

E 小児領域フローチャート

→解説182~197頁

原発性免疫不全症

A. どのような患者がハイリスクか

- 原疾患自体がもつ免疫不全状態が真菌感染症を惹起すると報告されている疾患群 (表1参照)
- 新生児・乳児
- 長期にわたる抗菌薬使用
- 染色体異常
- 人工呼吸器
- 中心静脈カテーテルの留置

B. どのような場合に発症を疑うか

臨床所見：
 抗菌薬不応性の発熱、咳嗽・痰、多呼吸、呼吸困難、胸痛、低酸素血症、腹痛、頻回の下痢、哺乳力・食欲の低下、頭痛、不機嫌、意識障害など

一般検査所見：
 CRP ↑、WBC ↑、SpO₂ ↓、肺・肝機能異常、髄液細胞数↑など

画像所見：
 胸部X線での楔形影、スリガラス状陰影など

C. どのような検査を実施するか

血清診断：β-D-グルカン、アスペルギルス GM 抗原、カンジダマンナン抗原*

画像診断：胸部CT (halo sign, air-crescent sign など)
 腹部超音波 (bull's eye sign)
 腹部および頭部のMRIあるいはCT

眼底検査

培養検査：血液、髄液、胸水、尿、BALF など

病理組織学的診断：生検 (肺・肝臓など)、BALF

*第2章 [2]-4 血清診断参照 (88頁)

予防投与

- アスペルギルス症**
- ITCZ[§] 内用液あるいはカプセル剤 2.5 mg/kg/回 1日2回、または 5 mg/kg/回 1日1回 (1回最大200 mg、1日最大400 mg) 経口投与 [B II]
 - VRCZ 2~11歳または12~15歳で体重50 kg未満：9 mg/kg/回 (最大350 mg)、12~15歳で体重50 kg以上：200 mg/回 (最大300 mg) 1日2回食間経口投与 [B II]
 - AMPH-B 50 mg を蒸留水 10~20 mL で溶解し 2~4 mL/回 1日2~5回吸入 [C I III]
- カンジダ症**
- FLCZ 6~12 mg/kg/回 (最大400 mg) 1日1回経口投与 [B II]
 - ITCZ[§] 内用液あるいはカプセル剤 2.5 mg/kg/回 1日2回、または 5 mg/kg/回 1日1回 (1回最大200 mg、1日最大400 mg) 経口投与 [B II]
 - VRCZ 2~11歳または12~15歳で体重50 kg未満：9 mg/kg/回 (最大350 mg)、12~15歳で体重50 kg以上：200 mg/回 (最大300 mg) 1日2回食間経口投与 [B II]
 - AMPH-B シロップ 1~2 mL/回 (乳児)、2~3 mL/回 (幼児)、4 mL/回 (学童) 1日2~4回食後経口投与 [C I III]

経験的治療

- 第一選択薬**
- L-AMB[※] 2.5~5 mg/kg/回 1日1回点滴静注 [B I]
 - CPFG 50~70 mg/m²/回 (最大70 mg) (loading dose：初日のみ70 mg/m²/回 [最大70 mg]) 1日1回点滴静注 [B I]
 - FLCZ (アスペルギルス症には無効) 6~12 mg/kg/回 (最大400 mg) 1日1回静注 [B II]
 - MCFG 3~6 mg/kg/回 (最大300 mg) 1日1回点滴静注 [B III]
 - VRCZ 2~11歳または12~15歳で体重50 kg未満：8 mg/kg/回 (loading dose：初日のみ9 mg/kg/回)、12~15歳で体重50 kg以上：4 mg/kg/回 (loading dose：初日のみ6 mg/kg/回) 1日2回点滴静注 [B III]
- 第二選択薬**
- ITCZ[§] 4~6 mg/kg/回 (最大200 mg) 1日1回 (loading dose：初め2日間5 mg/kg/回 [最大200 mg] 1日2回) 点滴静注 [B III]

標的治療

- アスペルギルス症**
- 第一選択薬**
- VRCZ 2~11歳または12~15歳で体重50 kg未満：8 mg/kg/回 (loading dose：9 mg/kg/回)、12~15歳で体重50 kg以上：4 mg/kg/回 (loading dose：6 mg/kg/回) 1日2回点滴静注 [A I]
 - L-AMB[※] 2.5~5 mg/kg/回 1日1回点滴静注 [A I]
- 第二選択薬**
- CPFG 50~70 mg/m²/回 (最大70 mg) (loading dose：初日のみ70 mg/m²/回 [最大70 mg]) 1日1回点滴静注 [B II]
 - MCFG 3~6 mg/kg/回 (最大300 mg) 1日1回点滴静注 [B III]
 - 重症例では CPFG または MCFG と L-AMB あるいは VRCZ との併用 [C I III]
 - その他、状況によって 5-FC[§] 25~50 mg/kg/回 1日4回経口投与を組み合わせる [C I III]
- カンジダ症**
- 経験的治療と同じ

• 治療薬の投与期間については、臨床症状および検査所見 (CRP、好中球数など)、β-D-グルカン値および画像所見の改善状態から、総合的に判断する

表1 深在性真菌感染症を惹起するとの報告がある原発性免疫不全症

1) 抗体産生不全症	X連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症
2) 食細胞機能不全症	CGD、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、白血球接着不全症、先天性好中球減少症
3) 補体不全症	補体欠損症、Mannose binding lectin欠損症
4) 細胞性あるいは複合免疫不全症	重症複合免疫不全症、Di George症候群、X連鎖高IgM症候群、Wiskott・Aldrich症候群
5) その他	高IgE症候群、IFN-γ/IL-12 axis欠損症、慢性粘膜皮膚カンジダ症

§ 小児では未承認 (2015年5月現在)

※添付文書上、「通常、成人には」との適応年齢を限定する文言がないため、小児でも使用は可能と解釈される。ただし、【小児などへの使用】に注意書きがあるため、注意をしながら医師の判断の下での使用となる

小児領域でよく深在性真菌感染症が問題となる疾患、あるいは特殊な分野として、原発性免疫不全症、発熱性好中球減少症（febrile neutropenia；FN）を含む血液・腫瘍性疾患、新生児を取り上げ、フローチャートを作成した。

原発性免疫不全症

深在性真菌感染症が問題になると、これまで報告のある原発性免疫不全症として、表1のような疾患があげられている。なかでも、よく知られているのは慢性肉芽腫症（CGD）と高IgE症候群であり、侵襲性アスペルギルス症を発症しやすい。また、慢性粘膜皮膚カンジダ症や様々な免疫不全症の合併が示唆されている染色体異常症であるダウン症候群では、カンジダ症が重症化することが少ない。

【診断】

a. リスクファクター

原疾患自体がもつ免疫不全状態が真菌感染を惹起する原発性免疫不全症では常に真菌感染のリスクを意識しておく必要がある。また、免疫不全症を呈する小児では、易感染性が真菌感染症の発症に関与している。患者の多くが免疫能の未熟な新生児・乳児であること、長期にわたり抗菌薬を使用していること、染色体異常を伴う場合もあること、また管理上人工呼吸器や中心静脈カテーテルを装着することなどがリスクファクターといえる。

b. 臨床所見

小児では抗菌薬不応性の発熱、咳嗽、多呼吸、呼吸困難、胸痛、低酸素血症、腹痛、頻回の下痢、哺乳力・食欲の低下、頭痛、不機嫌、意識障害などの徴候が診断の参考になることがある。血液や髄液など無菌的な検体から真菌が分離された場合、診断意義は大きく、基礎疾患や異物の存在により反復して真菌が分離される場合や抗菌薬に不応性の臨床症状がある場合には、深在性真菌感染症を疑う。診断は困難であることが多く、問診を含めた十分な経過観察を要する。

c. 検査所見

血清診断：補助診断法として、 β -D-グルカン値に加えて、アスペルギルス症ならアスペルギルス GM 抗原、カンジダ症ならカンジダマンナン抗原を測定して診断する。

画像検査：胸・腹部単純 X 線検査、腹部超音波検査、MRI 検査、CT 検査（カンジダ症ではびまん性陰影、浸潤

影、アスペルギルス症では halo sign、air-crescent sign）などの画像所見で補助的に深在性真菌症が疑われる場合も少なくない。

培養検査または病理組織学的診断：血液または喀痰の培養検査にて塗抹標本の鏡検で真菌が同定されるが、菌量とともにカンジダ症では仮性菌糸、アスペルギルス症では菌糸性菌要素などの増殖型の真菌要素の鏡検による検出も診断的価値が高い。

【治療】

小児領域での抗真菌薬の投与は、その有効性を考え、副作用のモニタリングを確実に行う必要がある。治療薬の投与期間については、臨床症状および検査所見（CRP、好中球数など）、 β -D-グルカン値および画像所見の改善状態から、総合的に判断する。

a. 予防投与

アスペルギルス症の予防には ITCZ【小児：保険適用外】内用液あるいはカプセル剤の経口投与が行われる。また、2014年、薬剤として小児適応を取得した VRCZ【予防投与では保険適用外】も使用されている。さらに推奨度は高くないが、AMPH-B【小児：保険適用外】の吸入療法（50 mg を蒸留水 10~20 mL で溶解し、1回 2~4 mL を 1日 2~5回吸入）を行うこともある。

カンジダ症の予防には FLCZ、VRCZ【予防投与では保険適用外】または ITCZ【小児：保険適用外】の経口投与が行われる。また、推奨度は高くないが、AMPH-B 経口投与（シロップを乳児 1~2 mL/回、幼児 2~3 mL/回、学童 4 mL/回を 1日 2~4回食後に投与）を行うこともある。

b. 経験的治療

L-AMB 点滴静注、CPFG 点滴静注、FLCZ 静注（アスペルギルス症には無効）、MCFG 点滴静注、VRCZ の点滴静注または経口投与および ITCZ【小児：保険適用外】点滴静注が行われる。

c. 標的治療

●アスペルギルス症

VRCZ 点滴静注（病勢期を過ぎたら、経口投与でも可）、L-AMB 点滴静注、CPFG 点滴静注、MCFG 点滴静注を行う。重症例では、CPFG または MCFG と L-AMB あるいは VRCZ との併用療法を行う。その他状況によって 5-FC【小児：保険適用外】を組み合わせる。

●カンジダ症

経験的治療での点滴静注と同じ。

E 小児領域フローチャート

→解説182～197頁

小児血液・腫瘍性疾患

A. どのような患者がハイリスクか

- 10日間以上遷延する好中球減少症
特に急性白血病の導入療法およびAMLの強化療法
- 同種HSCT後の好中球減少期
- GVHD
- ステロイド・免疫抑制薬の長期使用
3週間以上のステロイド薬
(プレドニゾン換算>0.3mg/kg/日)
- 中心静脈カテーテルの留置^{*1}

*1 予防の対象とはしない

B. どのような場合に発症を疑うか

発熱性好中球減少症 (FN)

- 広域抗菌薬を4～7日間投与しても発熱や呼吸器症状の持続あるいは再燃がみられた場合

好中球減少状態にない場合

臨床所見：抗菌薬不応の発熱、咳嗽、多呼吸、呼吸困難、胸痛、腹痛、頻回の下痢、哺乳力・食欲低下、頭痛、不機嫌、意識障害など

一般検査所見：CRP↑、SpO₂↓、肝機能異常など

画像所見：胸部X線の楔形影、スリガラス状陰影など

C. どのような検査を実施するか

血清診断：β-D-グルカン、カンジダマンナン抗原、アスペルギルスGM抗原

画像診断：胸部CT (halo sign, air-crescent signなど)
腹部超音波 (bull's eye sign)
腹部や頭部のMRIあるいはCT

眼底検査

培養検査：血液、髄液、胸水、尿、BALFなど
病理組織学的診断：生検、鏡検 (BALF)

確定診断例

予防投与

- FLCZ^{*2} 6～12 mg/kg/回 (最大 400 mg) 1日1回経口投与または静注 [B II]
- MCFG^{*2} 1 mg/kg/回 (最大 50 mg) 1日1回点滴静注 [A II]
- ITCZ^{§3} 内用液 2.5 mg/kg/回 1日2回または 5 mg/kg/回 1日1回 (1回最大 200 mg、1日最大 400 mg) 空腹時経口投与 [B II]
- VRCZ^{*3,4} 2～11歳または12～15歳で体重50kg未満：9 mg/kg/回 (最大 350 mg)、12～15歳で体重50kg以上：200 mg/回 (最大 300 mg) 1日2回食間経口投与 [B II]

*2 HSCT時のみ予防投与に保険適用

*3 ビンカルカロイド系薬やシクロホスファミド投与時には抗腫瘍活性の増強に注意

*4 予防投与は未承認 (2015年5月現在)

経験的治療

第一選択薬

- CPFG 50～70 mg/m²/回 (最大 70 mg) (loading dose：初日のみ 70 mg/m²/回 [最大 70 mg]) 1日1回点滴静注 [A I]
- MCFG 3～6 mg/kg/回 (最大 300 mg) 1日1回点滴静注 [B II]
- L-AMB^{*5} 2.5～5 mg/kg/回 1日1回点滴静注 [B I]
- FLCZ^{*5} 6～12 mg/kg/回 (最大 400 mg) 1日1回静注 [C I II]、アゾール系薬の予防がなされていない場合 [B II]

第二選択薬

- VRCZ^{*3,6} 2～11歳または12～15歳で体重50kg未満：8 mg/kg/回 (loading dose：初日のみ 9 mg/kg/回)、12～15歳で体重50kg以上：4 mg/kg/回 (loading dose：初日のみ 6 mg/kg/回) 1日2回点滴静注 [B III]
- ITCZ^{§3} 5 mg/kg/回 (最大 200 mg) 1日1回 (loading dose：初め2日間5 mg/kg/回 [最大 200 mg] 1日2回) 点滴静注 [B III]

真菌症疑い例

臨床診断例

*3 ビンカルカロイド系薬やシクロホスファミド投与時には抗腫瘍活性の増強に注意

*5 アスペルギルス症が疑われる場合には用いない

*6 トラフ血中濃度によるモニタリングを行うことが望ましい

標的治療

■カンジダ血症および播種性カンジダ症^{*7}

- MCFG^{*8} 3～6 mg/kg/回 (最大 300 mg) 1日1回点滴静注 [A I]
- CPFG^{*8} 50～70 mg/m²/回 (最大 70 mg) (loading dose：初日のみ 70 mg/m²/回 [最大 70 mg]) 1日1回点滴静注 [A II]
- L-AMB^{*9} 2.5～5 mg/kg/回 1日1回点滴静注 [B II]
- VRCZ^{*6,9} 2～11歳または12～15歳で体重50kg未満：8 mg/kg/回 (loading dose：初日のみ 9 mg/kg/回)、12～15歳で体重50kg以上：4 mg/kg/回 (loading dose：初日のみ 6 mg/kg/回) 1日2回点滴静注 [B III]
- FLCZ^{*9,10} 6～12 mg/kg/回 (最大 400 mg) 1日1回静注 [B II] ^{*11}

*6 トラフ血中濃度によるモニタリングを行うことが望ましい

*7 播種性カンジダ症の場合にはL-AMBを第一選択に推奨 [A III]

*8 *C. parapsilosis*の場合にはMCFGとCPFGで耐性のことがある

*9 *C. glabrata*では耐性が多く、FLCZとVRCZを推奨しない [D II]

*10 *C. krusei*は耐性であり、FLCZを推奨しない [D II]

*11 FLCZは重症ではなく、予防投与にアゾール系薬を使用していない場合にのみ推奨

■侵襲性アスペルギルス症

第一選択薬

- VRCZ^{*6} 2～11歳または12～15歳で体重50kg未満：8 mg/kg/回 (loading dose：初日のみ 9 mg/kg/回)、12～15歳で体重50kg以上：4 mg/kg/回 (loading dose：初日のみ 6 mg/kg/回) 1日2回点滴静注 [A I]
- L-AMB^{*5} 2.5～5 mg/kg/回 1日1回点滴静注 [A II]

第二選択薬

- CPFG 50～70 mg/m²/回 (最大 70 mg) (loading dose：初日のみ 70 mg/m²/回 [最大 70 mg]) 1日1回点滴静注 [B II]
- MCFG 3～6 mg/kg/回 (最大 300 mg) 1日1回点滴静注 [B III]
- 重症例でのCPFGまたはMCFGとL-AMBあるいはVRCZとの併用 [C I III]

中枢神経系感染あるいは基礎に腎障害があればL-AMBよりVRCZ (点滴静注) を推奨。効果不十分であればITCZ[§] (点滴静注) も考慮

§ 小児では未承認 (2015年5月現在)

※添付文書上、「通常、成人には」との適応年齢を限定する文言がないため、小児でも使用は可能と解釈される。ただし、【小児などへの使用】に注意書きがあるため、注意をしながら医師の判断の下での使用となる

小児血液・腫瘍性疾患

小児においても、成人と同様に HSCT や抗腫瘍薬をはじめとした白血病などに対する治療、放射線治療、ステロイド薬や免疫抑制薬による治療が一般化され、深在性真菌症の発生頻度は増加している。化学療法後には発熱性好中球減少症 (FN) として抗菌薬治療を開始した後に真菌症の発症がみられることがほとんどである。初期選択薬として広域抗菌薬を使用した後に不応であった場合に、いつの時点で真菌症を疑い検査・診断できるかが重要なポイントとなる。

【診断】

a. リスクファクター

従来の小児における血液腫瘍性疾患の報告では、AML がリスクであるとする報告がほとんどである (AML 全体の 10~15%)。さらに再発症例ではその頻度が高まることも知られている。さらに、他の造血器疾患でも寛解導入時には注意が必要である。また、HSCT は真菌症の重要なリスクファクターとなり好中球減少時と GVHD の発現の時期の二峰性に多いことも知られている。ステロイド薬を含む免疫抑制薬は真菌症の発症を助長することは知られており、GVHD の場合にはそれ自体による免疫抑制とさらに免疫抑制薬の使用が真菌症発症に関与しているとされている。

b. 臨床所見

好中球減少状態の場合には、広域抗菌薬で反応しなかったことが、発熱以外に症状がなくても深在性真菌症を疑う根拠となり得る。また、抗菌薬が当初効いていたのに、再び発熱してきた場合には特に注意が必要である。好中球減少状態にない場合には、他の小児疾患における深在性真菌症と同様である。診断は困難であることが多く、問診を含めた十分な経過観察を要する。

c. 検査所見

血清診断：補助診断法として、 β -D-グルカンやカンジダマンナン抗原、アスペルギルス GM 抗原などの血清学的検査があるが、感度や特異度に差異があるためいくつかの検査法を組み合わせで診断する。

画像診断：腹部超音波検査 (肝における bull's eye sign)、MRI 検査 (肝脾小膿瘍など)、CT 検査 (肺における halo sign, air-crescent sign) などの画像所見で補助的に深在性真菌症が疑われる場合も少なくない。なお、腹部 CT では肝臓や腎臓の膿瘍は造影しなければ検出できな

いことが多いため注意が必要である。

培養検査または病理組織学的診断：血液または喀痰培養にて塗抹標本の鏡検で真菌が同定されるが、菌量とともに菌糸性菌要素などの増殖型の真菌要素の診断的価値が高い。

さらに真菌性眼内炎を引き起こす症例もみられることもあり、眼底検査は眼症状がなくても行うべきである。

【治療】

a. 予防投与

一般的な化学療法時の予防には FLCZ 【予防：HSCT 時のみ保険適用】の経口投与が行われている。ITCZ (内服液) 【小児：保険適用外】の経口投与が行われることもある。ただし、ピンクリスチンなどとの相互作用があるために注意が必要である。また、HSCT 症例では MCFG の点滴静注による予防が認められており推奨される。

b. 経験的治療

FN で、広域抗菌薬の数日間の投与に不応の場合には、深在性真菌症が強く疑われる。確定診断を待っているのは致命的になりかねないので、経験的な抗真菌治療を直ちに行う。まだ菌種が同定できていないので、アスペルギルスに抗菌活性をもつ CPFPG 点滴静注、MCFG 点滴静注か L-AMB 点滴静注を推奨する。カンジダ症が疑われ、かつアゾール系薬の予防投与がなされていない場合に限り FLCZ 静注を用いてもよい。第二選択薬として VRCZ や ITCZ 【小児：保険適用外】の点滴静注を用いる。その後、検査により診断が確定した場合には、下記の標的治療に移行する。

c. 標的治療

血液培養、喀痰培養にて明らかに真菌が証明された際は深在性真菌症と診断し、治療を開始する。カンジダ血症の場合には、MCFG 点滴静注、CPFPG 点滴静注、L-AMB 点滴静注、VRCZ 点滴静注あるいは FLCZ 静注を推奨する (ただし、予防にアゾール系薬を使用していた場合には FLCZ を推奨しない)。なお、播種性カンジダ症の場合には、L-AMB 点滴静注が第一選択薬として推奨される。一方、アスペルギルス症では VRCZ 点滴静注が第一選択薬として推奨される。特に中枢神経系感染症では薬剤移行性から考慮すべきである。忍容性の面から L-AMB 点滴静注がこれに次ぐ。また、重症例では VRCZ あるいは L-AMB との併用で CPFPG 点滴静注または MCFG 点滴静注を用いてもよい。

なお、VRCZ は年齢や個人差により代謝が異なることがあるため、トラフ血中濃度測定によるモニタリングを行うことが望ましい。

E 小児領域フローチャート

→解説182~197頁

新生児(深在性カンジダ症を中心に)

A. どのような患者がハイリスクか

- より短い胎週数(超早産児)
- 極低出生体重児
- 経膈分娩による出生
- 人工呼吸器
- 中心静脈カテーテル留置
- 外科的処置を要する児
- 壊死性腸炎や消化管穿孔
- 経腸栄養の遅れ
- 長期の高カロリー輸液
- 長期の抗菌薬使用
- H₂ ブロッカー・プロトンポンプ阻害薬やステロイド薬の使用
- 複数箇所からの真菌の検出やカンジダ様皮膚炎の存在

■先天性カンジダ症の場合

- 絨毛膜羊膜炎
- 臍帯炎
- 早産
- 母体のIUD使用
- 産道からのカンジダ検出

予防投与 (発症頻度を考慮して対象児を選択)

- FLCZ 3または6 mg/kg/回を生後2週まで72時間毎に、生後3~4週は48時間毎に、生後5~6週は24時間毎に静注もしくは経口投与(生後6週間または点滴終了まで) [B I]
- MCFG 1 mg/kg/回 1日1回1時間以上かけて点滴静注(生後6週間または人工呼吸器と中心静脈カテーテル留置が終了するまで) [C1 III]

先天性カンジダ症

- 低出生体重児の場合
- 深部感染症状を有する成熟児の場合

B. どのような場合に発症を疑うか

臨床所見:

細菌感染と同様な新生児期感染徴候、長期の抗菌薬使用歴、表在からの真菌の検出、カンジダ様皮膚炎

一般検査所見:

WBC ↑、好酸球 ↑、血小板 ↓、CRP ↑、尿蛋白・尿潜血陽性などの異常検査所見

経験的治療

- FLCZ 6~12 mg/kg/回を生後2週までは72時間毎に、生後3~4週は48時間毎に、生後5週以降は24時間毎に静注もしくは経口投与(早期に有効血中濃度を得るために初回量を倍量投与可) [B II]
- CPFPG 25 mg/m²/回 1日1回1時間で点滴静注 [B II]
- MCFG 1~6 mg/kg/回 1日1回1時間以上かけて点滴静注(10~15 mg/kgまで増量可能) [B II]

C. どのような検査を実施するか

血清診断: β-D-グルカン、カンジダマンナン抗原

画像診断: 腎内病変(fungus ballなど)、肝内病変、頭蓋内病変、心膜炎などの合併症の検索のために、胸・腹部単純X線検査、頭部・心臓・腹部超音波検査、CT検査、MRI検査

眼底検査: カンジダ眼内炎の検索

培養検査: 血液、髄液、尿など

病理組織学的診断: 生検(肺・肝臓など)

真菌症疑い例

臨床診断例

確定診断例

標的治療

第一選択薬

- CPFPG 25 mg/m²/回 1日1回1時間で点滴静注 [B I]
- FLCZ 6~12 mg/kg/回を生後2週までは72時間毎に、生後3~4週は48時間毎に、生後5週以降は24時間毎に静注もしくは経口投与(早期に有効血中濃度を得るために初回量を倍量投与可) [B II]
- MCFG 3~6 mg/kg/回 1日1回1時間以上かけて点滴静注(10~15 mg/kgまで増量可能) [B II]

第二選択薬

- L-AMB[§] 2.5~5 mg/kg/回 1日1回1~2時間以上かけて点滴静注 [B II]
- AMPH-B[§] 0.5~1 mg/kg/回 1日1回3~6時間以上かけて点滴静注 [B II]

第三選択薬

- VRCZ 2歳以上の用法用量を参考に考慮 [C1 III]

§ 新生児では未承認。わが国における新生児での保険適用はL-AMB、FLCZ、MCFG、CPFPGのみ(2015年4月現在)。

※添付文書上、「通常、成人には」との適応年齢を限定する文言がないため、小児でも使用は可能と解釈される。ただし、【小児などへの使用】に注意書きがあるため、注意をしながら医師の判断の下での使用となる

新生児(深在性カンジダ症を中心に)

新生児期の深在性真菌感染症は、ほとんどがカンジダ属による感染であるため、深在性カンジダ感染症の管理を示す。

【診断】

子宮内あるいは産道からの感染による出生後早期に発症する先天性カンジダ症は、絨毛膜羊膜炎、臍帯炎、早産、母体のIUD使用や産道からのカンジダの検出が関連し、全身性の皮膚病変や部分的な皮膚炎を有するため診断しやすい。出生後に感染するカンジダ感染症は、フローチャートに示すようなリスクファクターを複数有する極低出生体重児や外科的治療を要する児に発症することがほとんどである。カンジダ感染症に特異的な症状を新生児で見出すことは難しいため、感染徴候を有する際には細菌感染症とともにカンジダ感染症も念頭に置く必要がある。通常の感染症検索として行う一般血液・尿検査と無菌部位の病原菌検索以外に、血中のカンジダマンナン抗原や β -D-グルカン値による補助診断を加える。合併症の検索のために深部臓器の画像検査や眼科検査を行う。

【治療】

a. 予防投与

予後不良な真菌感染の現状を鑑み、超低出生体重児などの真菌感染の危険性が高い児への抗真菌薬の予防投与が実証されている。有効性に関する根拠がある一方、地域や施設による真菌感染発症率の相違、薬剤への耐性化、保険収載がないなどの理由から一律的な予防投与には議論の余地がある。したがって、真菌感染の発症率が高い施設や対象児のみに予防投与は考慮される。予防投与に用いる抗真菌薬として実証されているFLCZの投与方法をフローチャートに記載した。FLCZに対する耐性菌を想定してMCFGを予防投与に用いるわが国での現状がある。抗真

菌薬の予防投与期間は、生後6週間または人工呼吸器や中心静脈カテーテル留置などの集中治療が終了するまでとされている。

b. 経験的治療

先天性カンジダ症は臨床症状から比較的診断が容易であるため、低出生体重児や深部臓器症状を有する成熟児が経験的治療の対象となる。さらに、極低出生体重児や外科的治療を要する児においてカンジダ感染症が疑われた際にも、経験的治療を開始する。新生児領域における真菌感染の頻度が最も多いのがカンジダ症であることを考慮し、投与量が規定されている比較的安全なCPFG、FLCZ、MCFGのいずれかが、経験的治療薬として推奨される。2014年12月に保険適用されたCPFGは、欧米ではすでに実績があるためMCFGと同様に経験的治療薬として推奨される。施設内で検出されるカンジダ属の感受性や予防投与薬の種類を考慮して選択することになる。

c. 標的治療

菌種が同定された後には、抗真菌活性や臓器移行性を考慮して標的治療を開始する。第一選択薬としてもCPFG、FLCZ、MCFGのいずれかが推奨されるが、これらの抗真菌薬に耐性を示すカンジダ属や他の真菌による感染の場合は、第二選択薬としてL-AMBかAMPH-Bが選択される。2014年10月に小児領域でも保険適用されたVRCZは、L-AMBが無または低反応であった新生児カンジダ菌血症に対して高い有効性を示した報告がなされた。難治例に対する救済療法やアスペルギルス属に対する治療薬として新生児領域でも期待されるが、新生児における安全性や投与量について検証が必要である。

なお、本項ではより実臨床に沿ったものとするため、添付文書に記載されている投与量でなく、新生児や低出生体重児で検証された投与量をフローチャート内に記載している。成人や他の小児領域で選択されるITCZは、新生児での投与量が不明で、有効性も検証されていないため、現時点での推奨を控える。