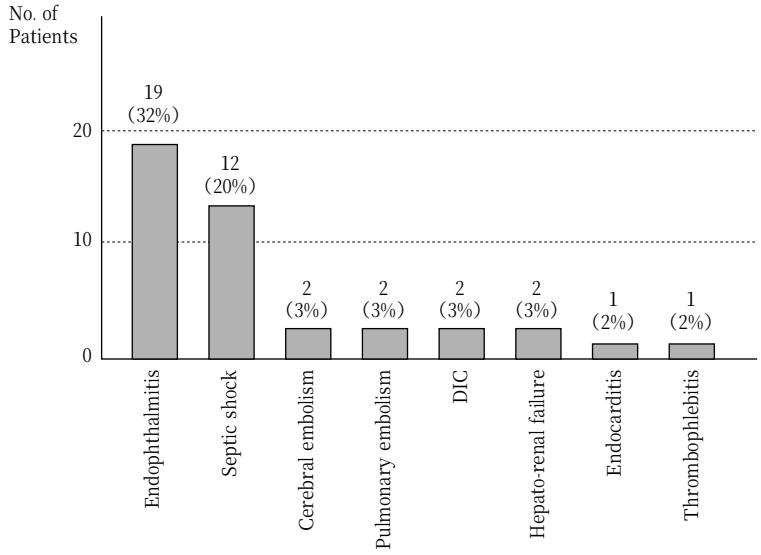
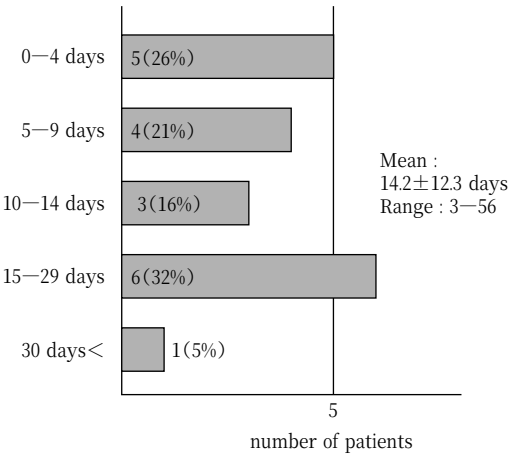


Fig. 10　The mortality rate of Candidemia treated with fluconazole or amphotericin B.

Species Of candidemia / Antifungal therapy	*All Candida sp.*	*Candida albicans*	*Candida tropicalis*
Treated with fluconazole	17/34 (50%)	10/16 (63%)	1/2 (50%)
Treated with amphotericin B	8/20 (40%)	6/11 (55%)	1/3 (33%)

Fig. 11　Duration of fever until the diagnosis of Candida Endophthalmitis.



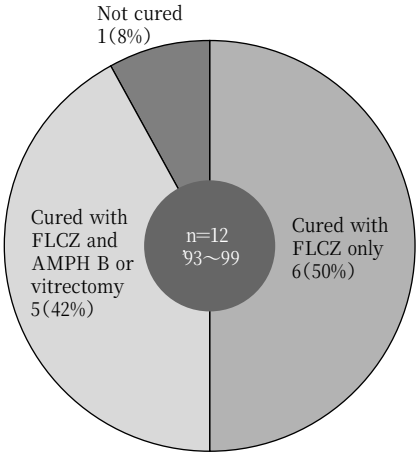
る可能性がある[11]．そして血流中のカンジダが血管内カテーテルに付着してそこに感染する機序も推定される．

当院のカンジダ血症では 47% に合併症がみられた．カンジダ血症による死亡率は文献的には 34〜57% であるが[1)〜3)]，当院の症例でも 46% と高い死亡率を認めた．敗血症性ショック合併例は全体の 20% にみられ，死亡率は 73% と非常に高かった．Fraser や Nucci M らの報告によると[1)〜3)] カンジダ血症で死亡率が高い要因として，高齢，低い performance states，低血圧など患者の全身状態が悪いこと，重症の基礎疾患があること，*C. glabrata*，*C. krusei* などフルコナゾール耐性菌が増えていることなどが考えられている．また，カンジダ血症が 24 時間以上続くと死亡率が高くなるとの報告がある[2)]．

当院では発熱出現より血液培養を採取するまでに 24 時間以上経過している例が半数以上を占め，血液培養が陽性になった時点ではすでにカンジダが全身に播種していて，治療の遅れが死亡率が高かった主要な原因の一つと考えられた．

眼内炎は失明の原因となるほか，全身性カンジ

Fig. 12　Clinical course of Candida Endophthalmitis.



FLCZ : Fluconazole
AMPH B : Amphotericin B

ダ播種の指標となる重要な合併症である．網脈絡膜に綿球様の病変を起こし，進行すると硝子体内へ侵入する．眼底検査が最も有用な診断法とされている[11]．1970 年代よりカンジダ血症に眼内炎を合併する例の報告が相次ぎ[12][13]，Brook らによると[13]カンジダ血症の 28% で眼内炎の合併がみられた．諸家の報告をまとめると，カンジダ血症の眼内炎合併率は 26～45% である．当院でも眼内炎の合併は少なくとも 32% にみられた．またカンジダ血症によると考えられる発熱が 5 日以上続いた例ではカンジダ眼内炎の合併は 56% にみられ，発熱期間が長い例ほど，合併率はより高率であったことが注目される．

治療はアンホテリシン B の全身投与またはアンホテリシン B と 5-FC の併用全身投与が有効といわれているが[14]，草野らの報告をはじめ[15]，フルコナゾールの全身投与が，フルコナゾール感受性の *Candida* の場合は有効であった，との報告が多い[12][16]．当院でも眼科でフォローアップされたうちの 92% は治癒したが，そのうちの 50% はフルコナゾールの投与のみで治癒した．

カンジダ血症に対しては早期の確実な診断が必要である．現在は血液培養が最も確実な方法であるといわれているが，全身播種した例の 50% でのみ陽性となるに過ぎないうえ[6]，培養同定の検査結果の判明までには 1～4 日必要である．そこで抗原，抗体を使用した各種の血清学的診断法が開発されているが，現状では感度，特異度の点で問題があり，まだ十分には有用とはいえない[4][5]．先に延べたような危険因子のある人において発熱がみられた場合，血液培養を繰り返すことの他に，眼底検査を繰り返すことが重要と考えられた[10]．また中心静脈カテーテル抜去は死亡率を有意に減少させるとの報告もあり[17]，診断的治療の意味でも，カテーテル感染が疑わしい例ではカテーテル早期抜去とカテーテル培養および血液培養は必須であると考えられる．

1995 年に IDSA による最も新しいカンジダ血症治療のガイドラインが示された[18]．一般に重症で好中球減少者の場合はアンホテリシン B を，それ以外の場合にはフルコナゾールを第一選択にする場合が多い[8][19]．当院ではアンホテリシン B 治療群の方がフルコナゾール治療群に比べ，死亡率がより低い結果が得られた．ただし，統計学上の有意差はみられなかった．大部分がフルコナゾールに比較的感受性の良い *C. albicans* によるカンジダ血症で，比較的軽症～中等症であれば，フルコナゾールの投与でよいと考えられる．しかし一方，最近では，フルコナゾール耐性の *non-albicans Candida* sp.が徐々に増加してきている．そこで特にカンジダ血症の重症例や *albicans* 以外の *Candida* 感染では，アンホテリシン B を腎障害，低カ

リウム血症などの副作用に注意しながら，第１選択薬にすべきと考えられた．今後更なる検討を要する．

本論文の要旨は第 75 回日本感染症学会総会で発表した．

文　献

1）Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP：Hospital-acquired Candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1988；148：2642.
2）Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff S, Dunagan WC：Candidemia in a tertiary care hospital：Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992；15：414.
3）Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomao R, Branchini ML, *et al*.：Risk factors for death in patients with candidemia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998；19：846.
4）Jones JM：Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. Clin Microbiol Rev 1990；3：32.
5）Reiss E, Morrison CJ：Nonculture methods for diagnosis of disseminated candidiasis. Clin Microbiol Rev 1993；6：311.
6）Hocky LJ, Fujita NK, Gibson TR, Rotrosen D, Montgomerie JZ, Edwards JE Jr：Detection of fungemia obscured by concomitant bacteremia：In vitro and in vivo Studies. J clinical Microbiology 1982；16：1080—5.
7）Rex JH：Editional response：Catheters and candidemia. Clini Infect Dis 1996；22：467—70.
8）Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, *et al*.：A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 1994；331：1325.
9）森　健：付録　真菌血症．舟田　久編，敗血症の新しい展開，医薬ジャーナル社，大阪，1998；p. 226—30.
10）Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G：Should all patients with Candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis?. Eye 2000；14（Pt 1）：30.
11）Gerald L. Mandell, John E. Edwards JR：Principle and Practice of Infectious Disease. Fifth edition. Chapter 247 Candida species 2656—74.
12）Christmas NJ, Smiddy WE：Vitrectomy and systemic fluconazole for treatment of endogenous fungal endophthalmitis. Ophthalmic Surg Lasers 1996；27：1012—8.
13）Brooks RG：Prospective study of Candida endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. Arch Intern Med 1989；149：2226—8.
14）Moyer DV, Edwards JE Jr：Candeda endophthaomitis and central nervous system infection. In：Bodey GP, ed. Candidiasis：Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. 2nd ed. New York：Raven；1993：331—5.
15）草野良明，大越貴志子，佐久間敦之，山口達夫：真菌性眼内炎の起因菌におけるフルコナゾール耐性 Candida 属の増加．臨床眼科　2000；54：836—40.
16）Luttrull JK, Wan WL, Kubak BM, Smith MD, Oster HA：Treatment of ocular fungi infections with oral fluconazole. Am J Ophthalmol 1995；119：477—81.
17）Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, *et al*.：Intravascular catheter exchanges and the duration of candidemia. Clin Infect Dis 1995；21：994.
18）Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, *et al*.：Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000；30：662.
19）Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, *et al*.：Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997；16：337.

平成15年３月20日

A Study for Candidemia during the Six Year Period from 1993 to 1999 in St. Luke 's International Hospital

Itsuro KAZAMA & Keiichi FURUKAWA
Division of infectious diseases, Department of internal medicine, St. Luke 's international Hospital

There were 71 patients with candidemia in our hospital from November 1, 1993 to October 31, 1999. We investigated the 59 patients from isolated species, route of infection, underlying disorders, risk factors, complications, treatment and prognosis.*Candida albicans* was the most commonly isolated species（52%）, followed by *Candida tropicalis*（11%）. Eighty eight percent of the patients developed candidemia from central venous catheter related infections. The risk factors to candidemia included keeping the catheter in place for more than 5 days, gastrointestinal tract malignancies, post-operative state of gastrointestinal tract surgery, administration of broad-spectrum or combination antibiotics for more than 5 days, and under corticosteroid therapy. About half of the patients（47%）had complications, including endophthalmitis（19 patients, 32%）, septic shock（12 patients, 20 %）. Mortality rate associated with candidemia was 46%. Mortality rate was lower in 20 patients who were treated with amphotericin B（40%）than in 34 patients treated with only fluconazole（50%）, but it was not statistically significant. In order to make an early diagnosis of candidemia, taking blood cultures and ophthalmologic examinations are essential, especially for patients who have those risk factors to candidemia mentioned above. If the patient was suspected of having catheter related infection, the catheter should be removed quickly and the catheter tip should be cultured. Once candidemia is found, ophthalmologic examination and systemic antifungal therapy are needed. Antifungal therapy with Amphotericin B should be used for patients with severe candidemia or with candidemia of *non-albicans Candida species.*