

《学術講演記録》

第7回 東京血液感染症セミナー

特別講演 「抗生物質耐性菌について」

座長 自治医科大学 内科学講座血液学部門 教授 小澤 敬也
順天堂大学医学部 細菌学講座 教授 平松 啓一

講演 「血液疾患における真菌感染症の診療について

—IDSA 発熱性好中球減少症ガイドラインを読み解く—」

座長 自治医科大学 内科学講座血液学部門 教授 小澤 敬也
自治医科大学 臨床感染症センター 講師 外島 正樹

「第7回 東京血液感染症セミナー」学術講演記録の刊行について

自治医科大学 内科学講座血液学部門 小澤 敬也

血液疾患領域における感染症対策は、原疾患治療と同様に重要な課題である。血液疾患治療を完結させるには、最近の知見にもとづいた感染症の克服が重要と考え、2005年3月10日に血液領域の研究者が集う研究会、「東京血液感染症セミナー」が設立された。

第7回東京血液感染症セミナーは2011年6月2日に開催され、特別講演として順天堂大学医学部細菌学講座教授の平松啓一先生に「抗生物質耐性菌について」と題してご講演いただいた。また、講演として自治医科大学臨床感染症センター講師の外島正樹先生に「血液疾患における真菌感染症の診療について」と題してご講演いただいた。

本学術講演記録は、今回のセミナーにご参加いただけなかった先生方にも講演内容を知っていただき、日常診療に役立てていただくことを願って刊行するものである。

特別顧問：高久史麿（自治医科大学）

顧問：浦部晶夫（NTT関東病院）

代表世話人：小澤敬也（自治医科大学）

世話人

臼井憲祐（NTT関東病院）

岡本真一郎（慶應義塾大学）

黒川峰夫（東京大学）

小松則夫（順天堂大学）

鈴木憲史（日本赤十字医療センター）

千葉 滋（筑波大学）

吉田 稔（帝京大学）

（五十音順）

2011年6月現在

《特別講演》

抗生物質耐性菌について

平松 啓一

順天堂大学医学部細菌学講座 教授

■バンコマイシンに耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

1) VISAとVRSA

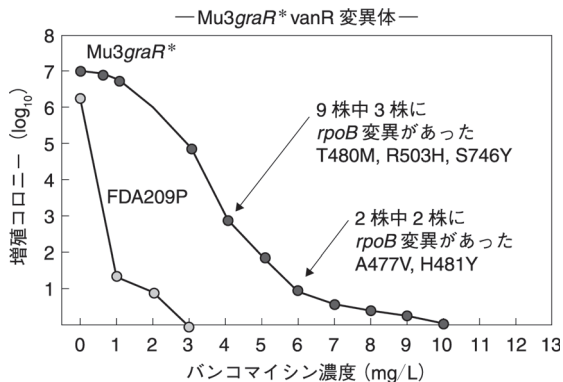
現在、黄色ブドウ球菌のバンコマイシン耐性株には Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) と Vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) の2種類がある。VISAはバンコマイシンのMICが4または8mg/Lの中間耐性で *vanA* 遺伝子の獲得によるのではなく、レギュレーター遺伝子などの突然変異のみによりバンコマイシンに耐性となる。VISAは1996年に日本で最初に発見され、世界中に分布している。これに対して、VRSAはバンコマイシンのMICが16mg/L以上の高度耐性でバンコマイシン耐性の腸球菌由来の *vanA* 遺伝子を有する。VRSAは、2002年にアメリカのミシガン州で最初に分離されたが、現在までアメリカ以外では確認されていない。

2) バンコマイシン耐性における *rpoB* 変異の役割

VISAの臨床分離株は、高頻度に *rpoB* 遺伝子の突然変異を有する。*rpoB*はRNAポリメラーゼβユニット蛋白をコードする遺伝子であり、リファンピシンは *rpoB* 遺伝子に突然変異を起こすので、バンコマイシン耐性を上げる可能性がある。順天堂大学病院の敗血症患者から分離したMRSAをリファンピシんで選択し、リファンピシン耐性突然変異株のバンコマイシン耐性度を調べたところ、96% (90株中86株) が様々なレベルのバンコマイシン感受性低下を示し、そのうち2株がVISA、8株がヘテロVISA (様々な耐性度をもつ

亜集団から成る低感受性株) であった。リファンピシンの臨床使用によりバンコマイシン耐性のMRSAが出現する可能性が示唆されたため、リファンピシン耐性 *rpoB* 変異がバンコマイシン耐性に関係しているかどうかを確認するための実験を行った。ヘテロVISAであるMu3株にまずレギュレーターの突然変異 *graR** を入れ、リファンピシンとバンコマイシンでそれぞれ耐性株を選択した。*graR**は細胞を自己融解しにくくする性質を与え、細胞表面を正に荷電させる。バンコマイシンも正に荷電しているため、細菌表面と結合しにくくなり、その結果バンコマイシンが効きにくくなるが、Mu3*graR**はまだヘテロVISAである。バンコマイシン4mg/Lで選択した場合は9株中3株、6mg/Lで選択した場合は2株中2株が *rpoB* 変

Fig. 1. ヘテロVISA株Mu3*graR**の亜集団は多くの *rpoB* 変異体で構成されている



rpoB (T480M), *rpoB* (R503H), *rpoB* (S746Y) はリファンピシン耐性を生じない

Table 1. *rpoB* 変異がヘテロ VISA 株 Mu3*graR** に及ぼす影響

菌株	RpoB アミノ酸置換	MIC (mg/L)					
		VAN	RIF	TCP	OXA	DAP	LZD
Mu3	—	2~3	0.03	16	1025	1~2	0.75~1
Mu3 <i>rpoB</i> *	H481Y	3~4	>128	16	512	1~1.5	0.38~0.5
Mu3 <i>graR</i> *	—	3~4	0.03	16	64	2~3	0.75
rifR1	H481L	5	128	16	512	3	0.5~0.75
rifR2	I527F	3~4	4	16	512	3	0.5~0.75
rifR3	A477D	4	>128	16	128	3~4	0.5
rifR4	S464P	3~4	8	16~32	128	3~4	0.5
rifR5	Q468L	5	>128	16~32	512	3~4	0.38~0.5
rifR6	Q468R	3~4	>128	16	512	4	0.25
rifR7	S486L	4	>128	16~32	512	4	0.38
rifR8	H481Y	6	>128	16	512	3~4	0.38~0.5
rifR9	Q468K	3~4	>128	16	128	3~4	0.38~0.5

VAN: バンコマイシン, RIF: リファンピシン, TCP: テイコプラニン, OXA: オキサシリン, DAP: ダプトマイシン, LZD: リネゾリド

Matsuo M, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 4188-4195

異を有していた。リファンピシンに耐性であったのは、これら5株のうち2株であった (Fig. 1)。したがって、リファンピシン耐性に関与しない *rpoB* 変異もバンコマイシン耐性を高める機能を有すること、Mu3*graR** は様々な種類の *rpoB* 変異体から構成されていることが示唆された。

次に、Mu3*graR** をリファンピシンで選択すると、すべての株で RpoB にアミノ酸置換を生じた。一部のアミノ酸置換はバンコマイシンの MIC を有意に高めたが、他のアミノ酸置換はわずかに MIC を高めなかった。一方、リファンピシン耐性度は大きく上昇した。テイコプラニンの MIC も一部のアミノ酸置換で上昇した。オキサシリンは *graR** を入れると、MIC が低下したが、そこに *rpoB* 変異が入ると上昇した。ダプトマイシンの MIC は *graR** によりわずかに上昇し、*rpoB* 変異が加わるとさらに高まった。興味深かったのは、リネゾリドの MIC が *rpoB* 変異により低下したことであった (Table 1)。このように *rpoB* の突然変異は、調べたほとんどすべての抗生物質の感受性に影響を与えた。

3) バンコマイシン耐性獲得に伴う fitness cost
rpoB 変異は、細胞壁を肥厚させるか増殖スピー

ドを低下させることにより、バンコマイシンに対して耐性化する。しかし、細胞壁合成にはエネルギーや栄養素が必要であり、細菌の本来の増殖には不利になる。これを fitness cost という。*rpoB* 変異は細胞の遺伝子発現のパターン (トランスクリプトーム) を劇的に変え、*graR** が遺伝子発現に及ぼす作用を緩和するように働くことが観察された。したがって、*rpoB* 変異は様々な突然変異により生じる細胞の生理の乱れを解消し、抗菌薬耐性獲得に伴う fitness cost を軽減する役割を担っていると考えられる。

4) 臨床的意義

rpoB の突然変異はリネゾリドに対する感受性を高め、これは治療戦略として役立つ可能性がある。リファンピシン選択はバンコマイシン耐性を高める傾向があり、MRSA に対するリファンピシンの使用については再評価する必要があると思われる。

■ MRSA の起源

1) Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)

β -ラクタム薬は、細菌の細胞壁合成酵素である

ペニシリン結合蛋白 (Penicillin-binding protein : PBP) と結合し、細胞壁合成を阻害することで抗菌力を発揮する。MRSAはメチシリン感性黄色ブドウ球菌 (MSSA) には存在しないペニシリン結合蛋白2' (PBP2') を産生する。PBP2'はβ-ラクタム薬との親和性がきわめて低いため、これらの薬剤の存在下でもMRSAの細胞壁合成は阻害されず、増殖することができる (β-ラクタム薬耐性)。PBP2'をコードするのがメチシリン耐性遺伝子 (*mecA*) である。MRSAは、MSSAが外来性にSCC*mec*と呼ばれる遺伝因子を染色体上に獲得し、*mecA*を取り込むことにより生じる。

SCC*mec*は*mec*遺伝子複合体と*ccr* (Cassette Chromosome Recombinase) 遺伝子複合体の2つ

の重要な構成要素から成り立っている (Fig. 2)。*mec*遺伝子複合体は*mecA*とそのレギュレーター遺伝子を保有する。SCC*mec*は現在10種類以上知られているが、*mec*遺伝子複合体は4種類 (クラスA~D) しかなく、とくに*mecA*の下流は保存された構造を有する (Fig. 3)。一方、*ccr*遺伝子複合体はSCC*mec*の染色体上への挿入と染色体からの切り出しを担うリコンビナーゼをコードしている。*ccr*遺伝子複合体は*mec*遺伝子複合体と異なり、多様な塩基配列を示す。

2) *mecA*の起源

*mec*遺伝子複合体の保存された構造にはメバロン酸合成経路の1つの遺伝子*mvaS*が壊れた (truncated) 形で存在する (Ψ *mvaS*)。*mvaS*はブドウ球菌の成育に必須の遺伝子であるので、 Ψ *mvaS*を指標に、黄色ブドウ球菌以外のブドウ球菌のゲノム解析を行ったところ、*Staphylococcus fleurettii*の染色体上に壊れていない遺伝子として存在し、さらにその上流には他のメバロン酸経路の遺伝子があることがわかった。 Ψ *mvaS*遺伝子の下流には*mec*遺伝子複合体を含むSCC*mec*と相同な遺伝子構造が存在し、クラスA*mec*遺伝子複合体とのnucleotide identityは99%以上であった (Fig. 4)。このことから、*mecA*の起源は*S. fleurettii*の染色体に保存されていることが示された。ブドウ球菌は全部で44種類あるが、その中で最も古いのが*S. sciuri*グループであり、*S. fleurettii*はこのグループに属する。

ブドウ球菌と近縁のものに*Micrococcus*がある。*Micrococcus*の*mec*遺伝子複合体では、*mecA*の下流にβ-ラクタマーゼ (ペニシリン分解酵素) をコードする*blaZ*遺伝子のホモログ*blaZm*があり、その調節遺伝子*blaR1*ホモログ*blaR1m*との間に*mecAm*という*mecA*ホモログが挿入されたトランスポゾンTn6045の形で存在する。Tn6045はトランスポゼースの働きにより転移できる。*Micrococcus*でみつかった*mecA*遺伝子複合体は、

Fig. 2. SCC*mec*の構造

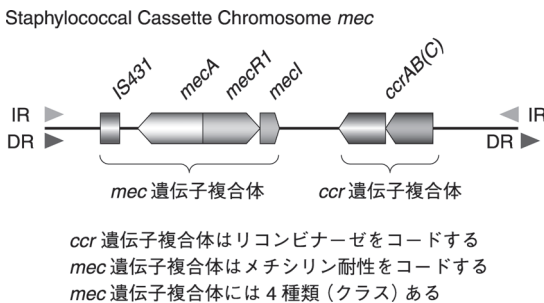


Fig. 3. 様々なタイプのSCC*mec*の*mec*遺伝子複合体において保存されている構造

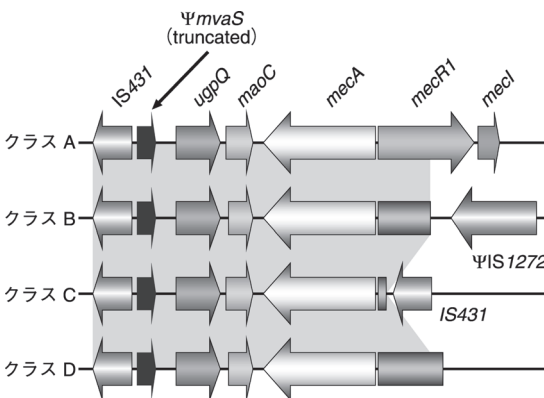
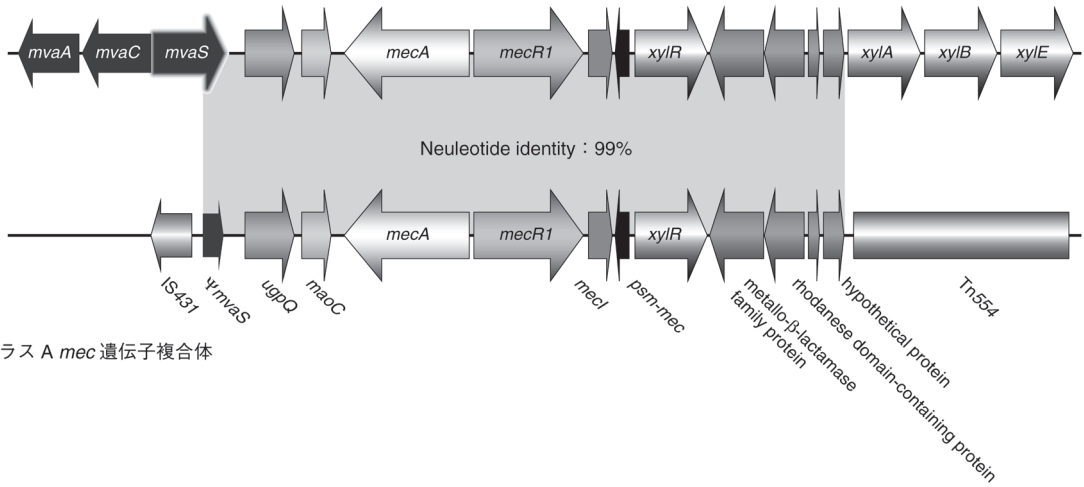


Fig. 4. SCCmec の mec 遺伝子複合体は *Staphylococcus fleurettii* の染色体から生まれた

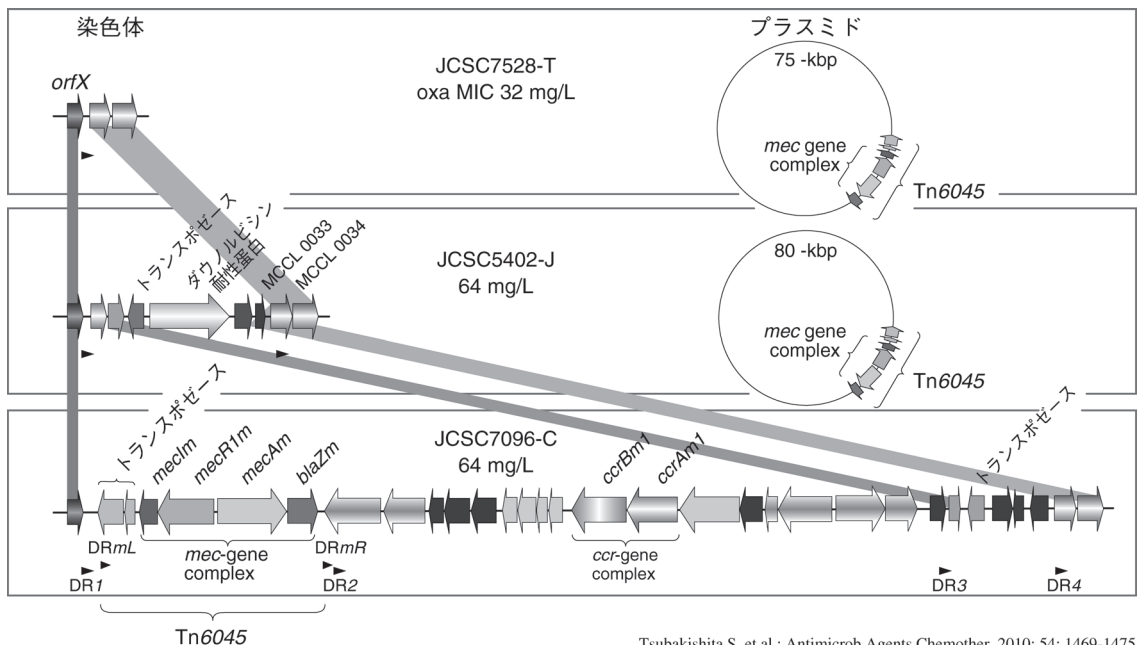
S. fleurettii 染色体



クラス A mec 遺伝子複合体

Tsubakishita S, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 4352-4359

Fig. 5. mec トランスポゾン Tn6045 は *Micrococcus caseolyticus* のプラスミドや染色体にしばしば存在する



Tsubakishita S, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 1469-1475

現在我々がみている mec 遺伝子複合体の祖先にあたり、β-ラクタマーゼのオペロンの間に mecA が入り込んできたと説明できる。

トランスポゾン Tn6045 は、台湾と日本の鶏肉

由来メチシリン耐性 *Micrococcus caseolyticus* ではプラスミドに乗っているが、中国の鶏肉由来のメチシリン耐性株では染色体上に存在し、さらにはその下流には ccr 遺伝子複合体が存在していた。

この *mec* 遺伝子複合体と *ccr* 遺伝子複合体が合体して *SCCmec* ができあがり、菌種間を移動して MRSA に入ってきたと推定される (Fig. 5)。

3) 進化の逆転

Micrococcus のプラスミドには、*mecA* 以外にも様々な遺伝子が乗っており、これら様々な遺伝子は様々な菌から転移してきたと考えられる。広域宿主のプラスミドは様々な菌に入り込むことができるので、有用な遺伝子を保有する菌種間のメッセンジャーとして働く。

mecA は古い時代においては有用なものであり、古代のブドウ球菌 *S. fleurettii* が哺乳類に定着するまではその染色体上に存在していた。その後、

mecA は哺乳類と共進化する間にその染色体上から失われた。哺乳動物の中に入ってしまうと、放線菌やカビがつくる抗生物質からその哺乳動物がブドウ球菌を守ってくれるためである。*mecA* は、動く遺伝因子 *SCCmec* というかたちでブドウ球菌の共有財産として保存された。メチシリンが開発され、哺乳動物の体内で安穩に住んでいた黄色ブドウ球菌がメチシリンに遭遇した時、*SCCmec* を取り入れて MRSA が生じた。このように MRSA は哺乳類とブドウ球菌の間の共進化の歴史の逆転の結果として生まれたものである。進化の逆転に対する選択圧はヒトによる β -ラクタム薬使用であった。

《講演》

血液疾患における真菌感染症の診療について — IDSA 発熱性好中球減少症ガイドラインを読み解く —

外島 正樹

自治医科大学臨床感染症センター 講師

■はじめに

米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America : IDSA) 発熱性好中球減少症ガイドラインが2010年2月に改訂された¹⁾。本稿では、真菌に関して記載された項目を中心に紹介する。今回のポイントとしては、①リスクスコアリングシステム (MASCC) の妥当性の表明、②感染評価として、血液培養2セット以上採取、CT画像、ガラクトマンナンやβ-D-グルカンなどのサロゲートマーカーの利用、③リスク別治療、④広域抗菌薬投与4～7日後の発熱に対する経験的抗真菌療法を高いランクで推奨、⑤クラススイッチ、が挙げられる。

■患者の感染症リスク分類

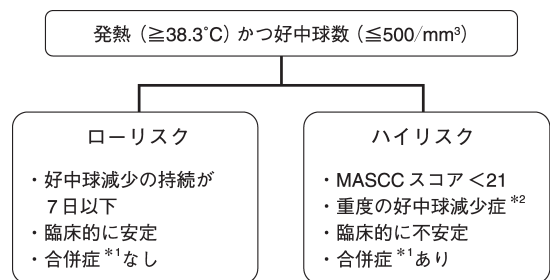
今回のガイドラインでは、前回の2002年版と同様、患者をローリスクとハイリスクに分け、患者のリスクに応じて薬剤を選択する指針が示されている。38.3°C以上の発熱と好中球減少 (500/mm³以下)がある患者で、好中球減少の持続が7日以下で臨床的に安定し、かつ合併症 (感染症を悪化させる基礎疾患や症状)がない患者群をローリスクと定義し、MASCCスコアが21点未満で、重度の好中球減少症 (好中球100/mm³以下)が8日以上持続し、臨床的に不安定、または何らかの合併症がある患者群をハイリスクと定義している (Fig. 1)。

MASCCスコアとは、発熱性好中球減少症のり

スクを判定するためのスコアリングシステムで、患者の年齢や既往歴、外来通院や入院状況、臨床症状、共存症の有無、発熱や好中球減少の重篤度などのリスクを点数化し、合計点数が21以上あるものをローリスクとしている (Table 1)。これは血液疾患における発熱性好中球減少症には適応しにくいので、中川らは、MASCCスコアの再検討として、骨髓異形成症候群 (MDS) や急性骨髄性白血病 (AML)、発熱時の白血球数、発熱性好中球減少症発症前の白血球数の日々の変動、抗菌薬の予防的投与、腸管滅菌、アルブミン値、クレアチニン値、CRP値も考慮したスコアリングシステムを提案している²⁾。

本ガイドラインの本文には、ハイリスク患者について詳細に記載されている。特に合併症については、血行動態不良、口腔あるいは消化管粘膜の

Fig. 1. 患者の感染症リスク分類



*1: 感染症を悪化させる基礎疾患や症状

*2: 好中球100/mm³以下が8日以上持続

Table 1. MASCC スコア

発熱時の低リスクを判定するためのスコアリング
評価すべき項目

症状	
症状なし	5
軽度の症状	5
中等度の症状	3
低血圧なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形腫瘍／真菌感染症の既往なし	4
脱水症状なし	3
発熱時に外来管理下	3
年齢は60歳未満(16歳以下には適応しない)	2
合計点数が21以上が低リスク	

Klastersky J. J Clin Oncol. 2000; 18(16): 3038-3051を改変

異常，腹痛や嘔気・嘔吐や下痢などの消化器症状，中枢神経や精神症状の異常，カテーテル感染，あるいは新たな肺浸潤または慢性肺疾患がある場合とし，このような状態のハイリスク患者に対しては「経験的治療のために入院すべきであること」が高いエビデンスレベル（A-II）で推奨されている。

■ 経験的治療と先制攻撃的治療

1) 治療開始のタイミング

血液疾患患者における侵襲性真菌感染症の治療戦略には empirical therapy（経験的治療）と preemptive therapy（先制攻撃的治療）がある。経験的治療とは，予防投与にもかかわらず抗菌薬不応性の発熱が4～7日間以上持続する場合，または好中球減少の持続期間が7日間以上と予想される場合に，予防投与に代わって治療的抗真菌薬を開始する治療戦略である。原因菌が確定されれば targeted therapy（標的治療）を行う。これに対して，先制攻撃的治療とは，予防投与にもかかわらず抗菌薬不応の発熱が4～7日間以上持続し，かつ臨床症状，胸部CTなどの画像診断による肺炎の所見，血清学的診断（アスペルギルスガラクトマンナン抗原や β -D-グルカンなど），PCR法によ

る真菌学的診断など何らかの真菌感染症を疑う所見が認められた段階で初めて治療的抗真菌薬を開始する治療戦略である。経験的治療と比較すると治療開始のタイミングが若干遅い。

2) 真菌感染に対する経験的治療

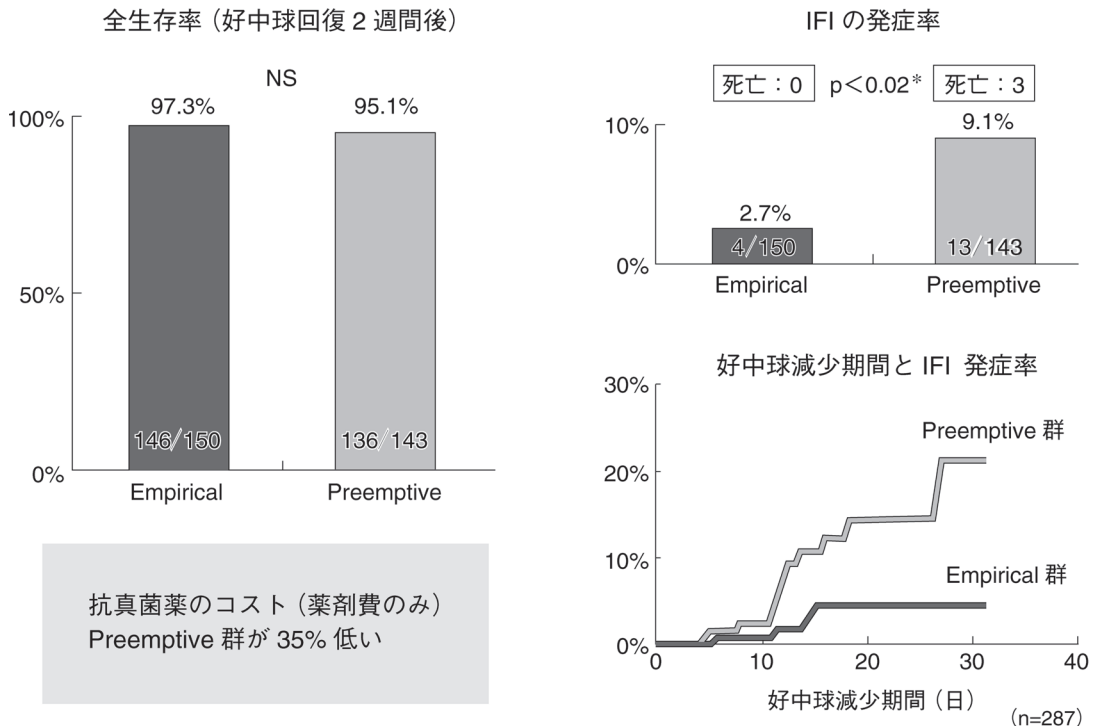
ローリスク患者では，侵襲性真菌感染症のリスクが低いとため，経験的抗真菌療法をルーチンに行うことは推奨されない（A-III）。

ハイリスク発熱性好中球減少症患者を対象として経験的抗真菌療法と先制攻撃的抗真菌療法を比較したCORDONNIERら³⁾のRCTにおいて，一次評価項目である生存率は経験的治療群97.3%，先制攻撃的治療群95.1%で，先制攻撃的治療の経験的治療に対する非劣性が示された。一方，侵襲性真菌感染症の発生率は先制攻撃的治療群で有意に高く（9.1% vs 2.7%），特に好中球減少期間が2週間を超えると差が拡大した。抗真菌薬のコストは先制攻撃的治療群で35%低かった（Fig. 2）。この論文をもとに，IDSAガイドラインでは，ハイリスク患者に対しては，早い時期から経験的に抗真菌薬を使うべきであるとし，侵襲性真菌感染症に対する経験的抗真菌療法および検査の実施をA-Iのエビデンスレベルで推奨した。また，抗糸状菌活性のある抗真菌薬の予防投与をすでに受けている患者の場合，別の系統の抗糸状菌活性を有する注射用抗真菌薬に切り替えることを考慮すべきであるとしている（B-III）。

3) 真菌感染に対する先制攻撃的治療

先制攻撃的治療については今回のガイドラインで初めてエビデンスレベルを表記して紹介された。ハイリスク患者における先制攻撃的抗真菌療法は，一部のハイリスク好中球減少患者で経験的抗真菌療法に代わる戦略として認められるようである。すなわち，広域抗真菌薬を4～7日間投与した後発熱が持続していても，臨床的に安定していて真菌感染症を示す臨床所見や胸部および副鼻腔のCT所見が認められず，侵襲性真菌感染症に関

Fig. 2. Empirical vs. Preemptive (経験的治療 vs. 先制攻撃的治療)



* By Cochran-Mantel-Haenszel for qualitative variables; by Wilcoxon sum-rank test for skewed quantitative variables.

Cordonnier C, et al.: Clin Infect Dis. 2009; 48: 1042-1051 より作図

する血清学的検査で陰性と確認され、身体の中のどの部位からも真菌 (*Candida* 属, *Aspergillus* 属など) が検出されていない患者では、抗真菌薬の使用を保留してもよいとしており (B-II)、侵襲性真菌感染症の可能性を示すこれらの所見のいずれかが確認されたならば真菌感染症に対する治療を開始すべきであるとしている。

■ハイリスク症例の持続性発熱に対する治療アルゴリズム (Fig. 3, Fig. 4)

抗真菌薬不応の発熱が4日以上持続する症例について、まず、自覚症状の変化や臨床検査値の推移などの日常検査と既往歴を考慮し、血液培養を繰り返し、複数の感染部位の培養などの検査を実施する。

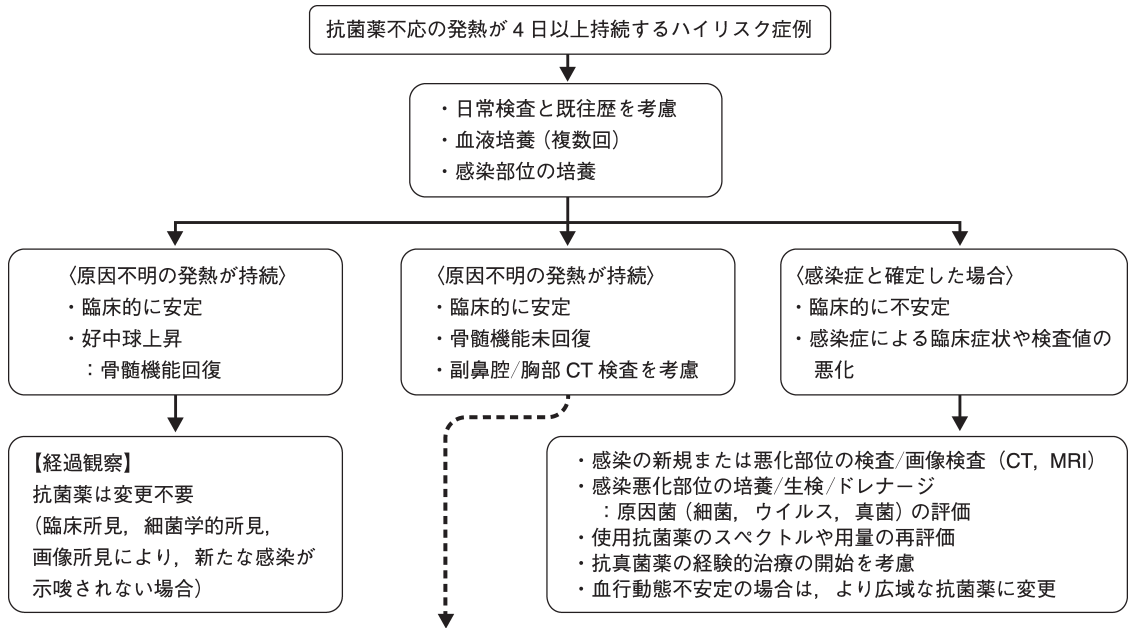
検査の結果、確定診断に至らない患者は、Fig.

3に示す3つのケースに分けて治療を進める。

原因不明の発熱が持続しているが、臨床的に安定し、好中球が回復してきている場合、臨床所見、細菌学的所見、画像所見により、新たな感染が示唆されない限り、抗菌薬は変更しない。

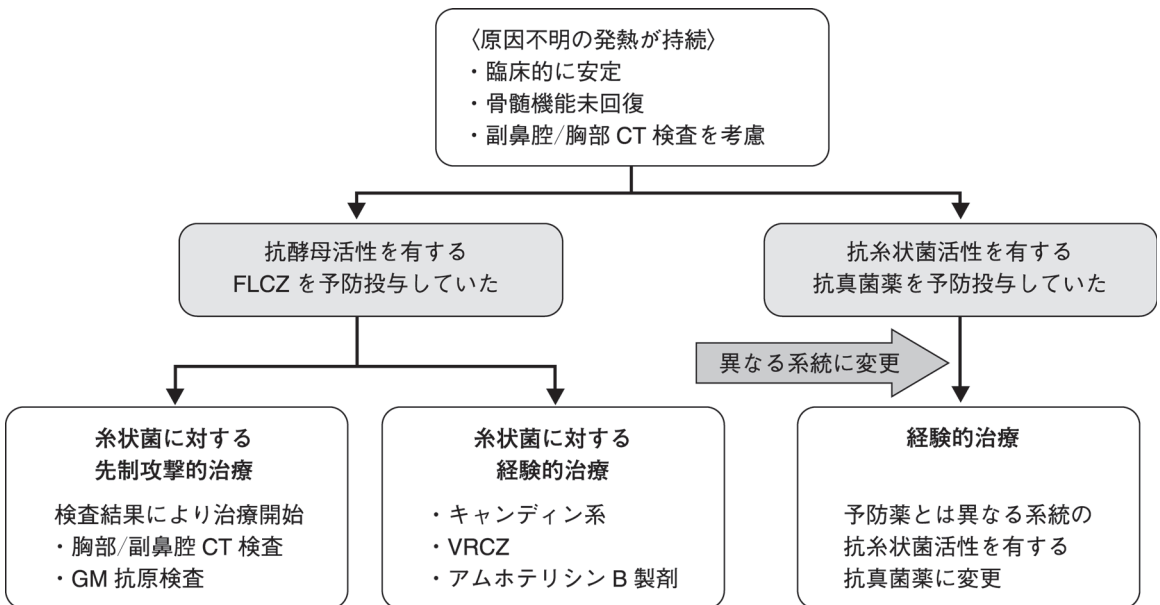
原因不明の発熱が続き、骨髓機能が未回復であるが臨床的に安定な場合は、副鼻腔や胸部のCT検査を考慮して抗真菌薬の予防投与を始める。その予防薬の系統によって次の治療で使用される抗真菌薬の系統が変わってくる。フルコナゾールのような抗糸状菌活性がなく抗酵母活性を有する抗真菌薬で予防を行っていても下熱しない場合には、すぐに経験的治療を行うか画像所見や血清学的検査の結果を待って先制攻撃的治療を行うかは別として、糸状菌に活性のある抗真菌薬を投与する。一方、イトラコナゾールやボリコナゾールや

Fig. 3. ハイリスク症例の持続性発熱に対する治療アルゴリズム



Freifeld AG, et al.: Clin Infect Dis. 2011; 52(4): e56-e93 を改変

Fig. 4. ハイリスク症例の持続性発熱に対する治療アルゴリズム



FLCZ：フルコナゾール，VRCZ：ポリコナゾール

Freifeld AG, et al.: Clin Infect Dis. 2011; 52(4): e56-e93 を改変

ミカファンギンのような抗糸状菌活性のある抗真菌薬を予防投与に用いた場合，経験的治療や先制攻撃的治療には，予防薬とは別の系統の抗糸状菌

活性を有する注射用抗真菌薬に変更する。フルコナゾールで予防した場合とは異なり，抗糸状菌活性を有する抗真菌薬で予防していたので，それで

も発熱が持続した場合は、予防薬のスペクトルが及ばない接合菌の関与の可能性をさらに考慮する必要があると考える。

感染症の確定診断がつき、かつ臨床的に不安定で、感染症による臨床症状や検査値が悪化している場合は、感染の新規または悪化部位を検査/画像検査 (CT, MRI) により確認する。感染部位が悪化している場合は、その部位の検体を培養や生検、ドレナージし、細菌、ウイルス、真菌などの原因微生物の再評価を実施する。その際に使用している抗菌薬のスペクトルや用量の再評価も行う。そして、抗真菌薬による経験的治療の開始も考慮することになる。血行動態不安定の場合は、現在使用している抗真菌薬よりさらに広域な抗菌薬に変更する。

■ クラススイッチ

過去30年間にわたりアムホテリシンBデオキシコール酸製剤が経験的抗真菌療法の標準的選択薬として使用されていたが、アムホテリシンBリポソーム製剤、イトラコナゾールまたはボリコナゾール、キャンディン系の薬剤など、他の抗真菌薬も経験的治療の役割を果たすことが多くの臨床試験で確認されている。これらすべての代替薬は、

対照薬であるアムホテリシンBデオキシコール酸製剤に比べて優越性を証明されていないが、全般的により毒性が低い。好中球減少の持続性発熱患者に対する臨床試験は主なものが4試験ある。

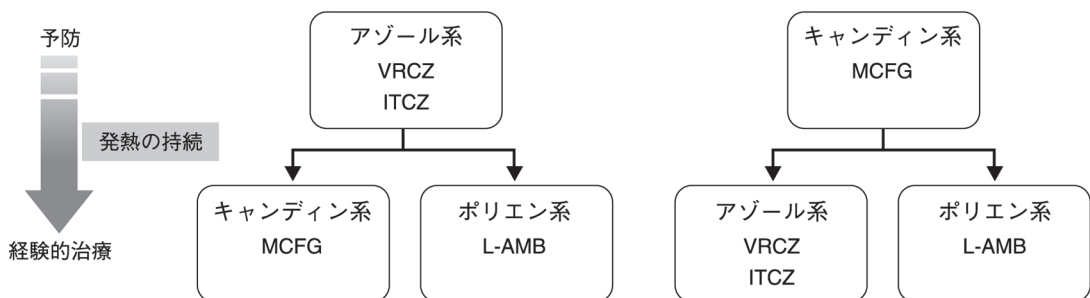
抗糸状菌活性のある抗真菌薬の予防投与をすでに行っている患者の経験的治療には、予防薬とは異なる系統の抗糸状菌活性を有する注射用抗真菌薬への切り替えが妥当であることがB-IIIで推奨されている (Fig. 5)。ボリコナゾールやイトラコナゾールといったアゾール系が予防投与されている場合には、別のクラスつまりキャンディン系かポリエン系を選択し、キャンディン系を予防投与されている場合には、アゾール系かポリエン系を選択するという考え方である。

■ IDSA ガイドラインでの各種抗真菌薬の位置づけ

抗真菌薬の予防投与は、IDSA 発熱性好中球減少症ガイドライン2010にて、ハイリスク患者に対して推奨されている⁴⁾。その中で、カンジダ症の予防については、造血幹細胞移植 (HSCT) レシピエント、あるいは寛解導入療法かサルベージ化学療法を受けているハイリスク患者群に対して推奨される (A-I)。その際、フルコナゾール、イ

Fig. 5. 抗真菌薬のクラススイッチ

抗糸状菌活性のある抗真菌薬の予防投与をすでに行っている患者の経験的治療には、予防薬とは異なる系統の抗糸状菌活性を有する注射用抗真菌薬への切替えが妥当である (B-III)



VRCZ : ボリコナゾール, ITCZ : イトラコナゾール, MCFG : ミカファンギン, L-AMB : アムホテリシンBリポソーム製剤

Freifeld AG, et al.: Clin Infect Dis. 2011; 52(4): e56-e93 より作図

トラコナゾール, ポリコナゾール, posaconazole, ミカファンギンなどはすべて容認できる代替薬である。また, 侵襲性アスペルギルス症の予防については, AML/MDSの化学療法(侵襲性真菌感染予防なし)を受けている13歳以上の患者に対して posaconazole が考慮される(B-I)。しかし, posaconazole は IDSA アスペルギルス症ガイドライン2008においても予防にA-Iで推奨されているが, 残念ながら日本では未承認である。

治療開始時期別の抗真菌薬の推奨については, すでに発表されている IDSA カンジダ症ガイドライン2009とアスペルギルス症ガイドライン2008で示されている。その中で, 経験的治療, 先制攻撃的治療ともにA-I推奨にランクされているのは, アムホテリシンBリポソーム製剤と, わが国で未承認のキャンディン系の一剤の2剤のみである。また, カンジダの標的治療での最高推奨ランクはアムホテリシンBリポソーム製剤とキャンディン系であり, アスペルギルスの標的治療での最高推奨ランクはアムホテリシンBリポソーム製剤とポリコナゾールである。したがって, 2つのガイドラインにおいて経験的, 先制攻撃的, 標的治療の全ての状況での推奨を受けている抗真菌薬は, アムホテリシンBリポソーム製剤のみである。

■まとめ

今回公表された IDSA 発熱性好中球減少症ガイドライン2010には, 「ハイリスク患者」「経験的治療」「クラススイッチ」という3つのキーワードが示されている。「ハイリスク患者」に対しては抗真菌薬を用いた「経験的治療」がA-Iという高いエビデンスレベルで推奨されている。さらに, 経験的治療において予防投与の抗真菌薬とは異なる薬剤を用いる「クラススイッチ」を考慮すべきとしている。この3つのキーワードを含むメッセージ

とともに, 今まで公表された IDSA カンジダ症ガイドライン2009およびアスペルギルス症ガイドライン2008での各推奨薬剤を勘案した治療戦略が求められる。

一方で, IDSA 発熱性好中球減少症ガイドライン2010の問題点として, ①リスク分類が血液疾患に必ずしもそぐわない, ②経験的治療に重点を置く流れになっており医療費がかかる, ③経験的治療や標的治療にどの抗真菌薬を使用するかについては並列に挙げられており, その点では, 明確なガイドラインではない, ④日本では posaconazole が未承認であるため代替薬を検討する必要がある, ⑤併用療法が今後の検討課題となりうる, などが挙げられる。そして何といても, 本邦においてエキスパートが構築, 提案するガイドラインが必要であろうと考える。

文献

- 1) FREIFELD, A. G.; E. J. BOW, K. A. SEPKOWITZ, *et al.*: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 52(4): e56~e93, 2011
- 2) NAKAGAWA, Y.; K. SUZUKI & T. MASAOKA: Evaluation of the risk factors for febrile neutropenia associated with hematological malignancy. *J. Infect. Chemother.* 15(3): 174~179, 2009
- 3) CORDONNIER, C.; C. PAUTAS, S. MAURY, *et al.*: Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 48(8): 1042~1051, 2009
- 4) PAPPAS, P. G.; C. A. KAUFFMAN, D. ANDES, *et al.*: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48: 503~535, 2009