

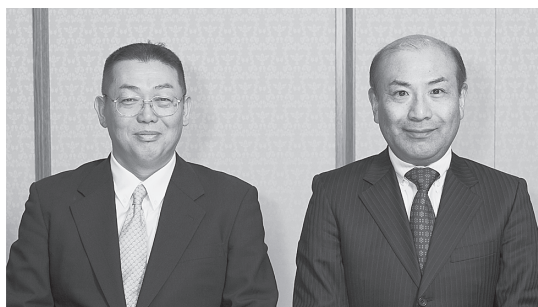
《対談》

今日のカンジダ症について語る

—カンジダ症フローチャートの活用法と
—アムホテリシンBリポソーム製剤—

竹末芳生 兵庫医科大学感染制御学 主任教授
三嶋廣繁 愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学 主任教授

現在、インфекションコントロールドクターによって「ACTIONs Bundle」と称されたカンジダ症診療の啓発活動が行われている。ACTIONs Bundleでは、抗真菌薬使用に関するフローチャートを提示しているが、その元となったのは、今回対談いただいた竹末先生と三嶋先生らが2009年7月に作成されたフローチャートであった。本座談会では、ACTIONs Bundleの各項目について解説いただくとともに、この二つのフローチャートの比較を行いながら、今日のカンジダ症治療のポイントや課題を抽出し、討論いただいた。



カンジダ症の疫学と抗真菌薬に対する感受性

竹末(司会) 侵襲性カンジダ症は、血液領域はもとより非好中球減少患者においても無視できない頻度で発生し、その予後はきわめて悪いことが知られています。そこで我々は、カンジダ症の適切な診療のために、ACTIONs project (Appropriate Candidal Treatment, Implementation Of Non-neutropenic strategies) を立ち上げました。内容はABCと称して、Aは「Antifungals：抗真菌薬の適切な使用」、Bは「Blood stream infection：カンジダ血流感染症の病態」、Cは「Colonization & β -D-glucan：コロナイゼーションや血清学的診断によ

る抗真菌治療の開始基準」としてまとめ、様々な啓発活動を行ってきました。そして2011年、我々はこのABCをさらに発展させるために、「Bundle(束)」と呼ばれる概念に着目しました。Bundleとは、診断や治療の具体的な方法を箇条書きで明記し、それぞれをひとまとめにして実践することであり、個々の対策のみを行った場合よりも予後の改善を目指す考え方です。それではBundleを解説していくために、まずはカンジダ症の疫学について三嶋先生より伺います。

三嶋 従来カンジダ症は、*Candida albicans* が中心で、それ以外の non-*albicans* は少ないという印象があったかと思いますが、近年は *C. glabrata* や *C. parapsilosis* に代表される non-*albicans* の分離

頻度が、施設や領域に関わらず上昇しています。血液疾患に対して抗真菌薬が予防的に投与されやすい内科領域では、その傾向が特に顕著ですが、外科救急領域においても、現在 *non-albicans* の分離頻度は、4割前後に達しているのが多くの施設の現状と考えられます。さらに *non-albicans* においても、これまで *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* が4大菌種とされてきましたが、最近では *C. guilliermondii* や *C. famata* といった従来稀とされてきた菌種も増加傾向にあり、特に *C. guilliermondii* は、今やどの施設でも同定されている状況です。

竹末 *C. glabrata* をはじめとした *non-albicans* に対しては、十数年前からフルコナゾール (FLCZ) 治療において注意が必要とされてきましたが、近年は *non-albicans* の4大菌種に加え、以前は稀な *Candida* spp. として捉えられていた菌種が無視できなくなっており、さらなる多様化が問題となっているようです。そのような状況下、抗真菌薬に対する感受性についてはいかがでしょうか。

三嶋 ここでも *C. albicans* と *non-albicans* に分けて考えていく必要があります。*C. albicans* は比較的どの抗真菌薬でも感受性は良好なのですが、近年 FLCZ をはじめとしたアゾール耐性の *C. albicans* が増加傾向にある可能性が指摘されています¹⁾。施設や領域によっても傾向は異なると思われませんが、今後注意して観察することが求められます。*non-albicans* では、*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* は臨床的にアゾール耐性と捉えられ、それはポリコナゾール (VRCZ) においても課題となっています。残る *non-albicans* の4大菌種の一つ *C. parapsilosis* に対しては、カンディン系の抗真菌活性が比較的 low、また *C. guilliermondii* および *C. famata* に対してはカンディン系の活性は低いとされています²⁾。一方、アムビゾーム® (L-AMB) などのアムホテリシン B (AMPH-B) 製剤は、これら *C. albicans* と *non-albicans* のみならず、

アスペルギルス (*Aspergillus*) や接合菌などに対しても非常に幅広く、かつ殺真菌的な活性を有するのが特徴です。ただし、たとえば AMPH-B 製剤といえども、*C. lusitaniae* では耐性を示しやすいことが知られています。*C. lusitaniae* は、稀なカンジダ属ですが、やはり各系統の抗真菌薬について、スペクトルを十分把握して治療にのぞむことが強く求められます。

竹末 抗真菌薬に対する感受性について考えた場合、*in vitro* の MIC がどこまで臨床効果を反映できるか予測が難しい部分もあります。例えばカンディン系は、臨床では効果が疑問視される *C. parapsilosis* に対しても、MIC では FLCZ より低くなっているのですが、このような点についてはどのように解釈するべきでしょうか。

三嶋 臨床効果の予測には、ブレイクポイントが用いられますが、これはいまだ議論が必要と考えられています。特にカンディン系のブレイクポイントに関しては、MIC が低いだけに議論が多いのですが、たとえば他の抗真菌薬より低くても 1 µg/mL や 2 µg/mL の MIC の場合は、臨床的には中等度耐性か耐性と判定することが妥当と考えています。さらに、カンディン系は、*C. parapsilosis* のみならず *C. glabrata* に対しても MIC がかなり低いのですが、実際の臨床効果を鑑みると、*C. glabrata* に対するブレイクポイントも再考すべきではないかと判断して現在検討をすすめています。

竹末 *C. glabrata* のブレイクポイントは、今後臨床的課題です。VRCZ も発売当初はブロードな効果を期待されていました。しかし、2009年の米国感染症学会 (IDSA) によるカンジダ症ガイドラインでは、*C. glabrata* に対して、VRCZ は評価が低く話題となりました。

三嶋 確かに IDSA のガイドラインでは、カンジダ症において VRCZ は FLCZ より優位な点はほとんどないと記載されていますが、この点については日本と米国の違いもあり、今後十分に検証して

いくべき課題と考えています。一方、抗真菌薬のMICに関して、MIC値の測定法がAMPH-B製剤と他の抗真菌薬とでは根本的に異なることを、臨床の先生方にも理解しておいていただければと思います。すなわち、キャンディン系やアゾール系では、MICを50%阻害した濃度と捉えているのですが、AMPH-B製剤では「完全に殺菌させた濃度」をMICとしています。このような点からも、抗真菌薬では単純にMICを比較して臨床にフィードバックすることは避けるべきでしょう。

感染症・原因真菌のチェックとリスク因子の評価

竹末 これまでの疫学と抗真菌薬に対する感受性をふまえて、カンジダ症のBundleについて紹介していきますが、我々はまず、Bundleにおいて感染症と原因真菌のチェック項目を用意しました(表1)。カンジダ症の病態を理解する上で、これら感染症について解説いただけますか。

三嶋 カンジダ感染症の中で、「カンジダ血症」、「血管内留置カテーテル関連」、「腹腔内感染」は、最も注意を必要とする3大感染症と考えます。かつてACTIONs project ABCのBとして啓発してきた「blood stream infection」として、カンジダ血症およびカテーテル関連の感染は、重篤となりや

すために十分なチェックと速やかな診断が求められます。またカンジダ血症は、腸管からのトランスロケーションについても注意すべきでしょう。腹腔内感染症は、特に外科救急領域では重症度の高い疾患です。これは診断が案外難しいのですが、臨床では三次性腹膜炎としてカンジダ性の病態を経験された先生方も多いと思われます。尿路感染症については、さらに難しく、泌尿器科の専門家のなかでも、コンセンサスのとれたクライテリアは無いのが現状です。しかし現実的に、患者は存在するという認識を持つことが重要だと考えます。一方、ここに記載されていないカンジダ性の「肺炎」に関しては、意外と思われるかもしれませんが、ケースレポートとして報告されるようなきわめて稀な疾患です。

竹末 カンジダ性の呼吸器感染症は、Bundleのチェック項目に採択すると、簡単にチェックされるケースが多いため、あえて意図的に外しています。喀痰や肺胞洗浄(BAL)液からカンジダが検出されても、実際は殆どがコロナイゼーションです。このため、カンジダ性の呼吸器感染症が確定診断された場合には、その他の項目に記入いただく形となっています。呼吸器感染症は血液疾患で、血行性に肺へ転移感染巣をつくるくらいですね。

三嶋 原因真菌のチェックに関しては、*C. albicans*と*non-albicans*の4大真菌に加え、実臨床の状況を考慮し*C. guilliermondii*を記載した点が特徴的です。

竹末 この点は、カンジダの菌種多様化に対応しています。それでは、カンジダ症の初期における診断のBundleについて解説していきます(表2)。最初に行う項目は「リスク因子の評価」ですが(表3)、何かポイントはございますか。

三嶋 記載されているリスク因子に関しては、各種ガイドラインでもほぼ同様に記載されており、ある程度浸透しているものと推察されます。おそらく臨床の先生方も、例えば悪性腫瘍例で、中心

表1. 初期における診断・治療のBundle

感染症・原因真菌のチェック	
感染症チェック項目	原因真菌チェック項目
<input type="checkbox"/> カンジダ症	<input type="checkbox"/> <i>C. albicans</i>
<input type="checkbox"/> 血管内留置カテーテルのみの感染	<input type="checkbox"/> <i>C. parapsilosis</i>
<input type="checkbox"/> 腹腔内感染症	<input type="checkbox"/> <i>C. tropicalis</i>
<input type="checkbox"/> 不明(Empiric治療)	<input type="checkbox"/> <i>C. glabrata</i>
<input type="checkbox"/> その他→()	<input type="checkbox"/> <i>C. krusei</i>
	<input type="checkbox"/> <i>C. guilliermondii</i>
	<input type="checkbox"/> 不明
	<input type="checkbox"/> その他

表2. 初期における診断・治療のBundle

Bundle	
診断	Yes No 該当なし <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> リスク因子の評価【表3】→() ()
	<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β-D-グルカン測定
	Yes Yes+No <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
治療	Yes No 該当なし <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:
	Yes No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 監視培養で複数ヶ所 <i>Candida</i> 属 (酵母様真菌) 陽性または
	Yes No <input type="checkbox"/> <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【図3】→() ()
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 適切な投与量※	
Yes Yes+No <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	
※各薬剤の添付文書参照	
合計 <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	

表3. 初期における診断・治療のBundle

リスク因子の評価	
カンジダ血症リスク因子 (非好中球減少患者)	
<input type="checkbox"/> 抗真菌薬	<input type="checkbox"/> TPN
<input type="checkbox"/> ステロイド	<input type="checkbox"/> 手術 (消化器)
<input type="checkbox"/> 年齢	<input type="checkbox"/> 人工呼吸器装着
<input type="checkbox"/> 化学療法	<input type="checkbox"/> 腎不全/透析
<input type="checkbox"/> 悪性腫瘍	<input type="checkbox"/> 低栄養
<input type="checkbox"/> 以前カンジダcolonization	<input type="checkbox"/> 長期ICU在室
<input type="checkbox"/> H ₂ ブロッカー	<input type="checkbox"/> 重症度
<input type="checkbox"/> 中心静脈カテーテル	

PFALLER, M. A., et al.: Clin. Microbiol. Rev. 20(1): 133~163, 2007

静脈カテーテルが挿入され、化学療法やステロイド投与を受けている患者において、抗真菌薬不応の発熱が生じた場合、原因微生物として真菌を疑われるかと思えます。逆にいいますと、カンジダ症は「疑わなければ診断ができない疾患」ですから、リスク因子の把握はきわめて重要と考えています。一口にカンジダ血症といっても、確定診断に至る例は決して100%ではありませんし、血液培養を行っても、必ずしもカンジダが検出されるわけではありません。このため、empiric治療を開始する観点からも、リスク因子の評価に努め、積極

的に診断を試みるのが強く求められます。カンジダ症は、速やかに治療を開始できない場合、予後が著しく悪化する可能性が高いため、リスクを記載したこの表の意義はきわめて大きいのではないのでしょうか。

竹末 カンジダ症のリスク因子をみると、カンジダ側の因子と宿主側の因子とに分けることができます。カンジダ側では、抗真菌薬による菌交代症および、侵入門戸としての中心静脈カテーテルや消化器系の手術があげられます。また、高カロリー輸液 (TPN) も消化管からのトランスロケーションを導くカンジダ側の因子です。しかし近年、より重要視されているのは、易感染状態を惹起する宿主側の因子と思われま

三嶋 最近、個人的に考えているのは、宿主側のリスク因子として「糖尿病」を入れるべきではなかったかという点です。もちろん糖尿病が進行した際の「腎不全」は含まれていますが、糖尿病の有無は治療効果にも影響を与える可能性があります。糖尿病は、カンジダ症のみならず、接合菌症のリスクにもなりますので、今後の啓発が重要と考えます。

治療開始のポイントとなる培養と血清β-D-グルカン

竹末 診断のBundleについて続けますが、「抗真菌薬投与前に血液培養2セット採取」に関してはいかがでしょうか。

三嶋 血液培養2セット採取は、細菌感染症においてもゴールドスタンダードとされていますが、実施率は意外と低いのが現状です。真菌血症は、海外の文献において“frequently missed”と記され、見逃されやすいことが強調されていますが、“detect”すなわち疾患を見つけ出す確率を上げるためには、この実施率を上昇させることが重要なポイントと推察されます。

竹末 我々の施設においても、当初2セットの採取はなかなか行われていなかったのですが、院内で啓発キャンペーンを実施するなど、持続的に訴えることで実施率は上昇してきました。カンジダの場合、2セット中1セットのみ陽性となっても、治療の対象となりますが、例えばコンタミネーションの多いコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)や*Bacillus*などでは、2セットとも陽性でなければ治療対象にならないといった2セット採取の意義を訴求していくべきと考えます。次に「複数ヶ所の監視培養」と「血清 β -D-グルカン」について、「empiric治療開始基準」との関連からも解説をお願いします。

三嶋 今回のBundleは、カンジダ血症のみならず腹腔内感染症なども対象としています。カンジダ性腹腔内感染症の診断は非常に難しいと考えられます。しかし予後の観点からは、カンジダ症に対して早期の治療開始が強く求められるため、監視培養と血清診断がきわめて重要となります。かつて欧米では、真菌症の診断は基本的に培養検査が主体でしたが、検出率が低かったため、empiric治療が進められてきました。empiric治療は、確かに予後の改善に寄与しましたが、エビデンスに基づいた治療を遂行する概念の元、empiric治療をpresumptive(推定)治療に近づけることが望まれています。そのためにも血清診断は重要であり、 β -D-グルカン検査は欧米のガイドラインでも、日本に続く形で記載されはじめています。

竹末 監視培養において複数ヶ所陽性で、かつ β -D-グルカンが陽性の場合、診断の精度は著しく向上しますので、効率的な抗真菌薬治療が可能となります。ただし、どうしても培養には時間を要するため、 β -D-グルカンが陽性であれば治療を開始するといった方針も一般的です。一方、米国では血清診断が行われてこなかったため、外科やICUでの抗真菌薬の予防投与の報告は過去に散見されているのみです。

バイオフィルムを考慮してカテーテル抜去を

竹末 次に治療に入りますが、「血液培養陽性例では中心静脈カテーテルの早期抜去」についていかがでしょうか。

三嶋 これは、各種ガイドラインにおいて記載されているように、原則として必ず守るべき項目と考えます。メディカルデバイスでは、どうしてもバイオフィルムが形成されやすいのですが、外科領域においてドレナージやデブリードマンを行って感染源を除去することと考え方は同じです。特に近年は、緑膿菌だけではなくカンジダ属のバイオフィルムも大いに問題であると感じています。その理由として、カンジダでは20~40%の株がバイオフィルムを形成すると考えられていますが、バイオフィルム形成株による感染は予後が悪いと報告されているためです³⁾。さらにバイオフィルム形成株では、浮遊菌の状態ではアゾール系抗真菌薬に対して感受性を示しますが、一旦バイオフィルムを形成してしまうと感受性が低下することも大きな課題です(表4)。一方、L-AMBではバイオフィルム形成下でもほとんどMICは上昇しないことが認められています。

竹末 一つ補足しますと、カテーテルの抜去は、各種ガイドラインにおいて好中球減少患者では「早期抜去を考慮」と、非好中球減少時の患者では

表4. バイオフィルム形成カンジダの抗真菌薬感受性

	浮遊菌		バイオフィルム形成菌	
	<i>albicans</i>	<i>parapsilosis</i>	<i>albicans</i>	<i>parapsilosis</i>
L-AMB	0.5	0.06	0.25	1
FLCZ	1	8	>256	>256
VRCZ	0.5	0.125	>256	128
MCFG	0.001	0.25	0.25	0.125

「推奨」とスタンスが異なっています。好中球減少患者では、腸管からのトランスロケーションの要素が大きいことが背景に存在しますが、皮下埋込型ポートなど、メディカルデバイスが容易には抜去できない症例において、L-AMBの有するバイオフィルムに対する特性は大きな武器になると期待されます。

適切な初期選択薬におけるL-AMBの位置付け

竹末 いよいよ今回のメインテーマである「適切な初期選択薬」についてですが、我々はBundle作成の前の2009年7月に、少しでも早く適切な治療を開始したいという目的から、非好中球減少症例におけるEarlier appropriate therapyとしてフローチャートを作成し、提唱しました(図1)。まずは1stラインとして、基本的にホスフルコナゾール(F-FLCZ)とミカファンギン(MCFG)を設定し、sepsisなどの症例ではL-AMBを推奨しています。三嶋 基本的な1stラインとして、F-FLCZと

MCFGに異議を唱える方はいないと思われます。F-FLCZとMCFGの選択に関しては、臨床の判断で問題ありませんが、L-AMBについては、1stラインとして使用する際の基準を明確に定めておりますので、それに従っていただければと考えます。竹末 ガイドライン等では、F-FLCZよりMCFGの方が*C. glabrata*にも抗真菌活性を有し、ブロードとの理由で、重症の場合はMCFGが推奨されます。しかし臓器障害を合併するsepsisやseptic shockの場合には、L-AMBを選択するという方針です。sepsisにより世界で毎日1,400人が命を失うとされていますが、確かに個々のsepsis治療法は進歩しているものの、肝心の死亡率は28~50%と未だ容認できるレベルにはありません。sepsisに対しては、できうる限りの治療を組み合わせ、実践して行くべきと強く考えます。実は、Bundleにおけるフローチャートでは、種々の理由で1stラインにL-AMBのアイコンが記載されておらず、文章での解説となっています(図2)。しかし、最初に作成したフローチャートにこそ我々の真意が記されていると捉えていただいても結構です。

図1. Earlier appropriate therapy (非好中球減少症例)

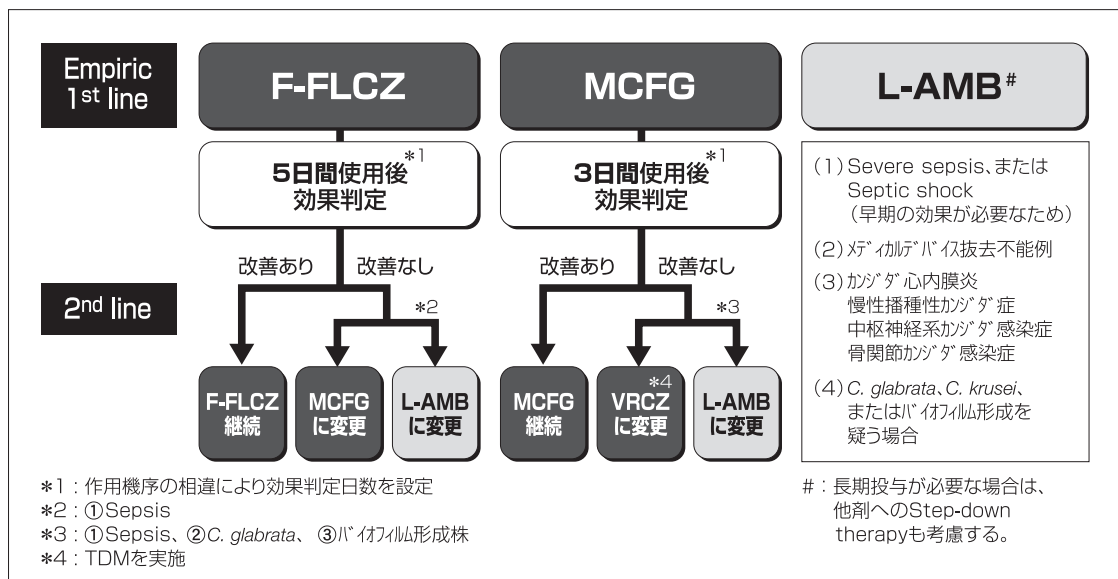
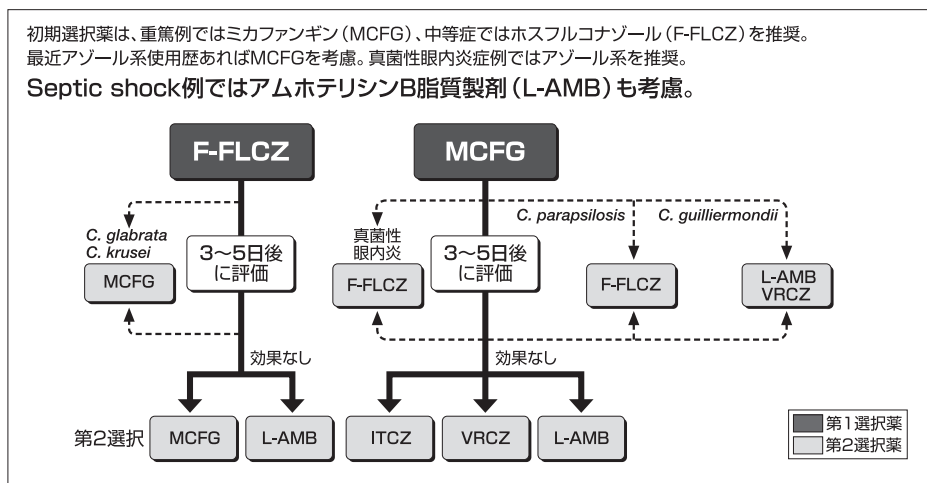


図2. 初期および治療開始後における診断・治療のBundle



三嶋 やはり最も重要なのは、薬剤の特性を理解するという点ではないでしょうか。基本的にL-AMBをはじめとするAMPH-B製剤はブロードで殺真菌的な薬剤であり、アゾール系は静菌的な薬剤です。MCFGは、カンジダに対してはある程度殺菌的といわれていますが、その殺菌性はL-AMBにはおよびません。また、アゾール系とキャンディン系には、それぞれ4大non-*albicans*の中に苦手とするカンジダも存在します。そうすると、少なくともAcute physiology and chronic health evaluation (APACHE) スコアで20点以上となるようなsepsisやseptic shockでは、必然的にL-AMBが選択されるべきです。

竹末 私は、菌血症によるseptic shockに対しては、常日頃から治療戦略を決めておくことが必要と考えます。グラム陰性菌ならばメロペネム3g/日などカルバペネム系の最大用量、MRSAならばダプトマイシン、真菌が否定できない場合はL-AMBと決めておいて、速やかに治療を開始するべきでしょう。

三嶋 その他のL-AMBの適応としては、原則メディカルデバイスが除去すべきなのですが、どうしても不可能な場合には、抗バイオフィルム効果

とやはり殺真菌性からL-AMBが選択されます。心内膜炎においても殺真菌性が重要ですし、慢性播種性のカンジダ症についてもseptic shockに準じた状態ですので、良い適応となります。中枢神経系では、組織移行性が重要視されますが、AMPH-Bは髄膜への移行性が優れているため、L-AMBも同様に効果が期待できます。骨・関節は殺真菌性に加え、メディカルデバイスが入るケースが多いことからL-AMBが第一選択となります。さらに、*C. glabrata*および*C. krusei*は、empiric治療ではMCFGでも良いのですが、確定診断例においては、バイオフィルム形成が疑われる場合と同様にL-AMBの選択が望まれます。

2ndラインにおいても重要性を増すL-AMBの役割

竹末 次に2ndラインですが、その前に効果判定が必要です。効果判定については、各種ガイドラインにおいてもあまり触れられておらず、難しい点なのですが、我々はこれを明記すべきと考え、F-FLCZでは5日間、MCFGでは比較的殺真菌的なことを考慮し3日間後と決めました。Bundleで

は、MCFGの3日というエビデンスに欠ける点が問題となりいずれも3~5日に変更となったのですが、早めの効果判定によって2ndラインに切り替えていくという方針に変わりはありません。

三嶋 2ndラインに変更する際に、sepsisなどの症状が発現したり、*C. glabrata*および*C. krusei*の確定診断に至って、前述のL-AMBの適応となった場合には、迷わずL-AMBに変更となります。それ以外では、基本的にF-FLCZとMCFGとを入れ替える形になりますが、最初にF-FLCZを用いた場合には、交差耐性を鑑みて、VRCZを避ける点に注意が必要です。なお、VRCZの使用に関しては、血中濃度の厳密な管理が求められますので、治療薬物モニタリング (TDM) は必須となります。

竹末 基本的にVRCZの注射薬は、カンジダ症等では使用し難いと感じる先生方も多いかもしれませんが、VRCZの経口薬へのステップダウンとしての意義は大きく、L-AMBから経口VRCZへの流れは、後述する血培陰性後2週間抗真菌治療を継続する上で、必要となってきます。また入院期間短縮の可能性も期待できると考えています。続きまして、治療開始後の診断・治療におけるBundleを紹介します (表5)。まずは真菌性眼内炎について、いかがでしょうか。

三嶋 真菌性眼内炎は、失明の原因ともなり得るため、医療訴訟の面からも、眼科への紹介など除外診断を十分行う必要があります。治療においては、キャンディン系は移行性の面から避けて、F-FLCZでも良いのですが、重症度が高いカンジダ血症を伴うケースでは、AMPH-B製剤を中心としたレジメンが望まれます。

竹末 我々は、そのような場合にL-AMBとフルシトシン (5-FC) の併用を行うこともあります。non-albicansの頻度が上昇している中、Bundleのフローチャートにおいて、真菌性眼内炎にはF-FLCZのみが記載されていますが、これは再考したい点

表5. 治療開始後の診断・治療における Bundle

Bundle	
診 断	Yes No 該当なし <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 血培陽性例では真菌性眼内炎の除外診断を行う <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 血培陽性例では治療開始数日以内に血培実施し、陰性を確認 Yes Yes+No <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
	Yes No 該当なし <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 初期選択薬の効果判定【図3】 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 適切な第二選択薬【図3】 <input type="checkbox"/> MCFG <input type="checkbox"/> F-FLCZ <input type="checkbox"/> VRCZ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 転移感染集のないカンジダ血症において、 <input type="checkbox"/> 血培陰性化、または <input type="checkbox"/> 症状改善した後、 Yes Yes 2週間は抗真菌薬投与 <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 経過良好な症例では経口薬への Step down治療*を考慮 <input type="checkbox"/> FLCZ <input type="checkbox"/> VRCZ <input type="checkbox"/> ITCZ ** Yes Yes+No <input type="checkbox"/> / <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。 MCFG, L-AMB等の場合はVRCZ (経口) を使用する。 ※※各薬剤の添付文書参照	
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 <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> (%)	

です。次に、血培陽性例における治療開始後の血培陰性化の確認についてですが、これは我々の施設においても遵守率の低かった項目です。

三嶋 その傾向は全国的といえるのではないのでしょうか。血培陽性で治療を開始し、熱が下がってきても症状に集中しているため、なかなか血培にまで気が回らないものと思われます。しかしBundleでは、血培の陰性化から2週間の抗真菌薬投与を推奨していますので、気付いた時に血培を行う方式ですと、そこからさらに2週間の投与が必要となり、医療経済的にも、患者にとってもマイナスになってしまいます。

竹末 もちろん血培はルーチンに行った方が良いのですが、カテーテルが抜去され、熱が十分下がった状態では、血培の必要性について議論もあろうかと思われます。

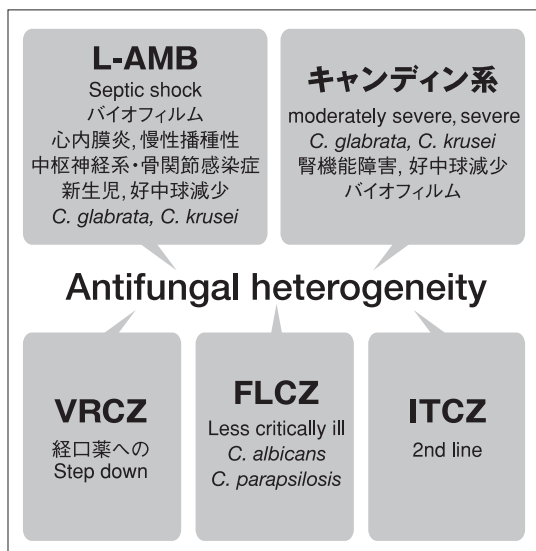
抗真菌薬の使い分けと Bundle の展望

竹末 さて、これまで紹介してきたBundleですが、臨床で実行されたかどうかについてYes/Noをチェックいただき、遵守率を算出する仕組みと

表6. L-AMB使用時の留意事項

● 初日は3時間点滴、2日目以降は1時間
● 発熱、背部痛→抗ヒスタミン薬※、解熱鎮痛薬など
● 投与前に生食500ml投与
● 尿量は1,000ml/日以上を確保
● 腎毒性のある薬剤併用を可及的に避ける (利尿剤、バンコマイシン、アミノグリコシド)
● カリウム週2回チェック 3.0 ≤ 血清カリウム < 3.5 → 経口カリウム補充 (30-100mEq/日) 血清カリウム < 3.0 → カリウム経静脈(点滴)投与 (30-100mEq/日)
※：ジフェンヒドラミンなど 初回有症状者では、次回より前投与

図3. Antifungal heterogeneityのための薬剤特性



なっています。最後に、L-AMBを使用する際の留意事項について、解説お願いします(表6)。

三嶋 L-AMBは、従来のAMPH-Bの腎毒性を軽減させ、忍容性を向上させた薬剤ですが、上手に使用するためのノウハウが存在します。まず、投与時関連反応を軽減させるために、初日は3時間点滴が望まれ、場合により抗ヒスタミン薬や解熱鎮痛薬を投与すべきでしょう。また、L-AMBは腎障害に関わらず使用可能であり、透析患者でも用量調整の必要はないのですが、カリウムやマグネシウム値はしっかりとチェックし、状況に合わせた補充が重要です。また尿量を保持するために、輸液量を少し負荷するといった工夫も求められます。

竹末 近年、MCFGの使用量増加に伴い*C. parapsilosis*のカンジダ血症における原因菌としての割合が増加したとの報告もみられます。トリコスポロン(*Trichosporon*)の増加も危惧されています。現在、耐性株の抑制を考慮して、抗菌薬使い分けが必要と考えられていますが、抗真菌薬においても使用できるクラスが増えてきたため

「Antifungal heterogeneity」の時代が本格的に到来したものと考えられます。Antifungal heterogeneityのためには、紹介してきた各種抗真菌薬の特性を十分に認識することが重要です(図3)。抗菌薬を上手に使い分ける上で、L-AMBには期待していますが、従来型AMPH-Bとは異なる安全性を理解して、腎障害のハードルを越えて使い慣れることがInfection control team (ICT)に強く求められています。そして、Bundleの遵守率を高め、予後や治療効果のデータを集積した後、臨床へのフィードバックを行い、治療効果の最大化や最適化を図っていくことが、我々の使命と考えています。三嶋先生、本日は貴重なご意見ありがとうございました。

- 1) 山岸由佳, 他: Jpn. J. Antibiotics 62(5): 415~434, 2009
- 2) ARENDRUP, M. C.: Curr. Opin. Critic Care 16(5): 445~452, 2010
- 3) TUMBARELLO, M. et al.: J. Clin. Microbiol. 45(6): 1843~1850, 2007