

真菌性腹膜炎症例から分離された *Candida* 属に対する 抗真菌薬の薬剤感受性と真菌性腹膜炎のリスクファクター のレビューおよびイトラコナゾールの臨床的 ブレイクポイントに関する検討

山岸由佳・寺田道徳・大木恵美子・三嶋廣繁
愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

(2009年2月27日受付)

2001年1月から2007年6月に真菌性腹膜炎と診断された患者の腹水検体から分離した *Candida* 属96株の itraconazole (ITCZ) およびその他抗真菌薬6薬剤に対する感受性を測定し、*in vitro* に抗真菌活性を評価した。*Candida* 属に対する MIC 測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 に準拠した微量液体希釈法で実施した。抗真菌薬は、amphotericin B (AMPH-B), fluconazole (FLCZ), itraconazole (ITCZ), micazazole (MCZ), voriconazole (VRCZ), micafungin (MCFG) および flucytosine (5-FC) を用いた。*Candida* 属96株の内訳は、*C. albicans* 37株 (38%), *C. glabrata* 30株 (31%), *C. tropicalis* 16株 (17%), *C. parapsilosis* 13株 (14%) であった。薬剤感受性は、non-*albicans Candida* に対して、概ね MCFG, VRCZ > ITCZ > FLCZ の順であった。CLSI のブレイクポイントに従うと、*C. albicans* では FLCZ 耐性2株 (5.4%), ITCZ 耐性8株 (21.6%), VRCZ 耐性2株 (5.4%) を認めた。真菌性腹膜炎の症例において ITCZ 静注薬で治療された16症例についてレトロスペクティブに、臨床効果について検討した結果、ITCZ の MIC 値が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下は全例有効であったが、MIC 値が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ では無効例2例、有効例2例で、MIC 値が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では無効であった。CLSI 基準では *Candida* 属に対する ITCZ のブレイクポイントは、S: ≤ 0.125 , S-DD: 0.25~0.5, R: ≥ 1 となっているが、自験例からは ITCZ のブレイクポイントを S: ≤ 1 , S-DD: 2, R: ≥ 4 のように設定するのが良いと考えられ、今後データを蓄積し、再評価するべきであると考えられた。

近年、癌化学療法や臓器移植の進歩に伴い免疫低下による易感染性患者が増加し、深在性真菌感染症の発生にも増加傾向がみられている。また、深在性真菌感染症の予防や治療に使用されることが多いアゾール系抗真菌剤の耐性株または低感受性株が臨床分離菌にみられつつあることも問題になっている。抗真菌薬を適正に使用するためには、

臨床分離株の各種抗真菌薬に対する感受性を把握しておくことも重要であると考えられる。そこで、今回、我々は2001年から2007年の間に真菌性腹膜炎から分離された真菌を用い、現在上市されている抗真菌薬7剤に対する感受性を測定したので報告する。

I. 材料と方法

(1) 抗真菌薬の薬剤感受性

1. 臨床分離株

2001年1月から2007年6月の6年5ヵ月間に岐阜大学医学部附属病院で真菌性腹膜炎と診断された患者の腹水から分離された真菌96株を用いた。真菌性腹膜炎の診断は、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」¹⁾を満たすものとした。*Candida*属各菌種の同定は、アピ20Cオクサノグラム (bioMerieux Japan Ltd.)を用いた。

2. 使用抗真菌薬

抗真菌薬は、amphotericin B (AMPH-B: Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), fluconazole (FLCZ: Pfizer, Groton, CT, USA), itraconazole (ITCZ: ヤンセンファーマ, 東京), miconazole (MCZ: 持田製薬, 東京), voriconazole (VRCZ: Pfizer, Groton, CT, USA), micafungin (MCFG: アステラス製薬, 東京) および flucytosine (5-FC: 和光純薬工業株式会社, 東京) を使用した。

3. 感受性試験

*Candida*属に対するMICは、Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSIが推奨する酵母の感受性測定標準法 M27-A3²⁾に準拠した微量液体希釈法を用いて測定した。摂種菌量は $0.5 \sim 2.5 \times 10^3$ CFU/mLとし、35°Cで48時間培養し、すべての菌株について発育対照ウエルにおいて十分な発育が認められた時点で、各ウエルの濁度をCLSI M27-A3の基準にしたがってスコア化(0~4)した。MIC値の定義はM27-A3に準拠し、AMPH-BおよびMCFGはスコア0、5-FC、FLCZ、ITCZ、MCZおよびVRCZはスコア2以下を示した最小薬剤濃度とした。なお、精度管理株は、*Candida parapsilosis* ATCC 22019を用い、測定ごとに試験菌株とまったく同じ条件で測定し、MIC測定範囲が

CLSI M27-A3において設定されている範囲内にあることを確認した。

(2) イトラコナゾールの臨床的ブレイクポイントに関する検討

今回検討対象とした*Candida*属96株のうち、2006年12月以降にITCZ静注薬で治療された16症例を抽出し、臨床効果について後方視的に検討した。ITCZ投与により37°C未満への解熱を認め、検出部位からの同真菌検出が陰性化したものを臨床的に有効と判定した。

II. 結果

(1) 抗真菌薬の薬剤感受性

真菌性腹膜炎患者の腹水検体から分離された真菌96株は、すべて*Candida*属で、菌種別にみると*Candida albicans* 37株(38.5%)、*Candida glabrata* 30株(31.3%)、*Candida tropicalis* 16株(16.7%)、*Candida parapsilosis* 13株(13.5%)であり、*Candida non-albicans*の分離頻度は59/96(61.5%)であった。

次に、今回分離された腹水由来の*Candida*属の菌種別に、現在上市されている抗真菌薬7種類のMIC値を測定した。*Candida*属の菌種別に各抗真菌薬のMIC値をTable 1に示す。*non-albicans Candida*に対する薬剤感受性は、MCFGとVRCZは良好な抗真菌活性を示し、同じアゾール系でもITCZはFLCZよりも良好な抗真菌活性を示した(MCFG, VRCZ > ITCZ > FLCZ)。

次に、CLSI (CLSI M27-A3, 2008)の感受性に従い、各抗真菌薬に対する真菌別の薬剤感受性を検討した。*C. albicans* 37株では、FLCZのMIC値(幾何平均値 $0.799 \mu\text{g/mL}$, MIC₅₀ $0.5 \mu\text{g/mL}$, MIC₉₀ $8 \mu\text{g/mL}$)はやや高値を示し、MIC値 $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ のFLCZ耐性株を2株(5.4%)認めた。FLCZ耐性株*C. albicans* 2株に対するその他の各

Table 1. MICs of antifungal agents for clinical isolates of *Candida* species.

| Organisms (no. of isolates) | Com- pound | MIC (μ g/mL) | | | | | | | | | | MIC range (μ g/mL) | MIC ₅₀ (μ g/mL) | MIC ₉₀ (μ g/mL) | |
|-----------------------------------|---------------|-------------------|------|-----|---|----|---|---|----|----|-----------|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| | | ≤ 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | ≥ 64 | | | | |
| <i>C. albicans</i> (37) | AMPH-B | 18 | 13 | 5 | 1 | | | | | | | | $\leq 0.125 - 1$ | 0.25 | 0.5 |
| | FLCZ | | 13 | 9 | 4 | 3 | 4 | 2 | | | | 2 | $0.25 - \geq 64$ | 0.5 | 8 |
| | ITCZ | 26 | | 3 | 4 | 1 | 1 | | | | | 2 | $\leq 0.125 - 32$ | ≤ 0.125 | 2 |
| | MCZ | 26 | 6 | | 1 | 3 | 1 | | | | | | $\leq 0.125 - 4$ | ≤ 0.125 | 2 |
| | VRCZ | 35 | | | | | | 1 | 1 | | | | $\leq 0.125 - 16$ | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| | MCFG | 37 | | | | | | | | | | | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| | 5-FC | 12 | 25 | | | | | | | | | | $\leq 0.125 - 0.25$ | 0.25 | 0.25 |
| <i>C. glabrata</i> (30) | AMPH-B | 2 | 12 | 12 | 4 | | | | | | | | $\leq 0.125 - 1$ | 0.5 | 1 |
| | FLCZ | | | | 9 | 10 | 7 | 4 | | | | | $1 - 8$ | 2 | 8 |
| | ITCZ | 10 | 5 | 7 | 7 | 1 | | | | | | | $\leq 0.125 - 2$ | 0.25 | 1 |
| | MCZ | 16 | 11 | 3 | | | | | | | | | $\leq 0.125 - 0.5$ | ≤ 0.125 | 0.25 |
| | VRCZ | 20 | 6 | 4 | | | | | | | | | $\leq 0.125 - 0.5$ | ≤ 0.125 | 0.5 |
| | MCFG | 20 | 6 | 4 | | | | | | | | | $\leq 0.125 - 0.5$ | ≤ 0.125 | 0.5 |
| | 5-FC | 30 | | | | | | | | | | | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| <i>C. tropicalis</i> (16) | AMPH-B | | | 13 | 3 | | | | | | | | $0.5 - 1$ | 0.5 | 1 |
| | FLCZ | | 2 | 7 | 2 | 3 | | | 1 | 1 | | | $0.25 - 32$ | 0.5 | 16 |
| | ITCZ | 11 | | 3 | 1 | | 1 | | | | | | $\leq 0.125 - 4$ | ≤ 0.125 | 1 |
| | MCZ | 4 | 7 | 4 | 1 | | | | | | | | $\leq 0.125 - 1$ | 0.25 | 0.5 |
| | VRCZ | 14 | 1 | 1 | | | | | | | | | $\leq 0.125 - 0.5$ | ≤ 0.125 | 0.25 |
| | MCFG | 16 | | | | | | | | | | | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| | 5-FC | 9 | 5 | 2 | | | | | | | | | $\leq 0.125 - 0.5$ | ≤ 0.125 | 0.5 |
| <i>C. parapsilosis</i> (13) | AMPH-B | | | 10 | 3 | | | | | | | | $0.5 - 1$ | 0.5 | 1 |
| | FLCZ | | 2 | 7 | 3 | 1 | | | | | | | $0.25 - 2$ | 0.5 | 1 |
| | ITCZ | 12 | 1 | | | | | | | | | | $\leq 0.125 - 0.25$ | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| | MCZ | 1 | 9 | 1 | 2 | | | | | | | | $\leq 0.125 - 1$ | 0.25 | 1 |
| | VRCZ | 13 | | | | | | | | | | | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| | MCFG | | | 1 | 9 | 3 | | | | | | | $0.5 - 2$ | 1 | 2 |
| | 5-FC | 10 | 3 | | | | | | | | | | $\leq 0.125 - 0.25$ | ≤ 0.125 | 0.25 |

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

抗真菌薬のMIC値は、AMPH-B, 5-FC, MCFGがMIC値 $\leq 1 \mu$ g/mLと良好な抗真菌活性であったが、ITCZ 32 μ g/mL, MCZ 2~4 μ g/mL, VRCZ 8~16 μ g/mLと耐性を示した。また、ITCZに耐性株は8株(21.6%)、VRCZ耐性株は2株(54.1%)認められた。

C. glabrata 30株では、FLCZのMIC値は1~8 μ g/mL (幾何平均値 2.297 μ g/mL, MIC₅₀ 2 μ g/mL, MIC₉₀ 8 μ g/mL)と高値であった。また、ITCZ耐性株は8株(26.7%)認められたが、その他の各抗真菌薬のMIC値は治療域内にあった。

C. tropicalis 16株では、FLCZに対して低感受性株が2株 (MIC値はそれぞれ 16 μ g/mL, 32 μ g/mL)認められた。また、ITCZに耐性を2株

(12.5%) 認めた。その他の各抗真菌薬は強い抗真菌力 (MIC値の幾何平均値 0.125~0.917 μ g/mL)を示した。

C. parapsilosis 13株では、CLSIのブレイクポイントに従うと、ITCZに1株低感受性 (MIC; 0.25 μ g/mL)を認めた。VRCZのMICは、すべての株で $\leq 0.125 \mu$ g/mLであった。MCFGの*C. parapsilosis*に対するMIC値は、*C. parapsilosis*以外の*Candida*属と比して、0.5~2 μ g/mLと高値であった。

(2) イトラコナゾールの臨床的ブレイクポイントに関する検討

ITCZに対するMIC値が1 μ g/mL以下の症例は

Table 2. Association between MIC value and clinical efficacy in patients with *Candida* peritonitis treated by itraconazole.

| Case no. | Age (yr) | Sex | Causative organism | MIC (μ g/mL) | Clinical efficacy |
|----------|----------|--------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 65 | male | <i>C. albicans</i> | 0.25 | effective |
| 2 | 68 | female | <i>C. albicans</i> | 0.25 | effective |
| 3 | 56 | male | <i>C. albicans</i> | 0.5 | effective |
| 4 | 69 | male | <i>C. albicans</i> | 0.5 | effective |
| 5 | 61 | male | <i>C. albicans</i> | 1 | effective |
| 6 | 66 | female | <i>C. albicans</i> | 1 | effective |
| 7 | 63 | male | <i>C. albicans</i> | 1 | effective |
| 8 | 64 | female | <i>C. albicans</i> | 2 | effective |
| 9 | 60 | male | <i>C. albicans</i> | 2 | not effective |
| 10 | 54 | female | <i>C. glabrata</i> | 2 | effective |
| 11 | 71 | female | <i>C. glabrata</i> | 4 | not effective |
| 12 | 62 | male | <i>C. tropicalis</i> | 0.5 | effective |
| 13 | 49 | female | <i>C. tropicalis</i> | 2 | not effective |
| 14 | 70 | female | <i>C. parapsilosis</i> | 0.125 | effective |
| 15 | 65 | female | <i>C. parapsilosis</i> | 0.125 | effective |
| 16 | 64 | male | <i>C. parapsilosis</i> | 0.5 | effective |

Clinical efficacy was judged by both fever down and eradication of causative fungi.

全例有効であったが、MIC値が2 μ g/mLでは無効例2例 (*C. albicans*, *C. tropicalis*)と有効例2例 (*C. albicans*, *C. glabrata*)を認め、MIC値4 μ g/mL以上では無効例1例 (*C. glabrata*)であった(Table 2)。

III. 考察

腹膜炎は、その炎症反応過程により一次性、二

次性、三次性に分類される。一次性は腸管損傷を伴わない腹膜炎である。二次性腹膜炎は、最も多い腹膜炎で、腸管穿孔などの消化管損傷を伴う腹膜炎と定義される。三次性腹膜炎は、二次性腹膜炎の適切な初期治療後にみられる持続性または反復性腹膜炎として考えられている³⁾。特に、二次性では外科やICUなどで頻度が高くみられ⁴⁾、*Candida*属は院内感染型腹膜炎(nosocomial peri-

tonitis)の原因微生物として特に重要である^{5,6)}。また、腹膜炎患者は在院日数やICU滞在期間、人工換気の期間を長くする要因でもある⁷⁾。腹膜炎に占める真菌の割合は、40%にまで上ると報告されており^{6,8,9)}、特に、*Candida*性腹膜炎では、無治療の場合、死亡率が60~70%と高く¹⁰⁾、また適切な抗真菌治療をしても死亡率は、しばしば50%以上と高い場合があるため、注目すべき病態と推察される^{11~16)}。

1949年~2008年に報告されたカンジダ性腹膜炎では、「腹膜炎(peritonitis)」および「*Candida*」をキーワードに、PubMedを用いて検索された352文献のうち、英語および日本語による論文で、腹膜炎の原因真菌が*Candida*属であり、患者背景が調査可能であった原著論文と症例報告、167文献

1210症例を検討した^{5,9,11,17~179)}。その結果、成人が1090症例、新生児を含む小児が120症例であった。カンジダが検出された場合の病原性については、検索文献ごとに従い、明らかなコロニーゼーションである場合や、腹水から検出されたが、無症候性である場合、明らかに病原性が考えられにくい場合は除外した。その結果、重複例を含むカンジダ1215株のうち、分類可能であった*Candida*属527株は、*C. albicans* 49.9%、non-*albicans Candida* 50.1%であり、non-*albicans Candida*は、*C. parapsilosis* 126株 47.7%、*C. glabrata* 61株 23.1%、*C. tropicalis* 39株 14.8%の順に多く検出されていた(Table 3)。今回検討した真菌性腹膜炎患者の腹水由来株では、*C. albicans*の分離は38.5%にとどまっており、non-*albicans Candida*

Table 3. Causative organisms isolated from patients with *Candida* peritonitis according to the previous references.^{5,9,11,17~179)}

| Organisms | No. of isolates |
|--|-----------------|
| <i>Candida albicans</i> | 263 |
| <i>Candida non-albicans</i> | |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 126 |
| <i>Candida glabrata</i> | 61 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 39 |
| <i>Candida krusei</i> | 8 |
| <i>Candida lusitaniae</i> | 5 |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 5 |
| <i>Candida famata</i> | 2 |
| <i>Candida pseudotropicalis</i> | 2 |
| <i>Candida sake</i> | 1 |
| <i>Candida intermedia</i> | 1 |
| <i>Candida norvegensis</i> | 1 |
| <i>Candida subhashii</i> | 1 |
| Other <i>Candida non-albicans</i> spp. | 12 |
| Not identified <i>Candida</i> species | 688 |
| Total | 1215 |

Table 4. Initiating events in 954 cases of *Candida* peritonitis from spontaneous disease.^{5,9,11,17~179)}

| Disorder | No. of patients |
|--|-----------------|
| Peritoneal dialysis* | 570 |
| Percutaneous endoscopic gastrostomy | 2 |
| Gastric | |
| Gastroduodenal ulcer perforation | 222 |
| Pneumatic esophageal rupture | 3 |
| Colonic | |
| Perforated appendicitis | 2 |
| Perforated colitis | 36 |
| Perforated colon carcinoma | 4 |
| Perforated foreign body | 1 |
| Traumatic perforation | 6 |
| Neonatal | |
| Chimney repair of gastroschisis | 1 |
| Midgut volvulus | 1 |
| Imperforate anus | 1 |
| Focal intestinal perforation | 24 |
| Necrotizing enterocolitis | 20 |
| Propionic acidemia | 1 |
| Unknown | 1 |
| Miscellaneous | |
| Necrotizing cholecystitis and pancreatitis | 16 |
| Pelvic peritonitis | 16 |
| Cirrhotic ascites | 10 |
| Pancreatic abscess | 3 |
| Intraperitoneal rupture of renal abscess | 2 |
| Aortoduodenal fistula | 2 |
| Perforated cholecystoduodenal fistula | 2 |
| SMA [¶] thrombosis with intestinal necrosis | 1 |
| Unknown | 4 |
| Total | 954 |

* Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), automated peritoneal dialysis (APD), continuous cycling peritoneal dialysis (CCPD)

[¶] Superior mesenteric artery

の分離頻度が高くなっていた結果であった。また、透析関連カンジダ腹膜炎は、570例、術後カンジダ腹膜炎は、158例で内訳は腸管術後が最多であった(Table 4, 5)。

腹腔内から真菌が検出された場合には予後不良因子となり術後合併症が増加するという報告がある一方で、その病原性や、抗真菌薬への投与の必要性などについては未だ議論の多いところである^{180~182}。

深在性真菌症の病態には、原因真菌の種類、発症病型、宿主の基礎疾患や医療的介入状態などの多様な条件が関与しているため、単純に画一的な

抗真菌薬療法を実施するわけにはいかない。そこで、日本でも2003年3月に「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 第1版」¹⁾が提唱され、深在性真菌症の診断レベルに応じて行う標的治療、経験的治療、予防投与に推奨される抗真菌薬が提示された。2007年2月には、その後に明らかとなったエビデンスに基づいて、さらに治療選択に第1版提唱後に臨床導入された抗真菌薬や新しい剤型を含めた改訂版¹⁸³⁾が提唱された。近年では、深在性真菌症療法において抗真菌薬の種類や用法・用量を適切に選択する有用な手がかりとして、薬力学(pharmacodynamics: PD)の概念も注目

Table 5. Initial elective operations in 158 cases of postoperative *Candida* peritonitis.^{5,9,11,17~179)}

| Disorder | No. of patients |
|--|-----------------|
| Gastric (gastrectomy, gastric bypass) | 13 |
| Biliary (CBDE*, choledochojejunostomy) | 3 |
| Small intestine (jejunoileal bypass, enterolysis) | 4 |
| Colonic (colectomy, ureteral diversion with ileocolonic loop) | 59 |
| Pancreaticoduodenectomy | 4 |
| Miscellaneous | |
| Cesarean section, hysteroscopy, hysterectomy | 3 |
| Colonic necrosis after aneurysmectomy | 2 |
| Aortorenal bypass | 1 |
| Cardiac surgery | 1 |
| Nephrectomy | 1 |
| Hepatic resection | 1 |
| Liver transplantation | 20 |
| Kidney transplantation | 1 |
| Cardiac and kidney transplantation (simultaneous double-organ transplantation) | 1 |
| Resection of a villous adenoma of the periampullary region | 1 |
| Ventriculoperitoneal shunt (VPS) | 2 |
| Unknown | 40 |
| Total | 158 |

*Common bile duct exploration

されている。そこで、今回、新規の抗真菌薬を含めた抗真菌薬について真菌臨床分離株の感受性を測定するとともに、PDの観点も踏まえて深在性真菌症に対する適切な抗真菌薬の治療について考察した。

今回、我々は、腹水由来の *Candida* 属を用いて7種類の抗真菌薬のMICを測定した。「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」で外科領域、救急・集中治療領域、産婦人科領域の経験的治療における第1選択薬として推奨されるMCFGとFLCZのMICは、*C. parapsilosis*についてはMCFGの幾何平均値が1.113 $\mu\text{g/mL}$ と高値であったが、これ以外の菌種ではMICは概ね低値に分布しており強い抗菌力を示した。MCFG 50 mgをヒトに投与した時の最高血中濃度は $3.36 \pm 0.28 \mu\text{g/mL}$ (Mean \pm S.D.)と報告されており¹⁸⁴⁾、今回測定した臨床分離株に対するMICを上回っている。一方で、MCFGはヒト血清またはヒト血清アルブミンを添加した培地では、MICは非添加時に比べて50~100倍程度増加するとの報告がある^{185,186)}。MCFGは血清蛋白結合率が99.8%と非常に高い¹⁸⁴⁾ため、血清を添加すると血清アルブミンとの高率な結合によりMIC値が上昇すると考えられている^{185,186)}。このように、血清添加によりMIC値が上昇するという事実を考慮すると、今回測定したMIC値を実際の標的組織におけるMCFGのMIC値としてみなすことは難しく、*in vitro*試験から得られる情報の限界といえる。

次に、FLCZのMIC値をみると *C. albicans* に対する値はやや高く分布し、耐性株も37株中2株(5.4%)に認められた。FLCZ耐性の *C. albicans* に対する各抗真菌薬の抗菌力は、ITCZ, MCZ, VRCZでも弱い抗菌力を示しており、PFALLERら¹⁸⁷⁾のMCFGに耐性でITCZに対し感受性である結果と大きく異なっていた(自験例: ITCZ ≥ 32 , PFALLERら: 0.12~2 $\mu\text{g/mL}$)。また、臨床での分離頻度が増加している non-*albicans Candida* のうち

C. glabrata に対するMICは高値で、*C. tropicalis* の2株に対して低感受性を示した。その他の薬剤のAMPH-B, 5-FC, ITCZ, MCZ, VRCZでは、臨床分離株の各菌種に対してMICは比較的低値に分布し、抗菌力にバラツキが少ないことが確認された。ただし、ITCZ, MCZ, VRCZは、FLCZ耐性の *C. albicans* 2株に対するMICは高値を示した。近年、FLCZ耐性の *C. glabrata* や *Candida krusei* など一部の non-*albicans Candida* にはFLCZは抗真菌活性が低いという報告^{188,189)}が認められるが、自験例では non-*albicans Candida* に対するFLCZの抗真菌活性は比較的良好であった。

本来、抗真菌薬のブレイクポイントは、侵襲性カンジダ症の中で最も頻度の高いカンジダ血症について検討されるべきかもしれないが、カンジダ腹膜炎の予後がよいとはいえないこと、カンジダ血症へ移行する可能性があること、組織内(この場合腹水)濃度の測定が困難であることなどの理由から、自験例では症例数は少ないものの、真菌性腹膜炎から分離されたカンジダ属に対する各種抗真菌薬の薬剤感受性試験の検討された報告が少ないことから、各抗真菌薬に設定されているブレイクポイントについて検討した。すると、ITCZのブレイクポイントに問題点があると思われた。

ITCZはステロール14-脱メチル化酵素阻害によるエルゴステロール合成を阻害するという作用機序を有する抗真菌薬である。日本では1993年7月から、経口カプセル製剤(イトリゾールカプセル[®])が、2006年7月から内溶液(イトラコナゾール[®])が臨床使用され、2006年12月には、注射用製剤が使用可能となった。深在性真菌症に対するITCZの *Candida* 属に対する抗菌活性は良好であるという報告が多い^{188,190~192)}(Table 6)。また、PDの観点からみると、脂溶性であるITCZは血漿から各組織への移行が良好で、組織からの消失も緩やかであると報告されている¹⁹³⁾。したがって、ITCZを深在性真菌感染症療法に用いた場合、

Table 6. *In vitro* susceptibility of *Candida* species to itraconazole in comparison with current large multicenter surveys on invasive candidiasis.^{188,191~193)}

| Species | No. and <i>in vitro</i> susceptibility of isolates | | | | | | | | | | | |
|------------------------|--|-------------------|-------------------|--|-------------------|-------------------|--|-------------------|-------------------|----------|-------------------|-------------------|
| | Pfaller et al. ^{188), 193)} | | | Cuenca-Estrella et al. ¹⁹¹⁾ | | | Ostrosky-Zeichner et al. ¹⁹²⁾ | | | Our data | | |
| | n | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | n | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | n | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | n | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| <i>C. albicans</i> | 3895 | 0.06 | 0.12 | 940 | 0.02 | 0.03 | 733 | 0.06 | 0.6 | 37 | ≤0.125 | 0.5 |
| <i>C. glabrata</i> | 1054 | 1.0 | 2.0 | 244 | 0.25 | 1.0 | 458 | 1.0 | 4.0 | 30 | 0.25 | 1.0 |
| <i>C. tropicalis</i> | 839 | 0.12 | 0.25 | 202 | 0.02 | 0.06 | 307 | 0.13 | 1.0 | 16 | ≤0.125 | 1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 1028 | 0.25 | 0.5 | 387 | 0.03 | 0.06 | 391 | 0.13 | 0.25 | 13 | ≤0.125 | ≤0.125 |

Susceptibility test performed by either CLSI or EUCAST recommended methods.

n: number of isolates, MIC₅₀, MIC₉₀ (μg/mL)

Table 7. Breakpoint of the antifungal agents against *Candida* species (CLSI M27-A3, 2008).²⁾

| Antifungal agent | S | S-DD | I | R | NS |
|------------------|---------|----------|------|------|-----|
| Anidulafungin | ≤ 2 | — | — | — | > 2 |
| Caspofungin | ≤ 2 | — | — | — | > 2 |
| Fluconazole | ≤ 8 | 16-32 | — | ≥ 64 | — |
| Flucytosine | ≤ 4 | — | 8-16 | ≥ 32 | — |
| Itraconazole | ≤ 0.125 | 0.25-0.5 | — | ≥ 1 | — |
| Micafungin | ≤ 2 | — | — | — | > 2 |
| Voriconazole | ≤ 1 | 2 | — | ≥ 4 | — |

susceptible (S), susceptible-dose dependent (S-DD), intermediate (I), resistant (R), nonsusceptible (NS)

標的組織における薬剤濃度は臨床分離株に対するMIC値を上回る濃度で長時間維持されることが期待できる。*Candida*属に対するITCZのブレイクポイントは、susceptible (S)が0.125以下、suscep-

tible-dose dependent (S-DD)が0.25~0.5, resistant (R)が1以上である (Table 7, 8)。しかし、自験例では、ITCZに対するMIC値が1 μg/mL以下の症例は全例有効であったが、MIC値が2 μg/mLでは

Table 8. Classification judged by CLSI breakpoints (M27-S3, 2008).²⁾

| CLSI breakpoint | FLCZ | | ITCZ | | | VRCZ | | | MCFG | | 5-FC | | |
|--------------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|------|-------------|--------------|----|--------------|------|-----|
| | S | R | S | S-DD | R | S | S-DD | R | S | NS | S | I | R |
| | ≤8 | ≥64 | ≤0.125 | 0.25-0.5 | ≥1 | ≤1 | 2 | ≥4 | ≤2 | >2 | ≤4 | 8-16 | ≥32 |
| <i>C. albicans</i> (37) | 35 (94.6%) | 2 (5.4%) | 26 (70.3%) | 3 (8.1%) | 8 (21.6%) | 35 (94.6%) | 0 | 2 (5.4%) | 37 (100%) | 0 | 37 (100%) | 0 | 0 |
| <i>C. glabrata</i> (30) | 30 (100%) | 0 | 10 (33.3%) | 12 (40.0%) | 8 (26.7%) | 30 (100%) | 0 | 0 | 30 (100%) | 0 | 30 (100%) | 0 | 0 |
| <i>C. tropicalis</i> (16) | 14 (87.5%) | 2 (12.5%) | 11 (68.8%) | 3 (18.8%) | 2 (12.5%) | 16 (100%) | 0 | 0 | 16 (100%) | 0 | 16 (100%) | 0 | 0 |
| <i>C. parapsilosis</i> (13) | 13 (100%) | 0 | 12 (92.3%) | 1 (7.7%) | 0 | 13 (100%) | 0 | 0 | 13 (100%) | 0 | 13 (100%) | 0 | 0 |

Susceptible (S), susceptible-dose dependent (S-DD), intermediate (I), resistant (R), nonsusceptible (NS).

無効例と有効例を認め、MIC値が4 μg/mL以上では無効であった。*Candida*属の菌種による詳細な検討が必要かもしれないが、少なくともPK-PD理論を十分臨床応用するためには、薬剤感受性とITCZの使用例の臨床成績からは、Sを1以下、S-DDを2、Rを4以上、のように設定するのが理想と考えられ、ITCZのブレイクポイントを見直すために、今後さらに症例を蓄積し検討する必要があると思われた。「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」¹⁸³⁾におけるITCZの位置づけは、標的治療の難治、血圧低下例など第二選択薬に位置づけられているが、今回の検討から、ITCZの*Candida*属に対する抗菌活性はnon-*albicans Candida*を含めて良好であるうえに、同じアゾール系薬であるFLCZと比べると、ITCZは抗真菌スペクトルが広い。今後もデータを蓄積して、深在性カンジダ症、特に真菌性腹膜炎におけるITCZの推奨レベルを再考することも必要と考えられる。

引用文献

- 1) 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・治療ガイドライン第1版. p. 11, 医菌薬出版株式会社, 東京, 2003
- 2) Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard-Third edition M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa. 22(15), 2008
- 3) BLOT, S. & J. J. DE WAELE: Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 65: 1611~1620, 2005
- 4) LAMME, B.; M. A. BOERMEESTER, E. J. BELT, et al.: Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Br. J. Surg.* 91: 1046~1054, 2004

- 5) MONTRAVERS, P.; H. DUPONT, R. GAUZIT, *et al.*: *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit. Care Med.* 34: 646~652, 2006
- 6) SANDVEN, P.; H. QVIST, E. SKOVLUND, *et al.*: Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit. Care Med.* 30: 541~547, 2002
- 7) LAMME, B.; M. A. BOERMEESTER, E. J. BELT, *et al.*: Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Br. J. Surg.* 91: 1046~1054, 2004
- 8) DUPONT, H.; A. BOURICHON, C. PAUGAM-BURTZ, *et al.*: Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit. Care Med.* 31: 752~757, 2003
- 9) EGGIMANN, P.; P. FRANCIOLI, J. BILLE, *et al.*: Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit. Care Med.* 27: 1066~1072, 1999
- 10) NATHENS, A. B.; O. D. ROTSTEIN & J. C. MARSHALL: Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J. Surg.* 22: 158~163, 1998
- 11) SOLOMKIN, J. S.; A. B. FLOHR, P. G. QUIE, *et al.*: The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 88: 524~530, 1980
- 12) CALANDRA, T.; J. BILLE, R. SCHNEIDER, *et al.*: Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 16: 1437~1440, 1989
- 13) ALDEN, S. M.; E. FRANK, L. FLANCAUM: Abdominal candidiasis in surgical patients. *Am. Surg.* 55: 45~49, 1989
- 14) MONTRAVERS, P.; R. GAUZIT, C. MULLER, *et al.*: Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin. Infect. Dis.* 23: 486~494, 1996
- 15) DUPONT, H.; C. PAUGAM-BURTZ, C. MULLER-SERIEYS, *et al.*: Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically patients. *Arch. Surg.* 137: 1341~1346, 2002
- 16) 三嶋廣繁, 山岸由佳: 深在性真菌症~新ガイドラインと最新知見 外科領域の深在性真菌症。医学のあゆみ 225: 237~242, 2008
- 17) NODAIRA, Y.; N. IKEDA, K. KOBAYASHI, *et al.*: Risk factors and cause of removal of peritoneal dialysis catheter in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv. Perit. Dial.* 24: 65~68, 2008
- 18) ADAM, H.; M. GROENEWALD, S. MOHAN, *et al.*: Identification of a new species, *Candida subhashii*, as a cause of peritonitis. *Med. Mycol.* 16: 1~7, 2008
- 19) PRAKASH, A.; D. SHARMA, A. SAXENA, *et al.*: Effect of *Candida* infection on outcome in patients with perforation peritonitis. *Indian J. Gastroenterol.* 27: 107~109, 2008
- 20) GUCLU, E.; Z. SOYPACACI, M. YILDIRIM, *et al.*: First case of continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis due to *Candida sake*. *Mycoses* Jun. 21 [Epub ahead of print], 2008
- 21) LIANG, C. C.; J. T. FANG, K. H. CHEN, *et al.*: *Candida parapsilosis* peritonitis complicated with infected pancreatic pseudocysts in a peritoneal dialysis patient: a challenge for nephrologists. *Clin. Nephrol.* 69: 46146~46143, 2008
- 22) RAM PRABAHAR, M.; M. SIVAKUMAR, V. CHANDRASEKARAN, *et al.*: Peritoneal dialysis in a patient with neurogenic bladder and chronic kidney disease with ventriculoperitoneal shunt. *Blood Purif.* 26: 274~278, 2008
- 23) PREDARI, S. C.; A. N. DE PAULIS, D. VERÓN, *et al.*: Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: twenty five years of experience in a teaching hospital in Argentina. *Rev. Argent. Microbiol.* 39: 213~217, 2007
- 24) WONG, P. N.; K. Y. LO, G. M. TONG, *et al.*: Treatment of fungal peritonitis with a combination of intravenous amphotericin B and

- oral flucytosine, and delayed catheter replacement in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 28: 155~162, 2008
- 25) CAT, T. B.; W. CHARASH, J. HEBERT, *et al.*: Potential influence of antisecretory therapy on the development of *Candida*-associated intraabdominal infection. *Ann. Pharmacother.* 42: 185~191, Epub 2008 Jan. 22, 2008
- 26) TARIF, N.: *Candida lusitanae* peritonitis in a chronic ambulatory peritoneal dialysis patient. *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 15: 170~173, 2004
- 27) JANAKIRAMAN, H.; G. ABRAHAM, M. MATHEW, *et al.*: Relapsing peritonitis due to co-infection with *Mycobacterium triviale* and *Candida albicans* in a CAPD patient. *Perit. Dial. Int.* 27: 311~313, 2007
- 28) ROSA, N. G.; S. SILVA, J. A. LOPES, *et al.*: Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients: Is previous antibiotic therapy an essential condition? *Mycoses* 50: 79~81, 2007
- 29) BOER, W. H.; J. M. VAN AMPTING & P. VOS: Successful treatment of eight episodes of *Candida* peritonitis without catheter removal using intracatheter administration of amphotericin. *B. Perit. Dial. Int.* 27: 208~210, 2007
- 30) CHEUNG, C.; Y. GUO, P. GIALANELLA, *et al.*: Development of candidemia on caspofungin therapy: a case report. *Infection* 34: 345~348, 2006
- 31) RAAIJMAKERS, R.; C. SCHRÖDER, L. MONNENS, *et al.*: Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 22: 288~293, 2007
- 32) RODIGHIERO, M. P.; R. DELL'AQUILA, M. BONELLO, *et al.*: Successful use of sodium hypochlorite pack plus systemic and local antibiotic therapy for the treatment of *Pseudomonas* infection of peritoneal dialysis catheter exit-site. *Contrib. Nephrol.* 154: 125~128, 2007
- 33) FELGUEIRAS, J.; G. DEL PESO, A. BAJO, *et al.*: Risk of technique failure and death in fungal peritonitis is determined mainly by duration on peritoneal dialysis: single-center experience of 24 years. *Adv. Perit. Dial.* 22: 77~81, 2006
- 34) DAS, R.; E. VAUX, L. BARKER, *et al.*: Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis: report of 18 cases and analysis of outcomes. *Adv. Perit. Dial.* 22: 55~59, 2006
- 35) SCHEELE, J. & P. KUJATH: *Candida* peritonitis in a patient with necrotising cholecystitis and pancreatitis. *Mycoses* 49: 340~342, 2006
- 36) CHEN, K. H.; C. T. CHANG, C. C. YU, *et al.*: *Candida parapsilosis* peritonitis has more complications than other *Candida* peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Ren. Fail.* 28: 241~246, 2006
- 37) KOCH, M.; R. TRAPP & M. GOEPEL: Successful maintenance of continuous ambulatory peritoneal dialysis in a patient after fungal peritonitis and dialysate leakage. *Clin. Nephrol.* 65: 294~298, 2006
- 38) SRIDHAR, A. V.; S. NICHANI, D. LUYT, *et al.*: *Candida* peritonitis: a rare complication following early dislodgement of percutaneous endoscopic gastrostomy tube. *J. Paediatr. Child. Health* 42: 145~146, 2006
- 39) GUPTA, A.; H. MI, C. WROE, *et al.*: Fatal *Candida famata* peritonitis complicating sclerosing peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21: 2036~2037, 2006
- 40) MONECKE, S.; K. HOCHAUF, B. GOTTSCHLICH, *et al.*: A case of peritonitis caused by *Rhizopus microsporus*. *Mycoses* 49: 139~142, 2006
- 41) FOURTOUNAS, C.; M. MARANGOS, P. KALLIAKMANI, *et al.*: Treatment of peritoneal dialysis related fungal peritonitis with caspofungin plus amphotericin B combination therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21: 236~237, 2006
- 42) FREYDIERE, A. M.; M. A. PIENS, J. M. ANDRE,

- et al.*: Successful treatment of *Candida glabrata* peritonitis with fluconazole plus flucytosine in a premature infant following *in vitro* fertilization. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24: 704~705, 2005
- 43) COATES, E. W.; M. G. KARLOWICZ, D. P. CROITORU, *et al.*: Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 116: e241~e246, 2005
- 44) 橋本ヒロコ, 守屋利佳, 鎌田真壽, 他: *Candida parapsilosis* による重篤な CAPD 関連腹膜炎にミカファンギンの投与が奏功した透析患者の 1 例. *感染症学雑誌* 79: 195~200, 2005
- 45) THOMAS, D. W.; P. MUNUSWAMY, K. ADU-POKU, *et al.*: *Candida albicans* peritonitis in a patient with Felty's syndrome. *J. Clin. Pathol.* 58: 432~433, 2005
- 46) 石田健一郎, 柚原一哉, 蟹本雄右, 他: CAPD 患者に発症した真菌性精索膿瘍の 1 例. *泌尿器科紀要* 51: 37~39, 2005
- 47) ROILIDES, E.; E. FARMAKI, J. EVDORIDOU, *et al.*: Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 23: 745~750, 2004
- 48) KLEINPETER, M. A.: Successful treatment of *Candida* infections in peritoneal dialysis patients: case reports and review of the literature. *Adv. Perit. Dial.* 20: 58~61, 2004
- 49) NAKAMOTO, H.; Y. HASHIKITA, A. ITABASHI, *et al.*: Changes in the organisms of resistant peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv. Perit. Dial.* 2004; 20: 52~57, 2004
- 50) IINUMA, Y.; K. SENDA, N. FUJIHARA, *et al.*: Surgical site infection in living-donor liver transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 78: 704~709, 2004
- 51) CHOI, S. H.; Y. SOO KIM, J. W. CHUNG, *et al.*: Clinical significance of untreated *Candida* species isolated from ascites in cirrhotic patients. *Scand. J. Infect. Dis.* 36: 649~655, 2004
- 52) CHEN, C. M.; M. W. HO, W. L. YU, *et al.*: Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients: effect of fluconazole treatment and use of the twin-bag disconnect system. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 37: 115~120, 2004
- 53) VARGEMEZIS, V.; P. PASSADAKIS, V. LIAKOPOULOS, *et al.*: Fungal colonization of peritoneal catheter with persistently sterile cloudy effluent, in the absence of clinical findings of fungal peritonitis. *Perit. Dial. Int.* 24: 81~84, 2004
- 54) DÖNMEZ, O.; S. ALADAG, N. CIGERDELEN, *et al.*: Outcome in children on chronic peritoneal dialysis. *Adv. Perit. Dial.* 19: 269~272, 2003
- 55) PRASAD, K. N.; N. PRASAD, A. GUPTA, *et al.*: Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a single centre Indian experience. *J. Infect.* 48: 96~101, 2004
- 56) MANZANO-GAYOSSO, P.; F. HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, L. J. MÉNDEZ-TOVAR, *et al.*: Fungal peritonitis in 15 patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Mycoses* 46: 425~429, 2003
- 57) ROBERTSON, N. J.; J. KUNA, P. M. COX, *et al.*: Spontaneous intestinal perforation and *Candida* peritonitis presenting as extensive necrotizing enterocolitis. *Acta. Paediatr.* 92: 258~261, 2003
- 58) BIBASHI, E.; D. MEMMOS, E. KOKOLINA, *et al.*: Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis during an 11-year period: report of 46 cases. *Clin. Infect. Dis.* 36: 927~931, 2003
- 59) ISLAM, S.; A. K. ZAIDI & J. WILSON: Peritoneal infection with multiple species of *Candida*: a case report. *Surg. Infect. (Larchmt.)* 3: 35~37, 2002
- 60) HAWKINS, J. L. & L. M. BADDOUR: *Candida lusitanae* infections in the era of fluconazole availability. *Clin. Infect. Dis.* 36: e14~e18, 2003

- 61) DUPONT, H.; C. PAUGAM-BURTZ, C. MULLER-SERIEYS, *et al.*: Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch. Surg.* 137: 1341~1346, 2002
- 62) AKMAN, I.; S. IMAMOĞLU, M. DEMIRKOL, *et al.*: Neonatal onset propionic acidemia without acidosis: a case report. *Turk. J. Pediatr.* 44: 339~342, 2002
- 63) LEE, S. C.; C. P. FUNG, H. Y. CHEN, *et al.*: *Candida* peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 44: 23~27, 2002
- 64) KAITWATCHARACHAI, C.: *Candida parapsilosis* peritonitis in patients on CAPD. *Mycopathologia* 154: 181~184, 2002
- 65) CİNAR, S.; A. NEDRET KOÇ, H. TAŞKAPAN, *et al.*: Case report. *Candida lusitanae* peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Mycoses* 45: 120~122, 2002
- 66) LEDERMANN, S. E.; L. SPITZ, J. MOLONEY, *et al.*: Gastrostomy feeding in infants and children on peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 17: 246~250, 2002
- 67) KLEINPETER, M. A. & A. A. BUTT: Non *Candida albicans* fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv. Perit. Dial.* 17: 176~179, 2001
- 68) TANAKA, M.; T. ONO, T. TAKEDA, *et al.*: A case of Canadian peritonitis followed by mediastinitis after esophageal perforation in peritoneal dialysis patient. *Perit. Dial. Int.* 21: 316, 2001
- 69) CHENG, V. C.; W. K. LO, P. C. WOO, *et al.*: Polymicrobial outbreak of intermittent peritoneal dialysis peritonitis during external wall renovation at a dialysis center. *Perit. Dial. Int.* 21: 296~301, 2001
- 70) NAIR, S.; K. S. KUMAR, P. SACHAN, *et al.*: Spontaneous fungal peritonitis (*Candida glabrata*) in a patient with cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 32: 362~364, 2001
- 71) WANG, A. Y.; A. W. YU, P. K. LI, *et al.*: Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am. J. Kidney Dis.* 36: 1183~1192, 2000
- 72) BOND, S.; D. L. STEWART & R. W. BENDON: Invasive *Candida* enteritis of the newborn. *J. Pediatr. Surg.* 35: 1496~1498, 2000
- 73) GADALLAH, M. F.; A. TAMAYO, M. SANDBORN, *et al.*: Role of intraperitoneal urokinase in acute peritonitis and prevention of catheter loss in peritoneal dialysis patients. *Adv. Perit. Dial.* 16: 233~236, 2000
- 74) WARADY, B. A.; M. BASHIR & L. A. DONALDSON: Fungal peritonitis in children receiving peritoneal dialysis: a report of the NAPRTCS. *Kidney Int.* 58: 384~389, 2000
- 75) MIKAMO, H.; Y. SATO, Y. HAYASAKI, *et al.*: Current status and fluconazole treatment of pelvic fungal gynecological infections. *Chemotherapy* 46: 209~212, 2000
- 76) WONG, P. N.; S. K. MAK, K. Y. LO, *et al.*: A retrospective study of seven cases of *Candida parapsilosis* peritonitis in CAPD patients: the therapeutic implications. *Perit. Dial. Int.* 20: 76~79, 2000
- 77) LOCATELLI, A. J.; G. M. MARCOS, M. G. GÓMEZ, *et al.*: Comparing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients versus automated peritoneal dialysis patients. *Adv. Perit. Dial.* 15: 193~196, 1999
- 78) MONTANE, B. S.; I. MAZZA, C. ABITBOL, *et al.*: Fungal peritonitis in pediatric patients. *Adv. Perit. Dial.* 14: 251~254, 1998
- 79) BLOWEY, D. L.; U. C. GARG, G. L. KEARNS, *et al.*: Peritoneal penetration of amphotericin B lipid complex and fluconazole in a pediatric patient with fungal peritonitis. *Adv. Perit. Dial.* 14: 247~250, 1998
- 80) CHOI, K. C.; T. K. JEONG, S. C. LEE, *et al.*: Nitric oxide is a marker of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal

- dialysis. *Adv. Perit. Dial.* 14: 173~179, 1998
- 81) YANG, C.; C. T. YEH, C. F. HUNG, *et al.*: Case report: Spontaneous peritonitis caused by *Candida albicans*. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 14: 1041~1044, 1999
- 82) IBÁÑEZ, R. & R. SERRANO-HERANZ: Pancreatic infection with *Candida parapsilosis*. *Scand. J. Infect. Dis.* 31415~31416, 1999
- 83) ASIM, M.; J. A. MEIGH & M. J. FARR: Fungal peritonitis caused by *Candida parapsilosis* and subsequently *Rhodotorula glutinis* in a CAPD patient. *Perit. Dial. Int.* 19: 183, 1999
- 84) YINNON, A. M.; D. GABAY, D. RAVEH, *et al.*: Comparison of peritoneal fluid culture results from adults and children undergoing CAPD. *Perit. Dial. Int.* 19: 51~55, 1999
- 85) BREN, A.: Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 17: 839~843, 1998
- 86) MARUYAMA, H.; T. NAKAMARU, M. OYA, *et al.*: Posthysteroscopy *Candida glabrata* peritonitis in a patient on CAPD. *Perit. Dial. Int.* 17: 404~405, 1997
- 87) MIRZA, K. & A. Y. ELZOUKI: Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis in children living in Saudi Arabia. *Pediatr. Nephrol.* 11: 325~327, 1997
- 88) VANDE WALLE, J.; A. RAES, D. CASTILLO, *et al.*: New perspectives for PD in acute renal failure related to new catheter techniques and introduction of APD. *Adv. Perit. Dial.* 13: 190~194, 1997
- 89) INOUE, Y.; S. ENDO, K. KONDO, *et al.*: Trial of electrolyzed strong acid aqueous solution lavage in the treatment of peritonitis and intraperitoneal abscess. *Artif. Organs* 21: 28~31, 1997
- 90) YANG, C. W.; T. L. HWANG, C. H. WU, *et al.*: Peritoneal nitric oxide is a marker of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 11: 2466~2471, 1996
- 91) NG, S. Y. & M. MORGAN: *Candida* peritonitis treated with liposomal amphotericin B. *Postgrad. Med. J.* 72: 636~637, 1996
- 92) LO, W. K.; C. Y. CHAN, S. W. CHENG, *et al.*: A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for *Candida* peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 28: 549~552, 1996
- 93) MONTRAEVERS, P.; R. GAUZIT, C. MULLER, *et al.*: Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin. Infect. Dis.* 23: 486~494, 1996
- 94) GOLDIE, S. J.; L. KIERNAN-TRIDLE, C. TORRES, *et al.*: Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am. J. Kidney Dis.* 28: 86~91, 1996
- 95) ELSHEIKH, T. M.; J. F. SILVERMAN, T. M. STURGIS, *et al.*: Cytologic diagnosis of bile peritonitis. *Diagn. Cytopathol.* 14: 56~59, 1996
- 96) MONTENEGRO, J.; R. AGUIRRE, O. GONZÁLEZ, *et al.*: Fluconazole treatment of *Candida* peritonitis with delayed removal of the peritoneal dialysis catheter. *Clin. Nephrol.* 44: 60~63, 1995
- 97) NEIBERGER, R. E.: Peritoneal membrane failure in children on peritoneal dialysis. *Adv. Perit. Dial.* 11: 277~280, 1995
- 98) AGUADO, J. M.; M. HIDALGO, J. L. RIDRÍGUEZ-TUDELA: Successful treatment of *Candida* peritonitis with fluconazole. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 847, 1994
- 99) QUINDÓS, G.; F. CABRERA, M. C. ARILLA, *et al.*: Fatal *Candida famata* peritonitis in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis who was treated with fluconazole. *Clin. Infect. Dis.* 18: 658~660, 1994
- 100) CHAN, T. M.; C. Y. CHAN, S. W. CHENG, *et al.*: Treatment of fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis with oral fluconazole: a series of 21 patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9: 539~

- 542, 1994
- 101) MICHEL, C.; L. COURDAVAULT, R. AL KHAYAT, *et al.*: Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Am. J. Nephrol.* 14: 113~120, 1994
- 102) AMICI, G.; S. GRANDESSO, A. MOTTOLA, *et al.*: Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: critical review of six cases. *Adv. Perit. Dial.* 10: 169~173, 1994
- 103) MINTZ, A. C. & H. APPLEBAUM: Focal gastrointestinal perforations not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J. Pediatr. Surg.* 28: 857~860, 1993
- 104) LI, P. K.; C. B. LEUNG, A. K. LEUNG, *et al.*: Posthysteroscopy fungal peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 21: 446~448, 1993
- 105) VALERI, A.; J. RADHAKRISHNAN, L. VERNOCCHI, *et al.*: The epidemiology of peritonitis in acute peritoneal dialysis: a comparison between open- and closed-drainage systems. *Am. J. Kidney Dis.* 21: 300~309, 1993
- 106) HUANG, T. C. & W. K. CHUNG: Fluconazole in the treatment of *Candida* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: report of a case. *J. Formos. Med. Assoc.* 92: 190~191, 1993
- 107) LLORENS, R.; G. DÁVALOS, D. INDABURU, *et al.*: Use of biventricular circulatory support as bridge to simultaneous heart and kidney transplantation. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 7: 96~100, 1993
- 108) HOCH, B. S.; N. K. NAMBOODIRI, G. BANAYAT, *et al.*: The use of fluconazole in the management of *Candida* peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 13: S357~S359, 1993
- 109) WADHWA, N. K.; H. SUH, T. CABRALDA, *et al.*: Peritoneal dialysis with trained home nurses in elderly and disabled end-stage renal disease patients. *Adv. Perit. Dial.* 9: 130~133, 1993
- 110) RFIDAH, E. I.; D. G. GILL, T. NI DHOMHNAILL, *et al.*: Continuous ambulatory peritoneal dialysis in children. *Ir. Med. J.* 85: 107~109, 1992
- 111) YUEN, K. Y.; W. H. SETO, T. Y. CHING, *et al.*: An outbreak of *Candida tropicalis* peritonitis in patients on intermittent peritoneal dialysis. *J. Hosp. Infect.* 22: 65~72, 1992
- 112) SHUSTERMAN, N. H. & J. JACOBS: Management of refractory peritonitis to maintain the peritoneum for subsequent dialysis. *Perit. Dial. Int.* 12: 211~213, 1992
- 113) VERRINA, E.; A. EDEFONTI, S. BASSI, *et al.*: Peritonitis in children undergoing chronic peritoneal dialysis (CPD): data from the Italian Registry of Pediatric CPD. *Adv. Perit. Dial.* 8: 419~422, 1992
- 114) GREAVES, I.; K. KANE, N. T. RICHARDS, *et al.*: Pigeons and peritonitis? *Nephrol. Dial. Transplant.* 7: 967~969, 1992
- 115) MÉHES, M.; L. MOHAI & G. SZÖLLÖSY: *Candida* peritonitis: successful treatment with CAPD in two patients. *Int. Urol. Nephrol.* 24: 665~672, 1992
- 116) MURUGASU, B.; S. B. CONLEY, J. M. LEMIRE, *et al.*: Fungal peritonitis in children treated with peritoneal dialysis and gastrostomy feeding. *Pediatr. Nephrol.* 5: 620~621, 1991
- 117) GARCÍA-MARTOS, P.; J. DÍAZ, M. CASTAÑO, *et al.*: Peritonitis caused by *Candida lusitanae* in patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin. Nephrol.* 36: 50, 1991
- 118) CASTALDO, P.; R. J. STRATTA, R. P. WOOD, *et al.*: Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch. Surg.* 126: 149~156, 1991
- 119) CORBELLA, X. & J. M. SIRVENT CARRATALÁ: Fluconazole treatment without catheter removal in *Candida albicans* peritonitis complicating peritoneal dialysis. *Am. J. Med.* 90: 277, 1991
- 120) KUJATH, P.; K. LERCH & J. DÄMMRICH: Fluconazole monitoring in *Candida* peritonitis based on histological control. *Mycoses* 33:

- 441~448, 1990
- 121) KAPLAN, M.; A. I. EIDELMAN, L. DOLLBERG, *et al.*: Necrotizing bowel disease with *Candida* peritonitis following severe neonatal hypothermia. *Acta. Paediatr. Scand.* 79: 876~879, 1990
- 122) NIELSEN, H.; J. STENDERUP, B. BRUUN, *et al.*: *Candida norvegensis* peritonitis and invasive disease in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Clin. Microbiol.* 28: 1664~1665, 1990
- 123) WALTER, E. B. JR.; J. L. GINGRAS, R. E. MCKINNEY JR.: Systemic *Torulopsis glabrata* infection in a neonate. *South. Med. J.* 83: 837~838, 1990
- 124) DEBRUYNE, D.; J. P. RYCKELYNCK, M. MOULIN, *et al.*: Pharmacokinetics of fluconazole in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin. Pharmacokinet.* 18: 491~498, 1990
- 125) VAN ZEIJL, J. H.; A. C. KROES, H. J. METSELAAR, *et al.*: Infections after auxiliary partial liver transplantation. Experiences in the first ten patients. *Infection* 18: 146~151, 1990
- 126) DIGENIS, G. E.; G. ABRAHAM, E. SAVIN, *et al.*: Peritonitis-related deaths in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit. Dial. Int.* 10: 45~47, 1990
- 127) CALANDRA, T.; J. BILLE, R. SCHNEIDER, *et al.*: Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 2: 1437~1440, 1989
- 128) MOCAN, H.; A. V. MURPHY, T. J. BEATTIE, *et al.*: Fungal peritonitis in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Scott. Med. J.* 34: 494~496, 1989
- 129) THOMAS, M. G. & R. B. ELLIS-PEGLER: Fluconazole treatment of *Candida glabrata* peritonitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 24: 94~96, 1989
- 130) CHENG, I. K.; G. X. FANG, T. M. CHAN, *et al.*: Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis: report of 27 cases and review of treatment. *Q. J. Med.* 71: 407~416, 1989
- 131) KUJATH, P. & K. LERCH: Secondary mycosis in surgery: treatment with fluconazole. *Infection* 17: 111~117, 1989
- 132) HARVEY, D. M.; K. J. SHEPPARD, A. G. MORGAN, *et al.*: Neutrophil function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Br. J. Haematol.* 68: 273~278, 1988
- 133) MOLLITT, D. L.; J. J. TEPAS 3RD. & J. L. TALBERT: The microbiology of neonatal peritonitis. *Arch. Surg.* 123: 176~179, 1988
- 134) RIPON, J. W.; R. A. LARSON, D. M. ROSENTHAL, *et al.*: Disseminated cutaneous and peritoneal hyalohyphomycosis caused by *Fusarium* species: three cases and review of the literature. *Mycopathologia* 101: 105~111, 1988
- 135) BOZKURT, F.; E. KELLER, P. SCHOLLMAYER, *et al.*: *Candida* peritonitis in 2 patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Mycoses* 31 (Suppl. 1): 69~74, 1988
- 136) TZAMALOUKAS, A. H. & P. S. AVASTHI: Unusual presentation of *Candida albicans* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int. J. Artif. Organs* 10: 301~303, 1987
- 137) STRUIJK, D. G.; R. T. KREDIET, E. W. BOESCHOTEN, *et al.*: Antifungal treatment of *Candida* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 9: 66~70, 1987
- 138) BASTANI, B. & F. B. WESTERVELT JR.: Persistence of *Candida* despite seemingly adequate systemic and intraperitoneal amphotericin B treatment in a patient on CAPD. *Am. J. Kidney Dis.* 8: 265~266, 1986
- 139) THOBANI, S. U. & R. H. GEORGE: *Candida albicans* arthritis in an infant. *J. Infect.* 13: 163~165, 1986
- 140) ROTSTEIN, O. D.; T. L. PRUETT & R. L. SIMMONS: Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can. J. Surg.* 29: 247~250, 1986
- 141) HESSE, U. J.; D. E. SUTHERLAND, R. L.

- SIMMONS, *et al.*: Intra-abdominal infections in pancreas transplant recipients. *Ann. Surg.* 203: 153~162, 1986
- 142) JOHNSON, R. J.; P. G. RAMSEY, N. GALLAGHER, *et al.*: Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: incidence, clinical features and prognosis. *Am. J. Nephrol.* 5: 169~175, 1985
- 143) POWELL, D.; E. S. LUIS, S. CALVIN, *et al.*: Peritonitis in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am. J. Dis. Child.* 139: 29~32, 1985
- 144) AKL, K. & J. E. MILDER: Ketoconazole treatment of *Candida* peritonitis during continuous peritoneal dialysis. *Pediatr. Infect. Dis.* 3: 487, 1984
- 145) CECCHIN, E.; G. PANARELLO & S. DE MARCHI: Fungal peritonitis in ambulatory peritoneal dialysis. *Ann. Intern. Med.* 100: 321, 1984
- 146) POCHVILLE, M.; B. CHARPENTIER, J. F. BROCARD, *et al.*: Successful *in situ* treatment of a fungal peritonitis during CAPD. *Nephron.* 37: 66~67, 1984
- 147) GIANGRANDE, A.; A. M. TORTORANO, A. LIMIDO, *et al.*: Management of *Candida* peritonitis in a CAPD patient by flucytosine therapy: importance of drug level monitoring in body fluids. *Boll. Ist. Sieroter. Milan.* 62: 478~481, 1993
- 148) KERR, C. M.; J. R. PERFECT, P. C. CRAVEN, *et al.*: Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann. Intern. Med.* 99: 334~336, 1983
- 149) POMERANZ, A.; Y. REICHENBERG, J. MOR, *et al.*: *Candida* peritonitis-inefficacy of amphotericin-B and 5-fluorocytosine treatment. *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 4: 127~128, 1983
- 150) RAHKO, P. S.; W. P. DAVEY, L. J. WHEAT, *et al.*: Treatment of *Torulopsis glabrata* peritonitis with intraperitoneal amphotericin B. *JAMA* 249: 1187~1188, 1983
- 151) RAULT, R.: *Candida* peritonitis complicating chronic peritoneal dialysis: a report of five cases and review of the literature. *Am. J. Kidney Dis.* 2: 544~547, 1983
- 152) HOGG, R. J.; B. S. ARANT JR. & M. T. HOUSER: *Candida* peritonitis in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 3: 287~291, 1982
- 153) LEVIN, R. M.; C. JASON, S. BLACK, *et al.*: Management of *Candida* peritonitis with intravenous amphotericin: Peritoneal fluid antibiotic levels. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 21: 693~695, 1982
- 154) MURPHY, T. F. & M. BARZA: Treatment of intraabdominal infection with moxalactam. *Rev. Infect. Dis.* 4: S670~S675, 1982
- 155) CYTRYN, A.; P. SEN, H. R. CHUNG, *et al.*: Severe pelvic infection from *Chlamydia trachomatis* after cesarean section. *JAMA* 247: 1732~1734, 1982
- 156) LEMPERT, K. D. & J. M. JONES: Flucytosine-miconazole treatment of *Candida* peritonitis. Its use during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arch. Intern. Med.* 142: 577~578, 1982
- 157) PRICE, C. G. & W. N. SUKI: Newer modifications of peritoneal dialysis: options in the treatment of patients with renal failure. *Am. J. Nephrol.* 1: 97~104, 1981
- 158) ARFANIA, D.; E. D. EVERETT, K. D. NOLPH, *et al.*: Uncommon causes of peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Arch. Intern. Med.* 141: 61~64, 1981
- 159) JOHNSON, D. E.; M. M. CONROY, J. E. FOKER, *et al.*: *Candida* peritonitis in the newborn infants. *J. Pediatr.* 97: 298~300, 1980
- 160) KOPELSON, G.; M. SILVA-HUTNER & J. BROWN: Fungal peritonitis and malignancy: report of two patients and review of the literature. *Med. Pediatr. Oncol.* 6: 15~22, 1979
- 161) HASSAN, K. E. & M. K. BROWNE: *Candida* peritonitis and cimetidine. *Lancet* 2: 1054, 1978
- 162) STARK, F. R.; N. NINOS, J. HUTTON, *et al.*: *Candida* peritonitis and cimetidine. *Lancet* 2: 744, 1978
- 163) PETERSON, L. R.; R. H. KELTY, W. H. HALL, *et al.*: Therapy of *Candida* peritonitis: pene-

- tration of amphotericin B into peritoneal fluid. Postgrad. Med. J. 54: 340~342, 1978
- 164) ANDERSEN, K. E. & H. OLSEN: *Candida* peritonitis in a patient receiving chronic intermittent peritoneal dialysis. Scand. J. Infect. Dis. 10: 91~92, 1978
- 165) BAYER, A. S.; M. J. BLUMENKRANTZ, J. Z. MONTGOMERIE, *et al.*: *Candida* peritonitis. Report of 22 cases and review of the English literature. Am. J. Med. 61: 832~840, 1976
- 166) OLIVERO, J. J.; J. LOZANO & W. N. SUKI: Acute pancreatitis, pancreatic pseudocyst, and *Candida* peritonitis in recipient of a kidney transplant. South. Med. J. 69: 1619~1620, 1976
- 167) MANDELL, I. N.; M. J. AHM, A. S. KLIGER, *et al.*: *Candida* peritonitis complicating peritoneal dialysis: successful treatment with low dose amphotericin B therapy. Clin. Nephrol. 6: 492~496, 1976
- 168) BORTOLUSSI, R. A.; M. R. MACDONALD, R. M. BANNATYNE, *et al.*: Treatment of *Candida* peritonitis by peritoneal lavage with amphotericin B. J. Pediatr. 87: 987~988, 1975
- 169) HOLDSWORTH, S. R.; R. C. ATKINS, D. F. SCOTT, *et al.*: Management of *Candida* peritonitis by prolonged peritoneal lavage containing 5-fluorocytosine. Clin. Nephrol. 4: 157~159, 1975
- 170) PHILLIPS, I.; S. EYKYN, G. A. MACGREGOR, *et al.*: *Candida* peritonitis treated with 5-fluorocytosine in a patient receiving hemodialysis. Clin. Nephrol. 1: 271~272, 1973
- 171) REEVES, K. O.; A. C. RIPEPI, R. E. CARTER JR., *et al.*: *Candida* peritonitis in a quadriplegic: treatment with amphotericin B. South. Med. J. 65: 325~328, 1972
- 172) MONTEMARTINI, C.; G. SPECCHIA & B. DANDER: Peritonitis caused by *Candida albicans*. Digestion 3: 368~371, 1970
- 173) SHAPIRO, B. S.: *Candida* peritonitis. Conn. Med. 30: 727~728, 1966
- 174) ROBERTS, F. J.: Peritonitis caused by *Candida albicans*. Can. Med. Assoc. J. 91: 396~397, 1964
- 175) OHLWILER, D. A. & E. M. BRICKER: *Candida albicans* peritonitis successfully treated with amphotericin B. N. Engl. J. Med. 260: 488~489, 1959
- 176) HURWICH, B. J.: Monilia peritonitis. Arch. Intern. Med. 117: 405~408, 1966
- 177) ANDREASSEN, M.; K. R. ERIKSEN & A. STENDERUP: Monilia peritonitis as a complication of preoperative intestinal sterilization. Lancet 2: 618, 1958
- 178) PAVLICA, F.: Monilia peritonitis. Cas. Lek. Cesk. 94: 3~5, 1955
- 179) REYNELL, P. C.; E. A. MARTIN & A. W. BEARD: Monilia peritonitis. Brit. Med. J. 1: 919, 1953
- 180) PAPPAS, P. G.; J. H. REX, J. D. SOBEL, *et al.*: Guidelines for treatment of candidiasis. Clin. Infect. Dis. 38: 161~189, 2004
- 181) SOLOMKIN, J. S.; J. E. MAZUSKI, E. J. BARON, *et al.*: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin. Infect. Dis. 37: 997~1005, 2003
- 182) EDWARDS, J. E.; G. P. BODEY, R. A. BOWDEN, *et al.*: International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infection. Clin. Infect. Dis. 25: 43~59, 1997
- 183) 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 2007. 協和企画, 東京, 2007
- 184) 東 純一, 中原邦夫, 加賀山彰, 他: Miconazole の第 I 相試験. 日本化学療法学会雑誌 50(S-1): 104~147, 2002
- 185) TAWARA, S.; F. IKEDA, K. MAKI, *et al.*: *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. Antimicrob. Agents Chemother. 44: 57~62, 2000
- 186) 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 他: キャンディン系抗真菌薬 micafungin の *in vitro* 抗真菌活性. 日本化学療法学会雑誌 50(S-1): 8~19, 2002
- 187) PFALLER, M. A.; L. BOYKEN, R. J. HOLLIS, *et*

- al.*: *In vitro* susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species to itraconazole: global survey of 9,359 isolates tested by clinical and laboratory standards institute broth microdilution methods. *J. Clin. Microbiol.* 43: 3807~3810, 2005
- 188) KONTIOYIANNIS, D. P.; G. P. BODEY & C. S. MANTZOROS: Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. *Mycoses* 44: 125~135, 2001
- 189) PFALLER, M. A.; D. J. DIEKEMA, R. N. JONES, *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.* 40: 852~856, 2002
- 190) PFALLER, M. A.; S. A. MESSER, L. BOYKEN, *et al.*: *In vitro* activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 48: 201~205, 2004
- 191) CUENCA-ESTRELLA, M.; A. GOMEZ-LOPEZ, E. MELLADO, *et al.*: Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 2248~2250, 2006
- 192) OSTROSKY-ZEICHNER, L.; J. H. REX, P. G. PAPPAS, *et al.*: Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 3149~3154, 2003
- 193) CORONEL, B.; J. C. LEVRON, D. DOREZ, *et al.*: Itraconazole lung concentrations in haematological patients. *Mycoses* 43: 125~127, 1999

Antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from patient with invasive fungal peritonitis and investigation on clinical breakpoints of itraconazole

YUKA YAMAGISHI, MICHINORI TERADA, EMIKO OHKI and HIROSHIGE MIKAMO
Department of Infection Control and Prevention,
Aichi Medical University Graduate School of Medicine

We investigated antifungal susceptibility of 96 *Candida* species strains (37 strains of *Candida albicans*, 30 of *Candida glabrata*, 16 of *Candida tropicalis* and 13 of *Candida parapsilosis*) isolated from patients with invasive fungal peritonitis. Antifungal activity showed micafungin (MCFG), voriconazole (VRCZ) > itraconazole (ITCZ) > fluconazole (FLCZ). Judged by clinical breakpoints of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), FLCZ-resistant *C. albicans*, ITCZ-resistant *C. albicans* and VRCZ-resistant *C. albicans* were detected in the frequency of 5.4% (2/37), 21.6% (8/37) and 5.4% (2/37), respectively. We also retrospectively investigated the association of both antifungal susceptibility judged by CLSI breakpoints and clinical efficacy in 16 patients with invasive fungal peritonitis treated by injectable ITCZ. Clinical success and failure were obtained in cases of ITCZ MIC ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ and ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$, respectively. We conclude that we should re-consider CLSI breakpoints on ITCZ.