



2011年11月30日放送

## 「真菌感染症」

兵庫医科大学 感染制御学教授  
竹末 芳生

### はじめに

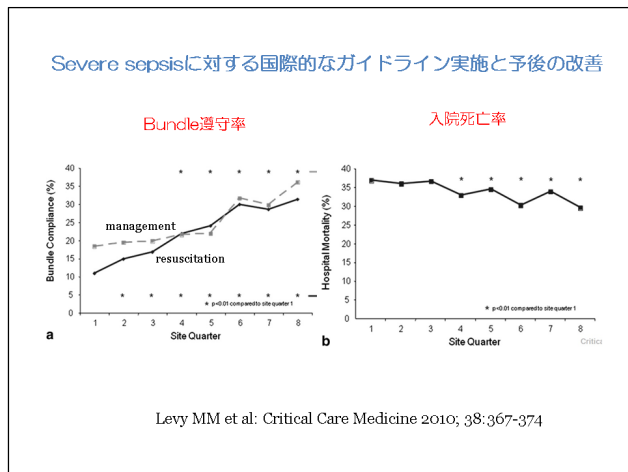
深在性真菌症の診断・治療ガイドラインの改訂版が2007年に発表され、それを普及させる目的で、真菌症フォーラムでは ACTIONs プロジェクトを行ってきました。これは侵襲性カンジダ症の病態、診断、治療を、Antifungals, Blood stream infection, Colonization &  $\beta$ -D-glucan と A, B, C にまとめ、パワーポイントなどの資料を ICD に提供してきました。

2011年はそれをさらに発展させ、侵襲性カンジダ症の診断・治療の具体的な方法を箇条書きに明記し、それを個々に捉えるのではなく、bundle (束) にして実施することにより予後などの改善を得ることを目的としました。

### Surviving sepsis campaign

この bundle の活用に関して、セプシス治療のガイドラインである Surviving sepsis campaign を例にとって説明してみましよう。一般にガイドラインが発表されたからと言って、その内容がタイムリーに bedside practice に組み入れられることは稀です。そこでこの委員会は、septic shock への対応として最初の6時間以内に達成する蘇生 bundle 8項目と、sepsis に対する全身管理として、24時間以内に達成する management bundle 4項目を示し、啓発活動を行ってきました。

欧米のネットワーク 165 施設、



15,000 例の分析では、蘇生 bundle ならびに全身管理 bundle の順守は、各々最初の 3 か月と比較し、2 年後には有意に高率となり、それに伴い死亡率は 1 年後より有意の減少を認め、2 年通算で 5.4% 減少したことが報告されています。

このように bundle の merit は項目毎の達成の有無をチェックすることにより施設における bundle の遵守率が評価され、それと有効率や死亡率との関係を検討することも可能となってきます。同様な活動を侵襲性カンジダ症の診断・治療でも行おうというのが ACTIONs bundle です。

### ACTIONs bundle

今から述べる ACTIONs bundle の内容は専用のチェックリストがあり、希望する施設には真菌症フォーラムから配布されることになっています。初期における診断・治療の bundle は 8 項目あり、①リスク因子の評価、②抗真菌薬投与前に血液培養 2 セット採取、③血液以外の監視培養を複数ヶ所実施、④血清  $\beta$ -D-グルカン測定、⑤血液培養陽性例では中心静脈カテーテル早期抜去、⑥正しい Empiric 治療開始基準の順守、⑦適切な初期選択薬、⑧適切な投与量があげられています。いずれも具体的に示めされた図表を参考にチェック可能となっています。

**ACTIONs Bundleの骨子**

Appropriate **Candidal Treatment Implementation**  
Of **Non-neutropenic strategies**

- **Antifungals** ; 抗真菌薬の適切な使用
- **Blood stream infection** ;  
カンジダ血流感染症の脅威
- **Colonization &  $\beta$ -D-glucan** ;  
血清学的診断やカンジダ属コロナイゼーションの  
程度を用いた抗真菌治療開始基準

次に治療開始後の Bundle 6 項目ですが、①血液培養陽性例では真菌性眼内炎の除外診断を行う、②血液培養陽性例では治療開始後数日以内に血液培養実施し陰性を確認、③初期治療薬の効果判定を 3-5 日後に行う、④適切な第 2 選択薬、⑤転移感染巣のないカンジダ血症において、血培陰性化または症状改善した後、2 週間は抗真菌薬投与、⑥経過良好な症例では経口薬への step down 治療を考慮、があげられています。

### 各 Bunble の詳細

以下各 Bunble について、根拠も含めもう少し詳しく解説していきましょう。  
まず、治療開始時の診断ですが、Surviving sepsis campaign 抗菌薬不応性発熱が続く場合、侵襲性カンジダ症の診断の手始めとして、リスク因子の評価に続き、血液培養 2 セットを採取します。カンジダは血流感染の 4 番目の検出率であり、意外に高率であることも知っておく必要があります。

実際は真菌感染が確定診断される前に治療が行われることが多いのですが、複数のリ

スク因子を有し、他の発熱の原因がない抗菌薬不応性発熱患者において、監視培養により、複数ヶ所のカンジダ colonization の証明または血清  $\beta$ -D グルカン陽性をエムピリック治療開始基準とします。尿、喀痰、便などの監視培養によるカンジダ colonization の証明はその colonization 部位の感染としてではなく、あくまでもカンジダ感染のリスク因子としてとらえる必要があります。例えば、喀痰からカンジダ属が検出された場合、他部位にカンジダが証明された場合か、 $\beta$ -D-グルカンが陽性なら治療開始しますが、決して肺炎として治療を行うわけではありません。

次に初期治療ですが、IDSA ガイドラインでは、非好中球減少患者におけるカンジダ血症発症時には、中心静脈カテーテルが挿入されている場合、出来るだけ早期に抜去することが推奨されています。一方、好中球減少患者では、剖検により腸管由来の真菌血症の存在が証明されており、抜去により改善しないことも稀ではありません。そのため好中球減少患者においては推奨ではなく、「抜去を考慮する」との表現になっています。

**ACTIONS project** Appropriate Candida Treatment Implementation Of Non-neutropenic patients

---

**初期における診断・治療のBundle**

	Yes	No	不明			Yes	Yes+No	
<b>診断</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		リスク因子の評価*→( ) ( )			
	<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"/>		血液以外の監視培養を複数ヶ所実施			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		血清 $\beta$ -D-グルカン測定	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>治療</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		血培陽性例では中心静脈カテーテル早期抜去			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Empiric治療開始基準:			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		監視培養で複数ヶ所Candida属(酵母様真菌)陽性または			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		血清 $\beta$ -D-グルカン陽性→( ) (ng/ml)			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		適切な初期選択薬【図1】→( )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		適切な投与量【表1】			
※カテゴリー記載のハイリスク患者より選択								
						合計	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

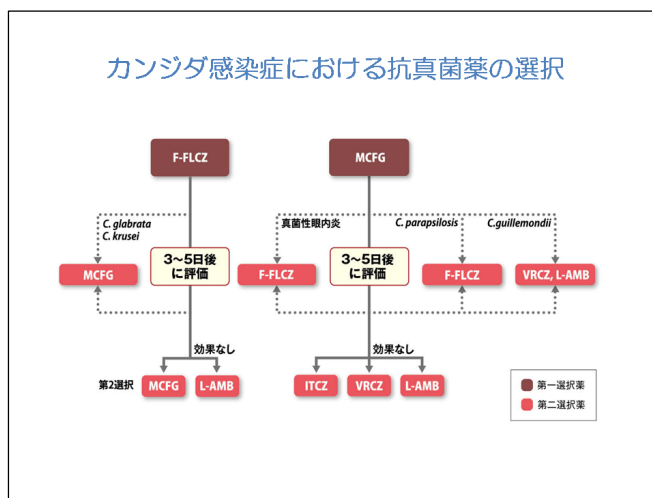
抗真菌薬の第一選択は、フルコナゾールまたはキャンディン系薬とします。いずれも侵襲性カンジダ症、カンジダ血症を対象とした無作為比較試験で、AmB または L-AMB と非劣性が証明されており、副作用は有意に低率でした。なお Septic shock 患者では当初より L-AMB の適応も考慮します。

Fluconazole は、*C. albicans* に対して良好な活性を示しますが、*C. glabrata* は FLCZ 用量依存性感受性であり、また *C. krusei* は耐性で、このようなカンジダ属が検出された場合は MCFG が推奨されます。アゾール系薬使用の既往がある場合、交叉耐性の問題があり MCFG が推奨されます。しかし MCFG は万能なわけではなく、N-ICU などにおける院内感染が特徴的な *C. parapsilosis* に対しては MCFG は比較的高い最小発育阻止濃度 (MIC) を呈するため、この真菌が検出された場合は FLCZ を選択します。稀なカンジダ属ですが *C. guilliermondii* は MCFG や FLCZ などの抗真菌薬耐性の傾向があり注意を要します。キャンディン系薬は硝子体移行性が不良で、眼内炎では FLCZ を選択します。最近 VRCZ による良好な治療成績も報告されています。

Septic shock 患者において、カンジダが検出された場合、始めから活性を有する抗菌薬を投与した場合、生存率が有意に高率となり、またカンジダ血症患者では治療開始までの時間と予後の間に相関があることも報告されています。また *C. glabrata* は



て静菌的作用しかないこと、また有効な血中濃度上昇に数日要することが挙げられていました。しかし今日では、fosfluconazole は loading dose 投与を行うことにより早期の血中濃度上昇が得られるようになりました。また MCFG はカンジダ属に対し殺菌的活性を有することより、早期の効果発現が期待できます。以上の理由から、初期選択薬3日間使用し、発熱や臨床データから臨床効果を評価し、持続か、変更かを検討することを推奨しています。ただし明確なエビデンスがないため bundle では3-5日目に評価するにとどめました。こちら辺が今後の検討課題と考えます。



### おわりに

以上が bundle の解説ですが、ちなみに当院で感染制御部が治療を行った患者においては、ほとんどの症例において bundle の遵守率 60%以上であり、遵守率 75%以上が 3/4 を占めていました。この高い遵守率のため治療効果や予後との関係は見出せませんでした。ACTIONs bundle のチェックリストが希望される施設に配布されますので、今後幅広い遵守率における治療効果や予後との関係の分析が出来れば、一定の傾向が認められるかもしれません。

**平均遵守率と有効性、予後の関連**

遵守率	症例数	有効率	生存率
0-12.5%	0例	-	-
12.5-25%	0例	-	-
25-37.5%	0例	-	-
37.5-50%	1例	0例(0%)	1例(100%)
50-62.5%	4例	3例(75.0%)	4例(100%)
62.5-75%	18例	13例(72.3%)	13例(72.2%)
75-87.5%	35例	30例(85.7%)	28例(80.0%)
87.5-100%	27例	21例(77.8%)	20例(74.1%)

また過去の症例の遵守率を評価するだけでなく、今後先生方が診断治療を行う患者において、このチェックリストを利用し、落ちがないようにすることも大切と考えています。是非 ICD の先生方がこの bundle を活用し、カンジダ感染患者の治療効果や予後が改善されることを期待しています。