総 説

真菌感染における non-*albicans Candida* 属の臨床的病原性

明 見 能 成

広島赤十字原爆病院 歯科・口腔外科

要 旨

近年 non-*albicans Candida* 属のカンジダ血症に占める割合が増加している。当院においても1996年から2007年の間に経験したカンジダ血症58例のうち36例は non-*albicans Candida* 属による症例であった。non-*albicans* カンジダ血症のリスクファクターとして抗真菌剤投与の既往を検討した結果、non-*albicans* 症例では36例全例とも、*C. albicans* 真菌血症では22例中18例と、non-*albicans* カンジダ血症でフルコナゾール (FLCZ) 使用例が多い傾向が認められた。一般に non-*albicans Candida* 属菌種は、カンジダ症に第一選択抗真菌剤とされている FLCZ に対する感受性から、FLCZ 感受性菌である *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* と、FLCZ に低感受性を示す *C. glabrata*, *C. krusei* に分けられる。今回、われわれが検討した36例の non-*albicans Candida* 属株の抗真菌剤感受性試験でも同様の傾向が認められた。しかしながら、*C. guilliermondii* は FLCZ 感受性菌であるが MIC 値が高い傾向を示した。また、non-*albicans Candida* 属に有効とされるミカファンギンに対して、*C. parapsilosis* と *C. guilliermondii* は MIC 値が高い傾向を示した。

Key words: ノンアルビカンスカンジダ属 (non-*albicans Candida* species), 抗真菌剤 (antifungals), リスクファクター (risk factors), 抗真菌剤感受性 (susceptibility), カンジダ血症 (candidemia)

はじめに

近年、血液疾患領域のみならず外科・救急・集中治療領域においても、重症患者でカンジダ属 (*Candida* species) を起炎菌とする深在性真菌症が問題となってきた。原因菌種は *C. albicans* が主たる起炎菌であるが、抗真菌剤としてフルコナゾール (FLCZ) が使用されるようになってから *C. albicans* はむしろ減少傾向にあり、逆に non-*albicans Candida* 属が占める割合が増加してきている¹⁻³⁾。non-*albicans Candida* 属の原因菌種としては、*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* などがあげられ、施設間での検出率の差異はあるものの *C. glabrata* が最も多く、次いで *C. tropicalis* または *C. parapsilosis*, *C. krusei* の順であり、いずれも抗真菌剤の選択に関連して治療上の大きな問題となっている。non-*albicans Candida* 属の臨床的病原性には、宿主側のリスクファクターとして好中球減少症、重症熱傷、消化器外科手術、抗真菌剤投与の既往などが²⁾、一方、菌種側のリスクファクターとしては抗真菌剤に対する感受性が考えられる³⁻⁶⁾。今

回、カンジダ血症に占める non-*albicans Candida* 属の割合、さらに、それぞれの菌種の病原性に関する患者側のリスクファクター、FLCZ をはじめとする現在国内で使用可能な抗真菌剤の各 non-*albicans Candida* 属に対する感受性を文献と比較しながら自験例で検討した。

non-*albicans Candida* 属が深在性真菌症に占める割合

現在でもカンジダ血症の原因菌種は *C. albicans* が主たる起炎菌であるが、1990 年ごろより抗真菌剤としてフルコナゾール (FLCZ) が治療のみならず予防的投与がなされるようになり、FLCZ に良好な感受性を示す *C. albicans* による症例は減少傾向にあるとされている。Sobel¹⁾ が1989年から1999年までの米国 ICU におけるカンジダ血症の起炎菌を検討した結果、*C. albicans* によるカンジダ血症の症例数は減少してきているが、non-*albicans Candida* 属の症例は横ばい状態で、全体としてカンジダ血症に占める non-*albicans* カンジダ血症の割合が50%以上となっている (Fig 1)。本邦においても、高倉⁷⁾ の報告によると60%あまりのカンジダ血症が non-*albicans Candida* 属によって引き起こされている。1996年から2007年の広島赤十字原爆病院でのカンジダ血症患者の割合もこれらと同様で、non-*albicans Candida* 症例が36例に対し、*Candida albicans* 症例が22例で、半数以上が non-*albicans Candida* 属によって引き起こさ

Fig. 1. Incidence of hospital-acquired bloodstream infections (BSIs) due to *Candida albicans* and non-*albicans* species of *Candida* in National Nosocomial Infections Surveillance System intensive care units in the United States, 1989-1999. CVC-central venous catheter.

れており、現在の侵襲性カンジダ症に non-*albicans* *Candida* 属が関与する割合が半数以上であることが判明した。

non-*albicans* *Candida* 属の臨床的病原性に関連する患者側のリスクファクター

non-*albicans* *Candida* 属によるカンジダ血症をはじめとする深在性真菌症を生じる患者において、Davis³⁾らは non-*albicans* 菌種別にリスクファクターとして、*C. krusei*であればFLCZ投与の既往と好中球減少症を、*C. glabrata*ではFLCZ投与の既往と高齢を、*C. tropicalis*の場合は血液疾患と好中球減少症を、また、*C. parapsilosis*では中心静脈ラインの留置をあげている。しかしながら、この報告は *C. albicans* 症例と non-*albicans* 症例を統計学的に比較検討していない。他方、菌種別の比較はなされていないが、Chow²⁾らはICUにおけるカンジダ血症患者のリスクファクターを、67例の *C. albicans* 症例と79例の non-*albicans* 症例で統計学的に比較検討している (Table 1)。その結果、抗真菌剤投与、特にFLCZ投与患者と消化器外科処置を受けた患者で、有意に non-*albicans* 由来のカンジダ血症が多いと報告している。彼らの結果を当院のカンジダ血症患者に照らしてみると、有意差は認められなかったものの、non-*albicans* 症例では36例中36例に、*C. albicans* 症例では22例中18例にFLCZ投与がなされており、FLCZ投与と non-*albicans* *Candida* 血症との関連が示唆された。

non-*albicans* *Candida* 属の臨床的病原性に関連する菌種側のリスクファクター (抗真菌剤感受性)

Pappas⁴⁾らによると non-*albicans* *Candida* 属は菌種別にFLCZに対する感受性から、FLCZ感受性菌である *C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. guilliermondii*、*C. lusitanae* と、FLCZに低感受性または耐性を示す *C. glabrata*、*C. krusei* の2つのグループに大きく分けられ、この傾向はボリコナゾール (VRCZ) を含めたアゾール系抗真菌

剤に対する感受性を示唆するものとなる^{5,6)}。Table 2に当院で non-*albicans* カンジダ血症より分離された38株の抗真菌剤感受性を示す。

まず、FLCZに低感受性菌種群の抗真菌剤感受性を記していく。*C. krusei*であるが15症例あり、いずれもFLCZ耐性で他のアゾール剤にも低感受性を示した。他方、MCFGには良好な感受性を示した。続いて *C. glabrata* は8症例あり、2症例はFLCZ耐性で4症例は容量依存的感受性を示し、イトラコナゾール (ITCZ) には全例耐性で、VRCZに対してもMIC値が2 µg/mlを超える株が2株認められた。他方、MCFGには良好な感受性を示した。

次いでFLCZに感受性菌種群の抗真菌剤感受性について記す。*C. tropicalis*は6例あり1例はアゾール交叉耐性を示したが、他の5症例はFLCZを含めたアゾール剤に良好な感受性で、MCFGにも良好な感受性を示した。*C. parapsilosis*は2症例のみであった。FLCZを含めたアゾール剤に良好な感受性を示したが、MCFGに対しては他のカンジダよりもMIC値が1 µg/mlと高い傾向にあった。最後に *C. guilliermondii* は5例あり、FLCZに感受性を示したがMIC値が4 - 8 µg/mlと高く、MCFGに対してもMIC値が0.5 - 2 µg/mlと高い傾向を示した。

ま と め

文献ならびに自験例より、non-*albicans* カンジダ血症の患者側のリスクファクターであるが、抗真菌剤とりわけFLCZの投与が関与する可能性が考えられる。他方、菌種側のリスクファクターとしての抗真菌剤感受性は、文献とほぼ同じく *C. glabrata*、*C. krusei*らはFLCZ低感受性菌であり、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. guilliermondii*はFLCZ感受性菌であった。しかしながら、*C. guilliermondii*はFLCZ感受性菌にもかかわらずMIC値が高い傾向を示した。MCFGに関しては、*C. parapsilosis*と *C. guilliermondii*はMIC値が高い傾向を示し、治療にお

Table 1. Intensive care unit (ICU)-related characteristics of patients with bloodstream infections (BSIs) due to non-*albicans* *Candida* species or *Candida albicans*

Variable	Percentage of patients with BSIs		P
	Due to non- <i>albicans</i> <i>Candida</i> species (n=67)	Due to <i>C. albicans</i> (n=79)	
Antibiotic therapy			
Any	96	99	0.3
Vancomycin	78	84	0.4
Piperacillin-tazobactam	31	32	1.0
Any anti-anaerobic agent	85	77	0.2
Antifungal therapy			
Any	46	27	0.02
Fluconazole	39	17	0.003
Amphotericin	11	9	0.8 ^a
Caspofungin	5	3	0.7 ^a
Voriconazole	2	0	1.0 ^a
Immunosuppressive therapy	43	49	0.5
Total parenteral nutrition	63	70	0.4
RBC transfusion	79	79	0.9
Platelet transfusion	37	38	0.9
Gastrointestinal procedure	27	14	0.05
Major operation during ICU stay	27	30	0.6
Any central venous catheter use	91	90	0.8
Hemodialysis	33	32	0.9
Mechanical ventilation	87	86	0.9
Clostridium difficile infection	8	3	0.2 ^a
Enteric bacteremia	15	15	1.0 ^a
Other bacteremia	34	35	0.9
In-hospital mortality	57	58	0.9

From Chow JK: CID 46: 1206-1213, 2008.

NOTE. For statistical analysis, the χ^2 test was used, unless otherwise indicated.^a Determined by Fisher's exact test.Table 2. Susceptibility patterns of non-*albicans* *Candida* species (1996-2007)

Species	MIC (μ g/ml)						
	AMPH-B	5-FC	FLCZ	MCZ	MCFG	ITCZ	VRCZ
<i>C. krusei</i>	1-2	8-64	64	2-8	0.125-0.25	0.25-2	0.25-2
<i>C. glabrata</i>	1-2	0.5-64	4-64	1-2	0.03-0.06	1-8	0.5-4
<i>C. tropicalis</i>	0.5-1	0.125-0.25	1-64	1-16	0.03-0.25	0.25-8	0.03-8
<i>C. parapsilosis</i>	1	0.25	1	0.5	1	0.25	0.03
<i>C. guilliermondii</i>	0.5-1	0.25	4-8	1-4	0.5-2	0.5-2	0.125

AMPH, amphotericin B; 5-FC, flucytosine; FLCZ, fluconazole; MCZ, miconazole; ITCZ, itraconazole; MCFG, micafungin; VRCZ, voriconazole.

いて注意を要すると考える。

文 献

- 1) Sobel JD: The emergence of non-*albicans* *Candida* species as causes of invasive candidiasis and candidemia. *Curr Infect Dis Rep* **8**: 427-433, 2006.
- 2) Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, Chawla V, Young J, Hadley S: 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.
- 3) Davis SL, Vazquez JA, Mckinnon P: Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus non-*albicans* candidemia in non-neutropenic patients. *The*

Annals of Pharmacotherapy **41**: 568-573, 2007.

- 4) Pappas PG: Invasive candidiasis. *Infect Dis N Am* **20**: 485-506, 2006.
- 5) Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR: Invasive fungal Pathogens: Current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* **43**: S3-14, 2006.
- 6) Spellberg BJ, Filler SG, Edwards Jr., JE: Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* **42**: 244-251, 2006.
- 7) Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S, Japan Invasive Mycosis Surveillance Study Group: Clinical factors associated with fluconazole resistance and short-term survival in patients with *Candida* bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **23**: 380-388, 2004.

Clinical Pathogenesis of Candidemia Caused by non-*albicans Candida* Species

Yoshinari Myoken

Department of Oral Surgery, Hiroshima Red Cross and Atomic Bomb Survivors Hospital,
1-9-6 Sendamachi, Naka-ku, Hiroshima 730-0052, Japan

A proportional increase in candidemia due to non-*albicans Candida* species has been reported worldwide. In our hospital, 36 of 58 candidemia cases were caused by non-*albicans Candida* species between 1996 and 2007. Candidemia due to non-*albicans Candida* species is associated with fluconazole (FLCZ) exposure. In our cases, 36 of 36 non-*albicans* candidemia cases received FLCZ while 18 of 22 *albicans* candidemia cases received this drug. In general, non-*albicans Candida* species including *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. guilliermondii* are susceptible to FLCZ. On the other hand, *C. glabrata* and *C. krusei* exhibit decreased susceptibility to FLCZ. Our *in vitro* susceptibility test revealed the same results as above although *C. guilliermondii* showed an elevated MIC to FLCZ (4-8 $\mu\text{g/ml}$). In addition, both *C. parapsilosis* and *C. guilliermondii* showed elevated MICs to micafungin (1 $\mu\text{g/ml}$ and 0.5-2 $\mu\text{g/ml}$, respectively) which is generally useful for non-*albicans Candida* species.