

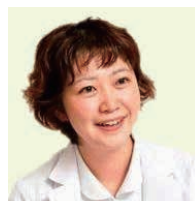
網膜・硝子体炎を合併した *Candida albicans* による 中心静脈カテーテル関連血流感染症の 1 例

筆者ご紹介

静岡がんセンター

感染症内科 倉井 華子 先生

感染症内科 雨宮 哲郎 先生



倉井 華子 先生



雨宮 哲郎 先生

患者：70 歳男性 主訴：発熱、悪寒戦慄

現病歴

胃がんの治療のために入院加療中。約 1 ヶ月前に右鎖骨下静脈に中心静脈カテーテルを留置し、中心静脈栄養を行っていた。39℃の発熱と悪寒戦慄を認め血液培養を 2 セット採取。2 日後、血液培養より酵母様真菌が陽性となり、感染症内科紹介。

既往歴

胃がんに対し免疫チェックポイント阻害薬で加療中
免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症でステロイド加療中
糖尿病 高血圧

身体所見

バイタルサイン：体温 38.8℃、血圧 106/52 mmHg、脈拍 71 回 / 分、呼吸数 18 回 / 分、SpO₂ 98% (室内気)

身体所見：頭頸部：結膜点状出血なし、中心静脈カテーテル刺入部の発赤なし

胸部：心雑音なし、呼吸音清明

腹部：平坦、軟、圧痛なし

四肢：浮腫なし

血液培養 (Gram 染色所見)

2/2 セットより酵母様真菌 (写真 1, 2) が検出

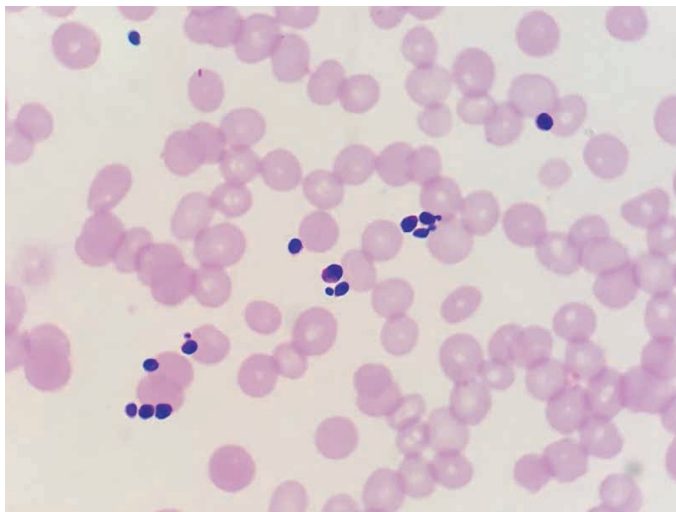


写真 1

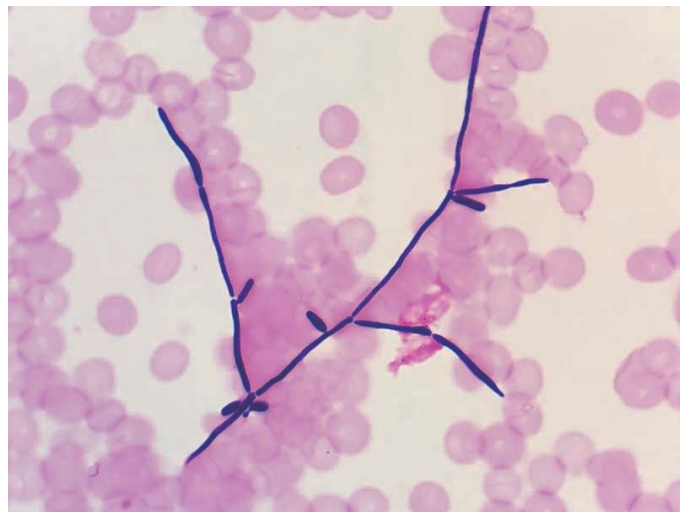


写真 2

培養結果

提出日	検体	結果
X-2	末梢血、カテーテル血	<i>Candida albicans</i> ※カテーテル血: 約12時間で陽性、 末梢血: 約31時間で陽性
X	中心静脈カテーテル先端	<i>Candida albicans</i>
X+2	末梢血	陰性

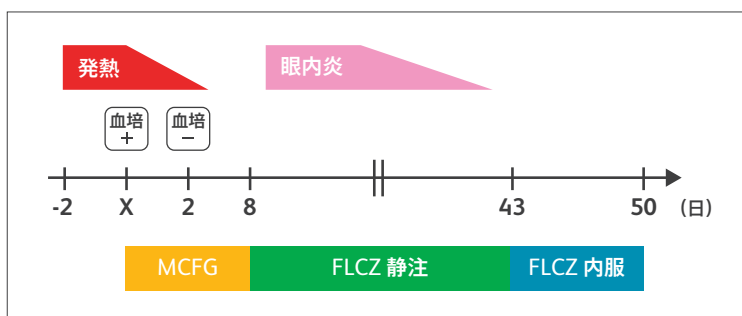
感受性結果 (判定基準は文献 1 に準拠)

抗真菌薬	<i>Candida albicans</i>	
	MIC	S/I/R
ミカファンギン	≤0.03	S
フルコナゾール	0.25	S

MIC: Minimum inhibitory concentration
Defined as "susceptible" (S) "intermediate" (I), or "resistant" (R)

治療経過 (以下に経過図を示す)

カンジダによる中心静脈カテーテル関連血流感染症を考えた。中心静脈カテーテルを抜去し、カテーテル先端の培養を提出。ミカファンギン (Micafungin : MCFG) 100 mg/day 静注を開始した。翌日、カテーテル先端培養からも酵母様真菌が検出された。治療開始 2 日後に血液培養 2 セットを再検し、陰性。治療開始 3 日後に解熱、眼科診で眼内炎は認めなかった。酵母様真菌は *Candida albicans* (*C. albicans*) と判明し、感受性結果が良好であったため、治療開始 8 日後に MCFG をフルコナゾール (Fluconazole: FLCZ) 400 mg/day (最初の 2 日間は 800 mg/day) 静注へ変更。治療開始 10 日後に飛蚊症を認めたため翌日眼科再診したところ、網膜炎と軽度硝子体混濁が出現しており、カンジダ眼内炎の診断。協議の末、硝子体炎は軽度であったため手術や抗真菌薬硝子体内投与は行わず、FLCZ 静注で保存的加療を継続する方針となった。その後は約 1 週間で飛蚊症が改善し、眼科診で網膜炎・硝子体炎も改善傾向となった。治療開始から約 5 週で FLCZ を内服に変更し退院、FLCZ を静注から合計 6 週間継続して治療終了。その後眼内炎の再燃を認めなかったため、終診。



経過図

考察

1. 血液培養の意義

本例では血液培養を（2セット）提出することの重要性を強調したい。まず血液培養を提出する意義について述べる。喀痰培養、尿培養などで複数菌種が検出された場合、検出された菌の全てが原因菌であるとは限らないため判断が難しい場面がある。そのような状況において、血液培養が陽性になればコンタミネーションでない限り検出菌 = 原因菌と考えられるため、血液培養は「原因菌の特定」において重要な役割がある。一方、発熱患者で臓器に特異的な症状を呈しにくい感染症（尿路感染、血流感染など）の場合は血液培養で陽性となった菌が診断の手がかりになることがあるため、「感染源を推定する」上でも重要な役割を担う。黄色ブドウ球菌やカンジダのように、血液培養から検出された場合は菌血症として特有の診療バンドルが定められている菌もある^{2) 3)}。このように、血液培養は感染症の「治療方針を決定する」ためのツールでもある。

本例は血液培養よりカンジダを疑う酵母様真菌が検出されたことを契機にカテーテル関連血流感染症（catheter related blood stream infection : CRBSI）を診断した症例である。血液培養でカンジダが検出された場合は1セットのみ陽性の場合でも殆どが有意な菌血症であり、原則コンタミネーションとは考えない⁴⁾。また、中心静脈カテーテルが留置されている患者のカンジダ血症では、中心静脈カテーテルが感染のエントリーであることが多い。CRBSIについて以下で述べる。

2. CRBSI の診断

中心静脈カテーテルを留置中の患者の発熱では、CRBSI の鑑別が常に必要となる。CRBSI の臨床所見としてカテーテル刺入部の発赤や腫脹、圧痛は特異的だが、実はこれらの所見は多くのケースでは認めない⁵⁾。よって、これらの所見がないからといってCRBSI を否定することはできない。では、CRBSI はどのように診断するのか。診断基準を表1に示す。

表1 CRBSIの診断基準（文献6より引用）

- | |
|--|
| ①末梢血の培養と抜去したカテーテルの先端培養において同一菌が検出される。 |
| ②カテーテル血の培養が末梢血の培養よりも2時間以上早く陽性化する。 |
| ③2つのカテーテルルーメンから定量培養しコロニー数に3倍以上の差がある。 |
| ④カテーテル血と末梢血の定量培養の結果、カテーテル血のコロニー数が3倍以上多い。 |
| ①～④のいずれかが陽性でCRBSIと診断される |

※血液培養の定量培養は国内の多くの施設で行っていないため、③と④は現実的に用いられないことが多い。

このように、CRBSI を診断するためには必ず血液培養を提出しなければならない。血液培養は好気ボトルと嫌気ボトルを1セットとし、カテーテル血と末梢血を1セットずつ合計2セット提出する。カテーテルの抜去は診断においても治療においても重要であり、CRBSI の鑑別を要する場合は抜去したカテーテルの先端を必ず培養に提出する。本例は診断基準①と②をいずれも満たし、CRBSI の診断となる。次にカンジダ血症のマネジメントについて述べる。

3. カンジダ血症のマネジメント

カンジダは喀痰や尿より検出された場合は定着しているだけで治療対象にならないケースが殆どだが、血液培養から検出された場合はカンジダ血症としての治療が必要となる。カンジダ血症のマネジメントは表2に示すバンドルが基本となる。

表2 カンジダ血症のバンドル（文献3より引用）

実施時期	バンドルの項目
治療開始時	1. カンジダ血症を診断後24時間以内に中心静脈カテーテルを抜去
	2. 適切な抗真菌薬の初期選択
	3. 適切な抗真菌薬の投与量
治療開始後	4. 眼科的精査
	5. 血液培養陰性化確認
	6. 治療開始後3-5日目における臨床効果を評価し、抗真菌薬変更を検討
	7. 適切な第二選択薬の選択
	8. 血液培養陰性化かつ臨床症状改善から最低2週間治療（臓器カンジダ症の合併ではより長期）
	9. 経口薬へのstep-down

本例は中心静脈カテーテルが留置されていたため、抜去した。抗真菌薬の初期選択のためには、検出されたカンジダの菌種を考慮する。

カンジダ属は *C. albicans* と、*C. glabrata* に代表される non-*albicans* に分けられる。カンジダ血症は本例のように *C. albicans* によるものが多いが、近年は我が国で non-*albicans* によるものが増えてきている⁷⁾。*C. albicans* は多くが FLCZ に感性だが、non-*albicans* である *C. glabrata* と *C. krusei* は多くが FLCZ に耐性である⁷⁾。*C. albicans* をはじめとする多くのカンジダ属は写真2のように仮性菌糸を形成するが、*C. glabrata* は仮性菌糸を形成しない。*C. krusei* は検出される頻度が低いため、仮性菌糸を認めれば FLCZ が有効である可能性が高まる。本例では *albicans* と non-*albicans* のいずれにも有効な MCFG を初期投与として選択した。

カンジダ血症は、高頻度（約 20%）で眼内炎を合併し、数%は硝子体炎を伴う⁸⁾。よって、カンジダ血症の患者には出来る限り眼底検査を行うことが推奨されている。初回の眼底検査で異常を認めなくても、本例のように治療中に発症することがある⁸⁾ため、治療中に飛蚊症や視力低下が呈した場合は速やかに眼底検査を行うべきである。MCFG は特に硝子体への移行性が悪いため留意する⁹⁾。

本例の治療期間はカンジダ眼内炎に準じるが、播種感染を認めないカンジダ血症では「血液培養陰転化」より最低 2 週間の治療が推奨されている。よって、治療開始後は血液培養が陰性になるまで繰り返し行う。

最後に、カンジダ血症は感染症内科が併診することで生存率が改善することが示されている¹⁰⁾ため、感染症内科のある施設においては血液培養でカンジダが検出された場合は感染症内科へコンサルトすることを推奨する。

参考文献

- 1) EUCAST Antifungal Agents Breakpoint tables for interpretation of MICs Version 9.0 http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (2019年10月16日)
- 2) López-Cortés LE, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2013 Nov;57(9):1225-33.
- 3) Takesue Y, et al. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. J Antimicrob Chemother. 2015 Feb;70(2):587-93.
- 4) Pien BC, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. Am J Med. 2010;123(9):819-28.
- 5) Safdar N, et al. Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. Crit Care Med. 2002 Dec;30(12):2632-5.
- 6) 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. 2009 Jul 1;49(1):1-45.
- 7) Kakeya H, et al. National Trends in the Distribution of Candida Species Causing Candidemia in Japan from 2003 to 2014. Med Mycol J. 2018;59(1):E19-E22.
- 8) Oude Lashof AM, et al. Ocular manifestations of candidemia. Clin Infect Dis. 2011;53(3):262-8.
- 9) Mochizuki K, et al. Intraocular penetration of intravenous micafungin in inflamed human eyes. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(8):4027-30.
- 10) Takakura S, et al. Improved clinical outcome of patients with Candida bloodstream infections through direct consultation by infectious diseases physicians in a Japanese university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006 Sep;27(9):964-8.

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

本社: 〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ
カスタマーサービス ☎ 0120-8555-90 FAX: 024-593-3281

bd.com/jp/

