

単施設でのカンジダ属分離状況と カンジダ血症について

下中秋子[†] 森井大一^{*} 田寺加代子 下花純一
道中智映 辰島純二 谷山清己^{**}

IRYO Vol. 65 No. 3 (167-171) 2011

要 旨

カンジダ属による深在性真菌症は、易感染者における日和見感染症として重要である。真菌血症の中で大部分を占めるカンジダ血症についてのサーベイランスは、数多く行われてきており *Candida albicans* が主要な起炎菌とされてきたが、近年 *Non-albicans Candida*, とくに *Candida glabrata* による血流感染の増加が明らかとなった。より効果的な治療に繋がることを目的として、2002年から2008年の7年間に、臨床検体より分離されたカンジダ属について調査を行った結果、*C. glabrata* が高頻度に見出されたので、文献的考察を加えて報告する。

カンジダ血症については、7年間に30症例が認められ、*C. glabrata* の検出が41.9%と最も多く、*C. glabrata* の検出が最上位の報告はほかにみられない。また血液検体以外からのカンジダ属の分離状況については、*C. albicans* が52.7%と最も多く、次いで *C. glabrata* 40.7%であった。今回、集計した分離例のうち、無菌材料以外については大部分が定着と考えられるが、これらは増殖の条件が整えば、日和見的にカンジダ敗血症や播種性カンジダ症を発症させるので、分離頻度を知ることが重要であり、その特徴を理解した上での治療薬選択が必要である。

キーワード *Candida glabrata*, カンジダ血症, 定着, 真菌症

はじめに

カンジダ属による深在性真菌症は、易感染者における日和見感染症として重要である。また、真菌血症は適切な治療が行われない場合、難治かつ致命的であり不幸な転帰をとる疾患である。これらの中で大部分を占めるカンジダ血症についてのサーベイランスは、数多く行われてきており、90年代初めには

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) により population-based surveillance が行われ、*Candida albicans* が主要な起炎菌であり、次いで *Candida parapsilosis* の検出頻度が高いとされた¹⁾。その後のサーベイランスでは *Non-albicans Candida*, とくに *Candida glabrata* による血流感染の増加が明らかとなった²⁾。また、*C. glabrata* と *Candida krusei* はともにアゾール系抗真菌薬に耐性

国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 臨床検査科 *同救命救急センター **同臨床研究部 †臨床検査技師

別刷請求先：下中秋子 国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 臨床検査科

〒737-0023 広島県呉市青山町3-1

(平成22年5月6日受付、平成23年1月14日受理)

Single Center Distribution of *Candida* Species

Akiko Shimonaka, Daiichi Morii*, Kayoko Tadera, Junichi Shimohana, Toshie Michinaka, Junji Tatushima and Ki-yomi Taniyama**, Department of Clinical Laboratory, *Department of Intensive Care, **Institute for Clinical Research, NHO Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

Key Words: *Candida glabrata*, candidemia, colonization, fungus disease

表1 血液培養総数とカンジダ属分離数

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	合計
血液培養総数	707	644	673	1,020	1,690	2,306	2,681	9,721
カンジダ属分離数 (%)	3(0.42)	2(0.31)	5(0.72)	3(0.29)	5(0.30)	5(0.22)	7(0.26)	30(0.31)

と考えられており³⁾⁴⁾、カンジダ属の分離状況の変化は、経験的治療を考慮する上での抗真菌薬選択に影響を与える可能性がある。

より効果的な治療に繋がることを目的として、カンジダ属の調査を行った結果、*C. glabrata* が高頻度に見出されたので、文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

1. 対象

集計は2002年から2008年の7年間に呉医療センター・中国がんセンター微生物検査室に提出され、臨床検体より分離されたカンジダ属5菌種5,252株を対象とした。喀痰材料、膈分泌物は1+以上、尿検体は 10^4 CFU/ml以上、無菌材料についてはすべてを集計し、同一検体から複数種のカンジダが検出された場合もすべてを集計対象とした。また、同一患者から複数回培養依頼された場合、また1カ月以内の提出検体は1件とみなした。

2. 分離同定

検体からのカンジダ属分離同定方法はクロモアガーカンジダ/ポテトデキストロース分画培地（関東化学）を用いて行い、判定は48時間培養後に、添付色調表に従い、クロモアガーカンジダ培地上のコロニーの色調と形状の違いにより同定した。なお、同定困難な菌株については自動細菌検査装置バイテック120により再同定を行った。

3. 血液からのカンジダ属分離および解析法

血液培養については、全自動血液培養装置 BacT /ALERT 3D にて、FA（好気性）、FN（嫌気性）、PF（小児用）ボトルを使用して7日間培養を行い、菌の発育のみられたボトルについては上記の方法にて分離同定を行った。入院中の患者から血液培養にてカンジダ属が陽性になった場合をカンジダ血症と定義した。また、カンジダ血症の患者背景や予後については診療録からデータ収集をし、菌種別の死亡率は Kruskal-Wallis tests を用いて検定を行った。

結 果

1. カンジダ血症の状況

7年間に血液培養が9,721件実施され、31株のカンジダ属の分離があり、30症例のカンジダ血症が認められた（表1）。

分離株の内訳は *C. albicans* が9株（29.0%）、*C. glabrata* 13株（41.9%）、*C. parapsilosis* 5株（16.1%）、*C. tropicalis* 3株（9.7%）、菌種不明 *Candida* 属1株（3.2%）であり、*C. glabrata* の検出が最も多かった。1症例においては、2種類のカンジダ属（*C. glabrata* と *C. parapsilosis*）を同時に分離した。全体で *C. glabrata* が41.9%（13症例）、*C. albicans* が29%（9症例）、*C. parapsilosis* が16.1%（5症例）、*C. tropicalis* が9.7%（3症例）、菌種不明 *Candida* 属が3.2%（1症例）であった（表2）。

カンジダ血症の患者背景は、表3に示す通りである。14例では悪性腫瘍の合併を認め、そのうち7例は進行した悪性腫瘍と考えられた（表3）。調査可能であった2005年以降の20症例中、中心静脈カテーテル留置は13症例（65%）、抗生剤投与は14症例（70%）で、そのうち広域抗生剤の使用は4症例であった。

検出菌の履歴調査では30症例のうち、24症例に1カ月以内に他の部位（喀痰、尿、カテーテル先端、その他）から検体が提出され、16症例に同様のカンジダ属が認められた。内訳はカテーテル先端培養から5症例、喀痰から9症例、尿から5症例、その他の検体からは3症例であった（重複検出あり）。

カンジダ属陽性となった血液培養の採取から28日以内に30例中11例（36.7%）が死亡した。その後5人の患者が入院中に死亡し、院内死亡率は53.3%であった。菌種別院内死亡率は、高い順に *C. glabrata* 9/13（69.2%）、*C. albicans* 4/9（44.4%）、*C. parapsilosis* 2/5（40.0%）、*C. tropicalis* 1/3（33.3%）であった（表4）。

2. 血液検体以外での菌種別分離数

本集計期間中のカンジダ属分離総数は5,252株で

表2 血液より分離されたカンジダ属

菌種	分離数	分離率 (%)
<i>Candida albicans</i>	9	29.0
<i>Candida glabrata</i>	13 ^a	41.9
<i>Candida parapsilosis</i>	5 ^a	16.1
<i>Candida tropicalis</i>	3	9.7
<i>Candida spp.</i>	1	3.2
合計	31	

a: *C. glabrata* と *C. parapsilosis* を同時検出したものが一症例あった。

表3 カンジダ血症30症例の患者背景

性別	男性	18
	女性	12
年齢 (±SD)	68.7 (±22.3)	
入院理由	外科系悪性腫瘍	4
	その他の手術	3
	手術を行わなかった悪性腫瘍	10
	心臓血管疾患	3
	小児／新生児	3
	その他	7

表4 カンジダ血症による死亡率

	No. of <i>Candida</i> isolated	No of <i>Candida</i> related to death of patients (%)	
		death within 28days ^b	death in hospital ^c
<i>Candida albicans</i>	9	4 (44.4)	4 (44.4)
<i>Candida glabrata</i>	13 ^a	6 (46.2)	9 (69.2)
<i>Candida parapsilosis</i>	5 ^a	0	2 (40.0)
<i>Candida tropicalis</i>	3	1 (33.3)	1 (33.3)
<i>Candida spp</i>	1	0	0
Total	30 ^a	11 (36.7)	16 (53.3)

^aIn one case, *C. glabrata* and *C. parapsilosis* were isolated at the same time

^bP=0.203: (Kruskal-Wallis test)

^cP=0.234: (Kruskal-Wallis test)

あり、内訳は *C. albicans* が2,768株 (52.7%) で最も多く、次いで *C. glabrata* 2,138株 (40.7%), *C. tropicalis* 250株 (4.8%), *C. parapsilosis* 62株 (1.2%), *C. krusei* 28株 (0.5%), 菌種不明 *Candida* 属6株 (0.1%) であった。材料別では喀痰検体から *C. albicans* が1,792株 (54.1%), *C. glabrata* 1,342株 (40.5%), その他の *Candida* 属180株 (5.4%) であった。尿検体からの分離は *C. albicans* が262株 (38.8%), *C. glabrata* 349株 (51.7%), その他の *Candida* 属64株 (9.5%) であり、*C. glabrata* の分離が *C. albicans* より多かった (表5)。

考 察

カンジダ属は、本来ヒトの皮膚や粘膜、消化管に常在する真菌であり、宿主の免疫能が低下した際に日和見的に感染症を起こすとされている。

カンジダ血症の起炎菌種として海外におけるサー

ベイランスでは、*C. albicans* 45-58%, *C. glabrata* は12-24%であり、*Non-albicans Candida* とくに *C. glabrata* の分離が増加していることも指摘されているが、*C. glabrata* は3から2番目に多い菌種として報告されている¹⁾⁵⁾⁻⁸⁾。本邦の報告では *C. albicans* の減少と *C. parapsilosis*, *C. glabrata* などの *Non-albicans Candida* 属の増加が報告されている⁹⁾。

当センターにおけるカンジダ血症では、*C. glabrata* の検出が最も多く、次いで *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* の順であった。*C. glabrata* が最上位の報告はほかにみられない。なお集計期間内に *C. glabrata* の分離頻度上昇に繋がるような、カンジダ血症のアウトブレイクはなかった。患者背景については、悪性腫瘍が多く認められ、13症例 (65%) に中心静脈カテーテルが留置されており、手術や免疫状態の低下により血中に播種した可能性が考えられた。

また抗生剤は14症例 (70%) で投与されていたが、

表5 材料別カンジダ属分離数(2002-2008)

菌種	分離数 (%)				
	痰	尿	血液	その他	合計
<i>Candida albicans</i>	1,792 (54.1)	262 (38.8)	9 (29.0)	705 (57.3)	2,768 (52.7)
<i>Candida glabrata</i>	1,342 (40.5)	349 (51.7)	13 (41.9)	433 (35.2)	2,138 (40.7)
<i>Candida tropicalis</i>	147 (4.4)	54 (8.0)	4 (12.9)	44 (3.6)	250 (4.8)
<i>Candida parapsilosis</i>	20 (0.6)	7 (1.0)	4 (12.9)	31 (2.5)	62 (1.2)
<i>Candida krusei</i>	13 (0.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	13 (1.1)	28 (0.5)
<i>Candida spp.</i>	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (3.2)	4 (0.33)	6 (0.1)
合計	3,314	675	31	1,230	5,252

そのうち広域抗生剤の使用は4症例のみであり、広域抗生剤との関連は不明であった。

カンジダ血症をおこした30症例のうち、24症例に1カ月以内に他の部位から検体が提出され、16症例に同様のカンジダ属が認められており、感染経路についての同定は困難であるものの、これらの関与が推定された。

カンジダ血症による院内死亡率は53.3%であった。菌種別院内死亡率は高い順に *C. glabrata* 9/13 (69.2%), *C. albicans* 4/9 (44.4%), *C. parapsilosis* 2/5 (40.0%), *C. tropicalis* 1/3 (33.3%) と高率であり、カンジダ血症が高い死亡率と関連することが確認された。

本邦における全臨床材料からのカンジダ属の分離状況については、種々の報告があるが *C. albicans* は54.5-64%, *C. glabrata* は19-23%の報告であり¹⁰⁾⁻¹²⁾、当センターにおける *C. glabrata* の40.7%は多い分離数である。とくに尿検体においては、*C. glabrata* の分離が *C. albicans* のそれを上回っている報告はみられない。

今回集計した分離例のうち、無菌材料以外については大部分が定着と考えられるが、これらは増殖の条件が整えば、日和見的にカンジダ敗血症や播種性カンジダ症を発症させるので、分離頻度を知ることが重要である。欧米ではカンジダ血症に至る前に全身の監視培養（便、尿、喀痰など）を行い、カンジダ属の定着程度を指標として治療を開始することにより、カンジダ血症を減少させたとする報告¹³⁾や、血液培養結果を待つことによる治療の遅れが予後の悪化を招くという報告¹⁴⁾、また喀痰中にカンジダ属を認めると予後が悪いという知見も得られている¹⁵⁾。本邦では2007年に出版された「深在性真菌症の診断・

治療ガイドライン」において、外科、救急・集中治療、産婦人科領域では、ハイリスク患者で抗菌薬投与後も発熱や炎症所見が持続する場合は、複数箇所のカンジダ定着を認める、または β -Dグルカン陽性であれば経験的治療を行うとされている¹⁶⁾。当センターでの *C. glabrata* の分離が多いという特徴を理解した上での治療薬選択が必要である。

それとともに適切な治療を行うために、2009年1月より無菌的材料から検出したカンジダ属については、抗真菌薬の感受性試験を導入した。

結 語

カンジダ属分離状況とカンジダ血症について調査した結果、当センターでは *C. glabrata* が高頻度で分離されており、今後もこの動向を注意深く確認していくことが重要である。

[文献]

- 1) Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. Clin Infect Dis 1999; 29: 1164-70.
- 2) Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: Trends in species distribution and antifungal susceptibility. J Clin Microbiol 2002; 40: 3551-7.
- 3) Drago M, Scaltrito MM, Morace G et al. In vitro activity of voriconazole and other antifungal agents against clinical isolates of *Candida glabrata*

- and *Candida krusei*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002 ; 23 : 619-24.
- 4) Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr et al. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis 2006 ; 42 : 244-51.
 - 5) Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS) : variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units. Clin Infect Dis 1999 ; 29 : 253-8.
 - 6) Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. J Clin Microbiol 2004 ; 42 : 1519-27.
 - 7) Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB et al. Epidemiology of candidemia : 3-year result from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. J Clin Microbiol 2002 ; 40 : 1298-302.
 - 8) Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN et al. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin Microbiol 2002 ; 40 : 852-6.
 - 9) 小栗豊子. カンジダ症の疫学. 臨と微生物 2001 ; 28 : 155-60.
 - 10) 山口英世, 内田勝久, 奥住捷子ほか. Japan Anti-fungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査(1) : 2001~2002 年度報告. 日臨微生物誌 2004 ; 14 : 183-93.
 - 11) 山口英世, 内田勝久, 西山彌生ほか. Japan Anti-fungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査研究(2). 2003 年度報告. 日臨微生物誌 2006 ; 16 : 13-22.
 - 12) 内田幹, 深沢裕美, 遠藤武ほか. 各種検査材料からのカンジダ属分離状況と抗真菌薬感受性について. 日臨微生物誌 2006 ; 16 : 74-80.
 - 13) Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med 2004 ; 32 : 2552-3.
 - 14) Garey KW, Rege M, Pai MP et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia : a multi-institutional study. Clin Infect Dis 2006 ; 43 : 25-31.
 - 15) Delisle MS, Williamson DR, Perreault MM et al. The Clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. J Crit Care. 2008 ; 23 : 11-7.
 - 16) 深在性真菌症の診断・治療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. 東京 : 医歯薬出版 ; 2007 : p16-9, 22-3.