

〈総説〉

カンジダ血症マネージメント

時松 一成

Management of Candidemia

Issei TOKIMATSU

Department of Medicine, Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

(2019年8月6日受付・2019年10月3日受理)

要 旨

カンジダ血症は真菌感染症のなかで最も高い頻度で発生し、死亡率も高く、適正な診断・治療が必要な疾患である。

カンジダ症に対するバンドルとして、血液培養2セット採取、疑い例でのβ-D-グルカン測定、24時間以内の中心静脈カテーテル抜去、適切な初期治療の開始、眼病変の有無の確認、症状の改善と血液培養の陰性化を確認した後2週間の抗真菌薬投与、などが提案され、これらを遵守することにより良好な成績が得られた事が報告されている。実践されるべき抗真菌薬適正使用支援プログラムとして、カンジダ血症では少なくとも発症早期と1週間後に眼科で眼病変の有無の診察、無菌検体から酵母様真菌が検出された場合の治療開始、病態が安定した治療が必要な長期例では経口薬へのstep-down治療があげられる。

本稿では、カンジダ症のバンドルやガイドラインで述べられている基本的事項の意義と解説、多職種の見点からみたカンジダ血症マネージメントについて述べる。

Key words：カンジダ血症，カンジダ性眼病変，中心静脈カテーテル，バンドル，抗真菌薬適正使用支援チーム

はじめに

カンジダ血症は真菌感染症のなかで最も高い頻度で発生し、死亡率も高く、的確な診断・治療が必要な疾患である。この20年間、新規抗真菌薬が登場したが、本症の死亡率は依然として高く、発生頻度も決して低くない。その理由として、高齢化や医療技術の発達による易感染性宿主の増加と血管カテーテルなど医療用デバイスの汎用といった宿主側の要因、薬剤耐性の増加や原因菌種の多様化など病原体側の要因が考えられる。本論文では、ガイドラインやバンドルで述べられている基本的事項の解説、多職種が関わる抗真菌薬適正使用支援の方法について述べる。

1. カンジダ血症の頻度と病態

カンジダ血症は、米国では院内敗血症の原因の4位、

死亡率は29.47%で緑膿菌血症とほぼ同等と報告されている¹⁾。

日本における本症の代表的な菌種は *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* である²⁾。 *Candida* 属はヒトの皮膚や消化管、膣などの常在菌で、特に *C. albicans* は消化管の分布頻度が高い。 *C. parapsilosis* は皮膚に定着しやすく、カテーテル関連血流感染の原因となる。

本症には内因感染と外因性感染がある。前者の侵入門戸は化学療法や放射線療法、消化管手術などで損傷した腸管粘膜であり、バクテリアルトランスロケーションがその代表である。後者は、手術や熱傷で損傷した皮膚、カテーテルなど医療デバイスを介して体内へ侵入するルートであり、カテーテル関連血流感染がその代表例である。真菌血症が播種性カンジダ症に進展すると、カンジダ性眼病変、肝脾膿瘍、化膿性脊椎炎などを併発する。特異的な症状に乏しいが、カンジダ血症を含む侵襲性カ

表1 カンジダ感染症のチェックリスト

| 初期における診断・治療の bundle | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--|
| | yes | no | 該当なし | 項目 | |
| 診断 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | リスク因子の評価 (リスク因子はもとの引用文献参照) () () | Yes/Yes+No <input type="checkbox"/> / |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 抗真菌薬投与前に血液培養 2 セット採取 | |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 疑診例では血液以外の監視培養を複数ヶ所実施 | |
| 治療 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 疑診例では血清 β-D-グルカン測定 | Yes/Yes+No <input type="checkbox"/> / |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 血液培養陽性例では、判明前または判明後 24 時間以内に中心静脈カテーテルを抜去 | |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Empiric 治療開始基準 ; yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 監視培養で複数ヶ所 Candida 属 (酵母様真菌) または yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 血清 β-D-グルカン陽性 (pg/mL) | |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 適切な初期選択薬 <input type="checkbox"/> F-FLCZ/FLCZ <input type="checkbox"/> MCFG <input type="checkbox"/> CPFPG <input type="checkbox"/> L-AMB <input type="checkbox"/> その他 | |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 適切な投与量 | |
| 治療開始後の診断・治療における bundle | | | | | |
| | yes | no | 該当なし | 項目 | |
| 診断 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 血液培養陽性例では真菌性眼内炎の除外診断を行う | Yes/Yes+No <input type="checkbox"/> / |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 血液培養陽性例では治療開始数日以内に血培実施し、陰性を確認 | |
| 治療 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 初期治療の効果判定を 3 ~ 5 日後に行う | Yes/Yes+No <input type="checkbox"/> / |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 適切な第二選択薬 <input type="checkbox"/> MCFG <input type="checkbox"/> CPFPG <input type="checkbox"/> F-FLCZ/FLCZ <input type="checkbox"/> VRCZ <input type="checkbox"/> L-AMB <input type="checkbox"/> ITCZ <input type="checkbox"/> その他 () | |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 転移感染のないカンジダ血症において、yes <input type="checkbox"/> 血培陰性化、または yes <input type="checkbox"/> 症状経過した後、2 週間は抗真菌薬投与 | |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 経過良好な症例では経口薬へのステップダウン治療* を考慮 <input type="checkbox"/> FLCZ <input type="checkbox"/> VRCZ <input type="checkbox"/> ITCZ | |
| 初期における診断・治療および治療開始後の診断・治療における bundle の総計* | | | | | Yes/Yes+No <input type="checkbox"/> / () % |

* Step down の基準：同一成分の経口剤がある場合は同一薬 (FLCZ, VRCZ, ITCZ) を使用する。キャンディン, L-AMB の場合は VRCZ (経口) を使用する。
引用文献 9 p250 を著者が許諾を得て改変し転載

ンジダ症の約半数以上は見逃されているとの報告がある³⁾。カンジダ血症を見逃さないことが重要で、疑った場合は、2 セット以上の血液培養を実施する。

2. ICU でのマネージメント

ICU や救急領域のカンジダ血症の発症率は一般病棟に比べると高く、1,000 人入院あたり 6.9-9.8 人⁴⁾、発症のリスク因子とオッズ比は、中心静脈栄養 8.47 倍、敗血症 5.26 倍、人工呼吸器 2.05 倍、尿道カテーテル 1.52 倍^{4,5)} であり、APACHE II スコア 18-20 を超えるものはより発症リスクが大きいと報告されている⁶⁾。

特にこの領域では、真菌血症を早期に診断し、治療を開始する必要があるが、カンジダ血症の経験的治療の開始基準として、カンジダスコア⁷⁾ 2.5 以上や⁷⁾、血清 β-D-グルカン値が陽性、かつカンジダ監視培養 2 ヶ所以上陽

性などが提案されている^{8,9)}。

真菌症フォーラムの「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」では、侵襲性カンジダ症の予後の改善を目的に、診断・治療のチェックリスト「ACTIONs Bundle」の実施を推奨している (表 1)⁹⁾。バンドル (bundle) とは、科学的に実証された介入を個々に行うのではなく、束ねてバンドル (bundle=束) として実施することで感染症診療の最大の効果を得ようとする方法で、単にバンドルと呼ぶこともある。APACHE II スコアが高いカンジダ血症患者でも、ガイドラインやバンドルの順守で生存率の向上との関連が報告されている^{10,11)}。

3. 中心静脈カテーテルの対応

カンジダ血症の発症時には、中心静脈カテーテル (central venous catheter : CVC) が挿入されていることが

表2 フルコナゾールに対する薬剤感受性パターン

| | フルコナゾール | イトラコナゾール | ボリコナゾール | フルシトシン | アムホテリシンB | キャンディン系 |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|----------|---------|
| <i>C. albicans</i> | S | S | S | S | S | S |
| <i>C. tropicalis</i> | S | S | S | S | S | S |
| <i>C. parapsilosis</i> | S | S | S | S | S | S to R |
| <i>C. glabrata</i> | S-DD to R | S-DD to R | S-DD to R | S | S to I | S |
| <i>C. krusei</i> | R | S-DD to R | S | I to R | S to I | S |

I: 中等度感受性; R: 耐性; S: 感受性; S-DD: 用量依存性感感受性
引用文献6を参考に著者が一部改変

多い。血液から *Candida* が分離されたときに CVC を抜去すべきか患者背景の違いによる詳細な検討も報告されているが¹²⁾、多くの国内外のガイドラインは CVC や CV ポート抜去を推奨している^{9,13~16)}。好中球減少患者のカンジダ血症では、トランスロケーションなのかカテーテル由来なのかの判断が難しいものの¹⁷⁾、カテーテル抜去によってカンジダ血症期間の短縮、予後の改善の報告が多くされている¹⁸⁾ ことより、CVC は抜去することが望ましい。日本医真菌学会の「侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン」¹³⁾ では、非好中球減少患者におけるカンジダ血症の場合 CVC の抜去を推奨、好中球減少患者では、二次的な感染巣となるため抜去や交換を検討(ただし、*C. parapsilosis* が原因の場合は抜去を推奨)するように記載されている。

著者も血液から酵母様真菌が検出された段階で CVC を抜去することは、カンジダ血症マネジメントで重要であると考えている。その理由として、感染源コントロールという感染症治療の原則に加え、カテーテル表面で *Candida* はバイオフィルムを形成しやすいとされているためである¹⁹⁾。

4. カンジダ血症の初期治療薬の選択

血液から酵母様真菌が検出されれば、速やかに菌種の同定および抗真菌感受性試験を実施する。*C. glabrata* と *C. krusei* はアゾール系薬に対する耐性傾向が強い(表2)⁶⁾。*C. glabrata* による真菌血症の危険因子は、60歳以上、腹部手術後、ICU入室後7日以上、セファロスポリン系抗真菌薬使用、固形がん、糖尿病であり^{20,21)}、これらの臨床背景を有する症例では *C. glabrata* を想定し、初期治療薬としてキャンディン系薬の使用を考慮する。逆に *C. parapsilosis* はキャンディン系薬の感受性がやや低い。この場合はフルコナゾールを十分量投与することを検討する。

バイオフィルムを形成すると全ての抗真菌薬の抗真菌活性が低下するが、中でもアゾール系薬は著しい¹⁹⁾。日本医真菌学会では、CVC が抜去できない場合には、L-AMB もしくはキャンディン系薬の投与を推奨している¹³⁾。一方、キャンディン系薬の眼内移行はアゾール系

薬に比較すると劣る。眼科精査の結果、カンジダ性眼病変があれば、キャンディン系薬以外の抗真菌薬を選択する。

血液培養採取時から15時間以内に抗真菌薬治療を開始した群の生存率は80%に対し、治療開始が15時間以降となった群では21%と、抗真菌薬の治療のタイミングで生存率が異なるとの報告がある²²⁾。カンジダ血症を疑った場合、必要な微生物検査を実施したうえで、経験的治療を開始することも重要である。ただし、同じ酵母様真菌であっても、*Cryptococcus* や *Trichosporon* にはキャンディン系薬は無効である。同定結果がこれらの菌種と判明した場合はキャンディン系以外の抗真菌薬へ変更する。

5. カンジダ血症における眼科精査のタイミング

カンジダ血症におけるカンジダ性眼病変の合併率は、国内での報告は19.5-29.5%に及ぶ^{23,24)}。カンジダ性眼病変の確認は、眼科的治療の必要性の有無を確認し患者を失明から守るために加え、抗真菌薬の選択、抗真菌薬の使用期間の決定のためにも必要である。カンジダ性眼病変には脈絡膜と網膜に炎症が限定する脈絡網膜炎と、硝子体に病変が広がる眼内炎の2つのタイプがある。黄斑近くまたは硝子体に浸潤して初めて視力障害を呈する。病態が重篤で自分で眼の症状を訴えられない場合も多い。多くの国内外のガイドラインでは、症状がなくても血液培養陽性が判明すれば、ルーチンに眼科精査を行うべきとされている^{9,13~16)}。

初回時に眼科精査で所見がない場合には1週間後にもう1回眼科精査を行う。感染症関連の8学会による「抗真菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」の指針の中で、カンジダ血流感染症では、少なくとも2回、発症早期と1週間後に眼科精査を実施することを推奨している(表3)²⁵⁾。我々の行った国内の多施設研究では、カンジダ性眼病変の87%は初回の眼科精査(血液培養採取から眼科診察まで平均5.0日)で診断されたが、残りの13%はその後の眼科再精査(血液培養から眼科の再診まで平均12.6日)で診断されている²³⁾。

初回の眼科受診で異常がない場合、翌週に眼科再診す

表3 深在性真菌症に対する抗真菌薬適正使用支援プログラム

| 項目 | 推奨度* |
|--|-------|
| 可能な限り早期から antifungal stewardship program が実践されるべきである。 | A-II |
| 抗真菌薬適正使用マニュアルに準じた抗真菌薬使用に関する院内マニュアルの整備を推奨する。 | B-III |
| ポリコナゾール使用に関しては治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) の実施を推奨する。 | A-II |
| カンジダ血流感染症では、少なくとも発症早期と1週間後に眼科でカンジダ眼症の有無について診察を受けることを推奨する。 | A-II |
| カンジダ感染症、アスペルギルス感染症などにおいて、病態が改善し、経口摂取が可能となり、下痢や嘔吐を認めなければ、原因真菌に活性を有する経口抗真菌薬への step down を検討するよう推奨する。 | A-II |

*推奨度 A：強く推奨する，B：一般的な推奨，II：ランダム化は行われていないが良く設計された臨床試験が存在，コホート解析研究または症例対照解析研究（複数施設が望ましい），多重時系列，劇的な結果を示した非対照試験，のいずれかから得られたエビデンスが存在，III：権威者の意見，臨床経験，記述的研究，または専門家委員会の報告に基づくエビデンスが存在
引用文献 25 を参考に著者が作成

るシステムの構築や、そのために眼科医や診療科の協力や理解を得ることも感染対策チームや抗真菌薬適正使用支援チームの役割である。

6. カンジダ陰性化確認のタイミングと治療期間

カンジダ血症の抗真菌薬の投与期間は、感染による症状が改善し、血液培養での陰性化から少なくとも2週間が原則である。このように、カンジダ血症陰性化の確認は、治療期間の目安に必要である。また、3回以上血培養陽性が続く場合は心内膜炎や化膿性脊椎炎などを疑って全身精査を行なう。フォローアップの血液培養で、再度 *Candida* が検出された場合、フルコナゾール使用例ではキャンディン系を、キャンディン系使用例ではアムホテリシン B への変更を考慮した方が良い。

血液培養再検査のタイミングは、欧州のガイドラインでは連日が推奨されているが¹⁵⁾、わが国では隔日検査が推奨されている⁹⁾。一方、海外での論文であるが、検査間隔は平均3日であったとの報告もある²⁶⁾。カンジダの場合、培養陽性に要する時間がおおよそ3日であることより、著者も重症例以外では連日の確認までは必要なく、培養の結果を見ながら3日間前後の間隔で行なうことが実用的なマネージメント法と考えている。

播種性感染症やカンジダ性眼病変がある場合は、画像所見や眼科的診察を参考に2週間以上の抗真菌薬投与が必要である。入院期間の短縮や医療費の削減の面から、経過が良好な症例では、10日以上注射薬を使用した後、同一成分の薬剤を基本に経口薬への step-down への変更も可能である²⁵⁾。カンジダ血症が確定診断されれば、β-D-グルカン検査は必須ではなく、また、陰性化を治療終了の目安としてはならない。ただし、治療有効例では速やかに減少傾向がみられるとの報告があるため²⁷⁾、治療効果の判定の参考になると思われる。

7. 院内感染と感染対策

外科領域のカンジダ症のアウトブレイク事例では、*C.*

parapsilosis や *C. tropicalis* に多く、術後の創部感染、手術器具の汚染、注射薬剤が汚染していた血流感染など様々な報告がある⁹⁾。カンジダ血症の防止に特化した感染対策はなく、手指衛生を含む標準予防策、カテーテル関連血流感染対策、医療器具汚染の排除、環境の整備などの一般的なながら基本的な感染対策の遵守とそのためのスタッフ教育が重要である。

米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) は、2016年、*Candida auris* という *Candida* が世界的な健康上の脅威となる可能性の高い新興真菌であると警告した²⁸⁾。この *Candida* は多剤耐性であることが多く、また、標準的な方法で識別することは困難である。CDC は入院中の患者には迅速に識別して、特別な予防策を講じることが重要であるとしている。しかし、同定の方法が一般化されていない。日本での報告ではアウトブレイクや侵襲感染症の症例報告はないが、海外ではカンジダ血症やアウトブレイクが発生している²⁹⁾。菌種の同定が不能な場合や、多剤耐性を示す *Candida* 属に遭遇した場合は、専門の医療機関に相談するのが賢明である²⁹⁾。

8. ま と め

カンジダ血症マネージメントのポイントやピットフォールについて解説をした。診断の基本は血液培養の2セット実施であり、治療の基本はCVCの抜去を含む感染源コントロールと迅速な抗真菌薬の投与である。経験的治療で開始と同時に、眼科精査や血培陰性化確認作業が開始される。薬剤感受性結果を確認して適切な抗真菌薬への変更と多剤耐性の出現にも注意する。バンドルを取り入れて漏れなく対応することでカンジダ血症の救命率が向上するが、これらのチェックは多職種で行なうことが可能で、更に能率もアップする。

抗真菌薬適正使用支援チームにとってカンジダ血症はやるべきことが多い。適正な初期治療薬を選択したか、菌種確定後に適切な抗真菌薬に変更したか、量や投与期間

は適切か、長期の場合は内服への Step down 治療を検討し、更に、 β -D-グルカン陽性がため長期に抗真菌薬が投与されている症例では、的確なコメントを行なうなど、迅速な対応が求められる。本稿を参考に、それぞれの医療機関の実情に即したカンジダ血症マネージメントに取り組んでいただければ幸いである。

本論文の要旨は第34回日本環境感染学会総会・学術集会の Keynote lecture で講演した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
- 2) Kakeya H, Yamada K, Kaneko Y, Yanagihara K, Tateda K, Maesaki S, *et al.*: National trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia in Japan from 2003 to 2014: A report by epidemiological investigation committee for human mycoses in Japan. *Med Mycol J* 2018; 59E: E19-22.
- 3) Clancy CJ, Nguyen MH: Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1284-92.
- 4) Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, *et al.*: Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-86.
- 5) Yang SP, Chen YY, Hsu HS, Wang FD, Chen LY, Funget CP: A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 10.
- 6) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, *et al.*: Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
- 7) Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, varez-Lerma F, *et al.*: A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-7.
- 8) Takesue Y, Kakehashi M, Ohge H, Imamura Y, Murakami Y, Sasaki M, *et al.*: Combined assessment of beta-D-glucan and degree of *Candida* colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. *World J Surg* 2004; 28: 625-30.
- 9) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 協和企画, 東京, 2014.
- 10) Lee RA, Zurko JC, Camins BC, Griffin RL, Rodriguez JM, McCarty TP, *et al.*: Impact of infectious disease consultation on clinical management and mortality in patients with candidemia. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 1585-7.
- 11) Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, *et al.*: Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 587-93.
- 12) Janum S, Afshari A: Central venous catheter (CVC) removal for patients of all ages with candidaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Published online 2016 Jul 11.
- 13) 日本医真菌学会 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン作成委員会編：侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン 2013. 春恒社, 東京, 2013.
- 14) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2017 敗血症およびカテーテル関連血流感染症. 日本化学療法学会雑誌 2018; 66: 82-117.
- 15) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, *et al.*: ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl 7): 19-37.
- 16) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, *et al.*: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
- 17) Nucci M, Anaissie E: Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1959-67.
- 18) Liu CY, Huang LJ, Wang WS, Chen TL, Yen CC, Yang MH, *et al.*: Candidemia in cancer patients: impact of early removal of non-tunneled central venous catheters on outcome. *J Infect* 2009; 58: 154-60.
- 19) Uppuluri P, Srinivasan A, Ramasubramanian A, Lopez-Ribot JL: Effects of fluconazole, amphotericin B, and caspofungin on *Candida albicans* biofilms under conditions of flow and on biofilm dispersion. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3591-3.
- 20) Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, Gauzit R, Marsepoil T, Zarka D, *et al.*: Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in nonneutropenic critically ill patients. *Crit Care Med* 2010; 38: 826-30.
- 21) Tapia GG, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Lahr BD, Afessa B, Keegan MT, *et al.*: A scoring model of factors associated with *Candida glabrata* candidemia among critically ill patients. *Mycoses* 2012; 55: 228-36.
- 22) Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N: The effect of time to antifungal therapy on mortality in candidemia associated septic shock. *Am J Ther* 2009; 16: 508-11.
- 23) Ueda T, Takesue Y, Tokimatsu I, Miyazaki T, Nakada-Motokawa N, Nagao M, *et al.*: The incidence of endophthalmitis or macular involvement and the necessity of a routine ophthalmic examination in patients with candidemia. *PLoS One* 2019; 14: e0216956.
- 24) Nagao M, Saito T, Doi S, Hotta G, Yamamoto M, Matsuura Y, *et al.*: Clinical characteristics and risk factors of ocular candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 149-52.
- 25) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス. 日本化学療法学会雑誌 2017; 65: 650-87.
- 26) Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, *et al.*: Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O245-54.
- 27) Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L: (1,3)- β -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 55(4): 521-6.

- 28) CDC: Clinical Alert to U.S. Healthcare: Global Emergence of Invasive Infections Caused by the Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/candida-auris-alert.html>, accessed July 31, 2019.
- 29) 帝京大学 プレスリリース：パンデミック真菌カンジダ・アウリスを1時間以内に検出・診断できる遺伝子診断法を開発・発表—国内流行に備えた実証試験へ—：<https://www>

w.teikyo-u.ac.jp/news/1029release.pdf：2019年7月31日現在。

〔連絡先：〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8
昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門 時松一成
E-mail: issei@med.showa-u.ac.jp〕

Management of Candidemia

Issei TOKIMATSU

Department of Medicine, Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

Abstract

Candidemia occurs frequently in bacteremia and has a high mortality rate. This disease requires appropriate diagnosis and treatment.

The bundle for candidiasis in Japanese guidelines proposed the following: collecting two sets of blood cultures, measuring β -glucan in suspected cases, removing the central venous catheter within 24 h, starting appropriate initial treatment, checking for the presence or absence of ocular lesions, administration of antifungals for at least two weeks after negative blood culture, and confirmation of candidiasis symptom improvement. It was reported that good prognosis was shown by observing these. Antifungal stewardship that should be practiced for candidemia is required with ophthalmic examination at the early diagnostic stage of candidemia and one week after the detection of candidemia, intervention about appropriate early treatment at the time of positive blood culture of yeast-like fungi, and proposal of step-down treatment for patients with long-term treatment and stable symptoms.

This article describes basic information about the bundle and guidelines for candidemia, and candidemia management from a multiprofessional perspective.

Key words: candidemia, ocular candidiasis, central venous catheter, bundle, antifungal stewardship team