

総 説

## 深在性真菌症に対する Early Presumptive Therapy (EPT) の有効性の検討

田 中 秀 治<sup>1</sup> 後 藤 英 昭<sup>1</sup> 榎 聖 樹<sup>1</sup>  
吉 成 清 志<sup>2</sup> 吉 沢 美 枝<sup>3</sup> 島 崎 修 次<sup>1</sup>

<sup>1</sup>杏林大学救急医学

<sup>2</sup>同 薬剤科

<sup>3</sup>同 中央検査部

### 要 旨

救急・集中治療領域の深在性真菌症の発生は集中治療中の患者の20%に発生するといわれ、ブドウ球菌、緑膿菌、大腸菌感染症などとともに、第4の院内感染起炎細菌とされている。当施設では深在性真菌症に対し早期診断・早期治療を心がけてきたが、深在性真菌症に対して明確な診断基準はなく、独自の診断基準を用いざるを得なかった。近年、深在性真菌治療に深在性真菌症疑診という診断基準が加わり、その症例に対して Early Presumptive Therapy (EPT) という早期治療の概念が表されるようになった。EPTとは抗菌薬不応性の原因不明の発熱が存在し、かつリスクファクターを有する患者に対し深在性真菌症疑診の段階で抗真菌薬を投与する治療法を言う。今回はこの Early Presumptive Therapy の効果を検討したので報告する。

対象と方法：杏林大学高度救命救急センターに平成10年1月から12年12月末日までに入室した重症患者のうち、77例が深在性真菌感染症疑診症例と診断され Early Presumptive Therapy を施行した。深在性真菌症の疑診の診断には、まず患者が治療中に抗生物質不応の発熱（38°C以上の発熱が3日以上）を呈し、各部真菌培養で2ヵ所以上、2回続けて検出され、かつ血清診断（血中1-3-β-Dグルカン10pg/ml以上、またはPCR）が陽性であるものと定義した。Early presumptive therapy（FLCZ200-400mg/day×14日）は診断後直ちに開始し、2週間継続した。治療効果を全身所見、局所検出菌の推移、血液学的検査などに分類し retrospective に検討した。

結果：治療後に62%の患者で全身炎症所見の改善、局所検出真菌の消失、血清診断検査の改善を認めた。無効は13%で、悪化は10%にみた。真菌の検出はEPT後21%に減少した。血液培養検査、またはCVPカテーテル先からの真菌検出は14%であった。体温はEPT前38.7°C±0.6°Cであったが、EPT後には36.7°C±0.6°Cとなった。SIRS3項目以上の合併が96.1%から29.9%へ減少した。血中1-3-β-Dグルカンは診断時には平均35±13pg/mlであったが、治療終了時には正常値範囲内に低下した。真菌感染を直接死因とした患者は一例もなかった。

結語：救急集中治療領域での重症患者の early presumptive therapy の有効性を retrospective に検討した。真菌感染が院内感染の原因菌として年々増加の傾向にあり、重症患者とくに集中治療領域での真菌感染には治療者を含め早期診断・早期治療の認識を新たにすべきと考えた。救急集中治療領域の重症患者やハイリスク患者における early presumptive therapy の有効性が示唆された。

**Key words:** EPT, deep fungal infection, critical care medicine

### 背 景

救命救急センターには遷延性意識障害や熱傷、外傷などの重症患者では、しばしば重症感染から敗血症に陥る。その原因菌は耐性黄色ブドウ球菌、多剤耐性緑膿菌、耐性腸球菌などの耐性菌（院内感染菌）がその多くを占めている<sup>1-3)</sup>。これらの患者の治療には薬剤感受性を勘案した大量の抗生物質投与が使用されるが、感染創

や原疾患の侵襲、宿主の免疫力の低下などと相まって、起原菌を完全に叩くことはできず、むしろ、この抗生剤使用により深在性真菌感染を高率に合併することが認められている。

我々は、いままでに救急集中治療領域において、重症例でリスクファクターを有す患者において高頻度に深在性真菌症の合併を認め、治療を放置しておく、時として致死的となることを報告してきた<sup>4, 5)</sup>。しかしながら早期の深在性真菌症の確定診断に用いられる真菌の血液培養の検出率は8%と低く、また確定診断を得るまで待つことで手遅れになることも少なくない。このため早期

別刷請求先：田中 秀治

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2  
杏林大学救急医学教室

治療の為のエントリークライテリアが模索されていた。Deanら<sup>6)</sup>1998年に早期治療のためのプロトコールとしてEPTの概念を提唱した。EPTとは抗菌薬不応性の原因不明の発熱が存在し、かつリスクファクターを有する患者に対し深在性真菌症疑診の段階で抗真菌薬を投与する早期治療法である。このEPTの概念は、早期診断・早期治療の概念の導入の必要性を感じていた我々の深在性真菌症治療のエントリークライテリアによく合致した。そこで我々はDeanらのEPTの概念に我が国で用いられている血清診断法を加え、より診断精度を高めた基準を作成した。今回は当施設において行った深在性真菌症に対するearly presumptive therapyの有効性をretrospectiveに検討したので報告する。

### 対象と方法

対象は平成10年1月から12年12月末日までに杏林大学高度救命救急センターに入室した重症患者のうち、当院における真菌感染の診断基準に従い、深在性真菌症疑診と診断され、early presumptive therapyを施行した77症例とした。深在性真菌症の診断で、血液培養で真菌が陽性か、組織検査にて真菌を直接検出したり真菌性眼内炎が診断されるものを真菌症確診例として除外した。また、深在性真菌症に対する予防的投与を行ったものについても同様に本検討から除外した。

### 深在性真菌症の診断基準

現在我々の施設における、深在性真菌症の診断の手順を示す。

まず、高度救命救急センター集中治療室にて治療中、抗生物質不応の発熱（抗生物質を7日間連続投与しても38°C以上の発熱が3日以上続くもの）を呈し、Table 1に示すリスクファクターを2項目以上満たしたものに対し、各部真菌培養と血液診断を施行し、真菌学的検出が2ヵ所以上検出され、かつ血清診断（血中1-3-β-Dグルカン10 pg/mlまたはPCR陽性）が陽性であるものを、真菌感染疑診例と定義した。

疑診と診断された77の対象例の背景因子をTable 1に示す。外傷が11例、熱傷が21例、脳血管障害が15例、消化器系が16例、循環器系が8例、感染性疾患が6例であった。脳血管障害患者のうち意識障害の程度は重症と定義されるJCSのIIIケタ以上が15人中14人。熱傷例の内熱傷指数（burn index）15以上での意識低下が21

人中19人。多発外傷で（Injury Severity Score）ISS16以上の重症多発外傷が11人中10人であった。また、APACHE IIスコア10以上の症例は77人中68人であった。年齢は平均で59.3±18.6歳、男性52人、女性23人で、基礎疾患として呼吸器系が9人、循環器系が13人、精神系が8人、消化器系が8人、その他が15人であった。また、皮膚の表在性の真菌感染の診断又は治療を有していたものが46例（59.7%）と高率に認められた。

EPTの施行と薬剤の選択：深在性真菌症疑診として診断された症例にEPTを施行した。EPTの第一選択薬としてはFLCZと77例全例に用いられた。投与目標は（FLCZ 200-400 mg/日）を約2週間とし症状の消失・増加などにより治療を早期に中止した。投与量は体重、腎機能を考慮し400 mg/日、又は200 mg/日のいずれかが選択された。このうち35例に400 mg/日投与が用いられ、42例に200 mg/日が選択された。投与期間は400 mg/日で11.0±9.6日で200 mg/日が11.9±10.3日であった。

### 検討項目：

下記の検討項目をEPT施行前とEPT施行後に実施した。

- 1) 真菌及び細菌検査：EPT治療前と治療終了時の血液、痰、便、尿、カテーテル尿の真菌細菌検査。
- 2) EPTによる治療効果を、有効、不変、無効、悪化の4つに分け、あらかじめ決められた客観的診断表にて実行した。
- 3) 血液・生化学的検査：最高体温、白血球数、C-反応蛋白、1-3-β-Dグルカン（β-Dグルカンワコー®；ワコー純薬；東京）、エンドトキシン（エンドトキシワコー®；ワコー純薬；東京）の推移。
- 4) 肺炎の合併の有無：肺炎の診断は日本感染症学会ガイドラインに準拠した。
  - ① 体温38°C以上の上昇
  - ② 白血球数の増加
  - ③ 胸部単純レントゲンにて浸潤陰影認める
  - ④ 気管分泌物の起炎菌の検出がされ、抗原性ありと判断
- 5) 感染症に関するパラメータ：敗血症、SIRS 3及び4項目以上、APACHE II、SOFAスコア

### 統計学的検討：

統計学的検討はRetrospective, Cohort Studyとし、全てのデータはMean±1.S.Dで表した。群間の検定はMann-Whitney U-test, FischerのProbability-test及びUnpaired-Test, カイ-二乗検定 TESTを用いた。統計学的有意差はP値0.05以下を有用とした。

疑診の際に用いられたリスクファクターをTable 2に示す。2002年2月に真菌症フォーラムで提示された救急集中治療領域における真菌感染のリスクファクター表に準拠した。リスクファクターは大別して疾患あるいは病態に特異的な因子と治療・処置に関する因子の2つを示

Table 1. Patient background

Coma	(n=15)	JCS 3 decimal over	14	3 decimal below	1
Burn	(n=21)	BI15 over >	9	BI 15 under <	2
Multiple trauma	(n=11)	ISS16 over	10	ISS16 under	1
Head AIS	3 over	6			
Chest AIS	3 over	4			
Abdomn	3 over	1			
APACHE II	10 over	68		9	

Table 2. Risk factor of deep fungal infection

<b>Disease related risk</b>	Post cardio-vascular surgery, Coma(JCS<III-1), Burn index < 15, inhalation injury, Multiple trauma : ISS<10, Major G I tract surgery, Head AIS < 3, Chest AIS < 3, APACHE II score < 10, Sepsis, Age < 75
<b>Treatment related risk</b>	Mechanical ventilation < 48hr, CVP Catheter, Urinary Catheter insertion, Starvation < 48hr, ICU stay < 7days, Antibiotics < 3 or more, Hemodialysis PCSP, IABP, etc

した。

検討結果

1) 細菌検査および真菌検査結果の推移

EPT 開始前の真菌検出率は 100% であり、全例に認められた。検出部位は口腔、痰などの上気道からの検体が圧倒的に多く 97% を占めていた。一方、EPT 施行後 (2 週後) の真菌検出率は 21% に減少した (Fig. 1)。一方、一般細菌との合併頻度は EPT 前が 77 例中 66 例 (85.7%) であったが、EPT 施行後には 77 例中 58 例 (75.3%) となった。一般細菌との合併頻度については、EPT 前後では統計学的には有意な差は認められなかった。また、一般細菌感染の悪化を認めたのが 16 例にみた。菌種の内訳として *Pseudomonas* 属, *Staphylococcus* 属などがともに 30% 以上を占めた。

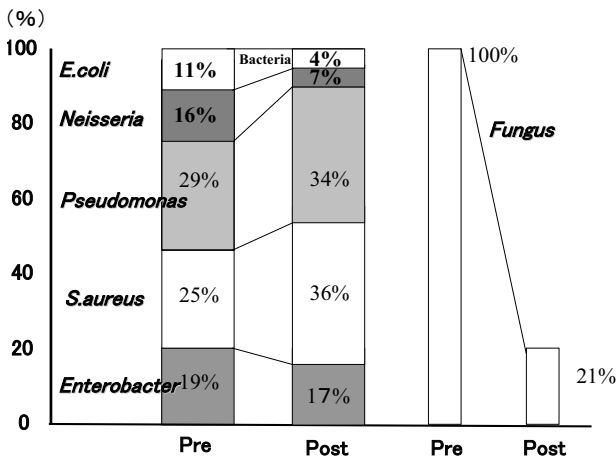


Fig. 1. Changes detected in bacteria and fungus after EPT

2) 治療効果の推移

臨床症状から見た EPT の有効性を EPT 施行前後で検討した。有効は EPT 開始 1 週目で 58% を占め、治療終了時では 62% であった。不変は EPT 開始後 1 週目で 17%、治療終了時には 19% であった。無効は EPT 開始 1 週目で 16%、無効が 13%、悪化は EPT 開始後 1 週間で 9%、終了時で 11% であったが、この 8 症例全部が一般細菌感染の悪化を合併していた。

3) 最高体温の推移と 1-3-β-Dグルカン値の推移

最高体温は EPT 直前には平均 38.7±0.6°C であった

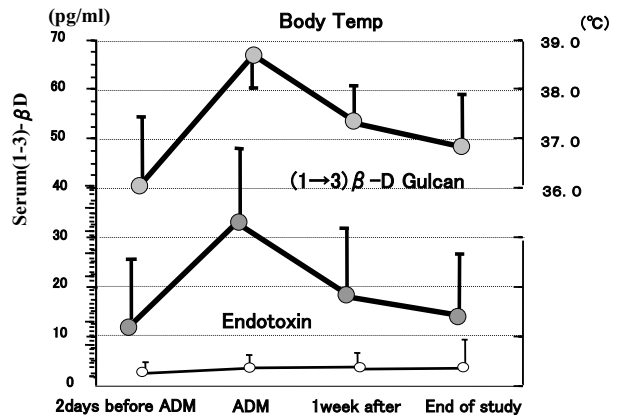


Fig. 2. Changes in body temperature and (1-3)β-D glucan after EPT

が、EPT 開始 1 週目には 37.2±0.8°C に有意に低下し ( $p < 0.05$ ), EPT 終了時には 36.9±0.6°C ( $p < 0.05$ ) となった。一方、血中 1-3-β-D-グルカン値は投与直前には平均 32.3±17.6 pg/ml であったが、EPT 開始 1 週間では 19.4±12.6 pg/ml、投与終了時には 13.7±10.8 pg/ml と正常化した (Fig. 2)。血中エンドトキシン値は投与前後で大きな変化をみとめなかった。

4) 肺炎の推移

肺炎の定義は日本感染症学会のガイドライン (発熱 38.5°C 以上の発熱, 胸部 X 線上の浸潤陰影, 白血球数 8,000 個/mm<sup>3</sup> 以上) に準じた。この定義に準じると肺炎の合併は EPT 開始前には 30/77 例 (39%) に認めたが、投与終了時には 18% に減少した。真菌以外の起因菌の内訳として *Pseudomonas* 属, *Staphylococcus* 属, 大腸菌などが 30% 以上を占めた。

5) 感染性合併症の推移

19 例が治療終了後に死亡したが、いずれも原疾患、あるいは一般細菌感染の悪化によるものであり、真菌感染の悪化を直接死因とした患者は 1 例もなかった。

SIRS 4 項目以上の合併は EPT 開始前 77 例中 49 例 (69%) であったが EPT 終了時には 29.9% と減少した。一方、APACHE II 値は EPT 前、平均 16.3±9.2 であったが、EPT 後 10.2±7.3 と有意に低下した。また、SOFA score は EPT 前 5.6±3.2 であり、EPT 後 4.4±3.1 ( $p < 0.01$ ) と減少したが、統計学的な差は認められなかった。EPT 施行前の WBC 値は 18862±8237 個/mm<sup>2</sup> であったが、EPT 施行後 9756±5354 と減少した ( $p < 0.01$ )。一方、CRP も 18.3±3.9 mg/de から 14.2±2.9 mg/de へ有意に減少した ( $p < 0.01$ )。

6) 敗血症の診断は EPT 前に 31/77 (40%) であったが、施行後は 39/77 (39%), 49/77 (65%) と減少した。

考案

我々は過去の研究で重症患者を多く収容、治療する救命救急センターで耐性黄色ブドウ球菌や緑膿菌、腸球菌

などに次いで真菌感染が第4の院内感染症起因菌となっていることを報告した<sup>4)</sup>。とくに真菌感染が年々増加の傾向を呈し院内感染の原因菌として注意すべき菌となってきたことを喚起した。同様にヨーロッパの集中治療室で行われた prospective study でも真菌は集中治療室での感染起因菌として18%を占めていることが報告されている<sup>3)</sup>。今回は血清診断法を加えた我が国独自のEPTの方法を考察し、有効性を検討した。EPT施行症例の多くが重症患者、特に集中治療患者であったが、炎症所見の改善や真菌検査(血清学的)の改善を認め、臨床的有効性が62%に認められた。

実際、救命救急センターや集中治療室では真菌感染のリスクファクターと考えられる細菌感染に対する抗生物質の頻用、また心臓血管、胸部、腹部の大手術、多発外傷や広範囲の熱傷など、免疫低下状態を起こすような患者が多い。そして、透析、人工呼吸などのアーティフィシャル・サポートを常に必要とするが、特にこの気管内挿管と真菌感染は密接な関係がある。いわゆる ventilator associated pneumonia の頻度が非常に多くなっている。この様に気管内挿管をうける重症患者において真菌感染の発生源としてもっとも考えられるのは口腔内に常在する真菌が挿管という異物の存在と気道自体の障害、すなわち損傷と異物の存在が相俟って粘膜抵抗が低下し常在する真菌感染が成立することである。

この典型的な例としては、気道熱傷や胸部外傷がある。上下気道に熱傷や外傷が加わると、呼吸不全を招来し、かつその治療のため気管チューブが挿入されるが、口腔、気道の組織がダメージを受けているため、常在している菌が繁殖しやすい状態となる。実際我々は、重傷胸部外傷患者で深在性真菌感染症が有意に多く発することを報告した<sup>7)</sup>。この理由として口腔内から気管チューブを介しての感染成立の頻度が高いことが考えられるが、この事は口腔や上気道に常在するとされている真菌は侵襲が加わるとともに増殖し、常在組織で感染が成立することに加え、同時に、強力な抗生物質の投与も、常在菌叢を破壊し真菌が増殖しやすい環境を作っていると考えられる。また、熱傷患者では創面の採皮術が行われるまで持続して全身体表面の感染と深在性真菌感染が高い確率で起こることが判明している。特に熱傷患者はコンプロマイズトホストや腸管内に常在性真菌がトランスロケーションし、播種性に感染することも知られるようになってきている<sup>8, 9)</sup>。

これ以外に、抗生物質の長期間投与、腸管の虚血、長期のIVHというような救命集中治療領域では欠かさざるべき治療手技が真菌感染のリスクファクターとして挙げられる。すなわち、このリスクファクターそのものが救命救急センター、あるいは集中治療患者における治療そのものを表していると考えられる。

真菌の細菌学的な特性としては、真菌は生体内において常在する場合は細菌と互いに競合することによって組織での安定状態を保っている。細菌の一方が極端に増えたり減ったりすると、真菌自体の不安定状態に陥る。す

なわち、抗生物質によって細菌をたたくと、常在細菌層が変化して、真菌が増加するのである。真菌は正常人の30%が腸管に常在し、免疫機能が正常であれば組織内に限局するが、しかしながら、救急集中治療患者では免疫状態が落ちると、血中に播種することが考えられる。

今までは真菌感染は免疫低下患者に起こる日和見感染と考えられていたが、我々の検討ではむしろ常在する真菌が、環境の変化で受傷早期から増殖を始めていることが発症機転として示唆される<sup>10, 11)</sup>。

これ以外にも、重症患者で真菌感染が成立する理由として生体の損傷が広範囲に及ぶ場合、特に熱傷や外傷では、1) 皮膚という機械的なバリアーが損失される事、皮膚での常在菌が繁殖侵入しやすいこと。2) 気管内チューブや尿道にカテーテルが複数以上挿入されるため粘膜のバリアー機能が障害されカテーテル留置に起因する真菌感染を導きやすい事。3) 重症の胸部外傷となると呼吸器による補助換気を余儀なくされるが、この場合気管内チューブを介しての常在菌の混入と粘膜でのバリアー機能障害が同時に引き起こされる事。4) ショックによる腸管血流の低下や抗生物質の投与によって消化管や正常粘膜での細菌叢の崩壊と粘膜バリアーが喪失し microbial translocation (MBT) が発生する 5) SIRS や感染により急激に immunocompromised な状態に陥るなどの原因が複合している事が考えられる<sup>12, 13)</sup>。

今回の検討では、真菌が検出されたのは口腔、痰などの上気道からの検体が97%を占めており、かつ真菌単独の感染は全体の11%に満たなかった。ほとんどの真菌が一般細菌との合併感染であった。生体内に真菌が常在する場所として、50~60%の健常者の口腔・腸管に認められると言われており、また皮膚、陰部などにも真菌が常在するが通常常在真菌は一般細菌によって増殖が抑制されているので顕在化せず、抗生物質を投与されると、細菌叢に変化を生じ、真菌増殖を見る事が報告されている。したがって、安易に一般細菌にのみ注目して抗菌療法を続けていると、耐性緑膿菌やブドウ球菌の発現とともに真菌感染が成立することになる。特にMRSAや緑膿菌に対して長期に抗生剤を投与する、あるいは頻りに抗生剤を投与するという集中治療中の状況は真菌にとっては極めて増殖しやすい環境であると言える<sup>14-18)</sup>。

また真菌は一般に深在性真菌症における血液培養陽性率は10%以下であり、深在性真菌症の診断を得ることはきわめて困難である。さらに治療開始が遅れた場合のリスクを考えると救急集中治療領域の臨床の現場では疑診のまま治療を開始せざるを得ないことが多い。しかし、やみくもな抗真菌剤投与は耐性菌を増加させるため、不明熱患者への抗菌剤投与には、一定の基準の適用が望まれる<sup>19)</sup>。

真菌の特徴は菌学的に検出率が低い菌であることに加え、生体に常在している菌でもあり、検出されても常在なのか感染なのかの判断が培養検査のみでは行いきにくい事が診断を遅らせる原因ともなっている。他の細菌のように真菌はサイトカインの誘導性が低いので炎症反応も

強くなく、真菌感染を何らかの血中播種の証拠を捕まえないければ、菌検出のみで全身感染を検出することは不可能である。この点では、我が国の多くの施設が用いている血清学的診断法が極めて有用である<sup>20)</sup>。欧米でも最近では血清学的診断法を補助検査として取り入れられる傾向にある。また、当施設での真菌感染の診断基準には1997年より血清学的診断法として現在もっとも鋭敏なファンゲテックGテストMK法を取り入れており、これによって飛躍的に検出感度を増すことができた。かつ、診断までの時間を短縮することが可能となった。欧米では血清診断に重きを置くところははまだ多くないが、我が国では十分な臨床データがエビデンスとして残されており、補助診断としての有用性を今後もっと世界にアピールすべきだと考える。実際、我々の用いたプロトコルでも欧米でのEPTの先行研究より血清補助診断に重点をおいており、むしろ診断率を高くするものと自負している。したがって今回行った研究はEPTではあるがむしろハイリスク患者へのpre-emptive therapyに近い概念であろう。

とくに今回用いた疑診の診断基準では、抗生物質不応の発熱が3日間以上持続と真菌が血液培養陽性という絶対基準に加えて、喀痰、尿、便、咽頭ぬぐい液、創部、ドレーン排液、中心静脈カテ先のいずれかの部位よりの真菌検出と血清学的診断陽性（カンジテック4倍陽性または1-3-β-Dグルカン値20pg/dl以上）といった比較的緩い診断基準をあわせて取り入れていることによって一般細菌と同様に簡易・迅速な診断が可能となった。これによって他の細菌が存在してもそれに干渉されることなく真菌感染を早期に診断し、かつ治療を開始できると考えている。

今回の検討で検出された真菌のうち85%以上が*Candida*属であり、残りは酵母様真菌であった。先般行われた、日本感染症学会の真菌治療専門医師によるコンセンサスミーティングでは、*Candida albicans*に対しては72%の医師がファーストチョイスとしてFLCZ1日400mgの投与を推奨しており、*Candida glabrata*や*Candida krusei*などのFLCZの効果が発現しにくいアゾール耐性菌に対しては、アンホテリシンBやミカファンギンなどの他の薬剤を投与するのではなく、投与量を増加させるべきであるとの認識が得られている。実際今回の検討でもFLCZ400mg/日の投与で1-3-β-Dグルカン値は低下し、ほとんどの症例で有効性が認められた。したがってアゾール耐性菌の出現でもMICを考慮に投与量を増加させればFLCZが副作用と有効性の両面からみても第一選択とすべきであろう。この場合は臨床症状や真菌検査、1-3-β-Dグルカン値の推移など慎重にモニタリングし、耐性菌と判断されればただちにアムフォテリシンBを投与すべきである。今後新しいアゾール系、抗真菌剤の開発に期待がよせられる。

しかし、何と言っても、もっとも効果的な真菌感染対策法は早期診断と早期治療である。我々はリスクファクター疾病の重症度を念頭に応じた真菌モニタリングと早

期治療の必要性を提唱したい。すなわち、過去の研究にも報告したようにburn index 15以上の重傷熱傷や気道熱傷の合併、ISS16以上で呼吸器を2週以上使用する多発外傷患者や胸部AIS3以上で長期の呼吸管理（2週間以上）を必要とするもの。また高齢者（70歳以上）や脳血管障害で長期に呼吸器管理が必要な患者では真菌感染のリスクが高いと考え、真菌感染の発生を常に念頭に置いた感染管理が必要である。とくにこれらの患者では計画的なサーベイランスカルチャーに実施と血清学的診断による迅速な診断と治療（severity oriented antifungal therapy）を行う事が肝要である。

## 結 語

重症患者のearly presumptive therapyの有効性をretrospectiveに検討した。

EPT施行症例の多くが重症患者とくに集中治療患者であったが、炎症所見の改善や真菌検査（血清学的を含む）の改善をみとめ、臨床的有効性が62%に認められた。

救急領域や集中領域の重症患者やハイリスク患者におけるearly presumptive therapyの有効性が示唆された。

## 文 献

- 1) Chitkara YK, Feierabend TC: Endogenous and exogenous infections with *Pseudomonas aeruginosa* in a burn unit. *Int Surg* **66**: 237-240, 1981.
- 2) Border JR: Trauma and sepsis, in Worth MH (eds): *Principles and Practice of Trauma Care*. Baltimore Williams & Wilkins, pp.330-387, 1982.
- 3) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al.: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA* **274**: 639-644, 1995.
- 4) 田中秀治: 重症患者において耐性菌を発生させないためのアプローチ。平松啓一編、耐性菌感染症の理論と実際。医薬ジャーナル社、東京 pp.162-168, 1998.
- 5) 田中秀治, 古畑敏子, 後藤英昭, 櫻井 勝, 島崎修次: 救命救急センターにおける深在性真菌症の発生頻度の検討—真菌感染のリスクと疾病形態、患者重症度との関係—。真菌誌 **40**: 135-142, 1999.
- 6) Dean DA, Burchard KW: Fungal Infection in surgical patients. *Am J Surg* **171**: 374-382, 1996.
- 7) 田中秀治, 後藤英昭, 櫻井 勝, 島崎修次: 重症鈍的外傷患者における深在性真菌症発生のリスクと外傷重症度の検討。日本外傷学会雑誌 **13**: 216-222, 1999.
- 8) Maejima K, Deitch EA, Burg RD: Bacterial translocation from the gastrointestinal tract of rats receiving thermal injury. *Infect Immun* **43**: 6-10, 1984.
- 9) Alexander JW, Boice ST, Babcock GF, et al.: The process or microbial translocation. *Ann Surg* **212**: 496-512, 1990.
- 10) Solomkin JS, Flohr A, Simmons RL: Indications for therapy fungemia in postoperative patients. *Arch Surg* **117**: 1272-1275, 1982.

- 11) Wey SB, Mori M, Pfaller MA, *et al.*: Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* **149**: 2349-2353, 1989.
- 12) Berg RD, Garlington AW: Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* **23**: 403-411, 1979.
- 13) Maejima K, Deitch EA, Berg R: Promotion by burn stress of the translocation of bacteria from the gastrointestinal tracts of mice. *Arch Surg* **119**: 166-172, 1984.
- 14) British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party: Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intens Care Med* **20**: 522-528, 1994.
- 15) Demajo WA, JG Guimond F, Rotstein C, *et al.*: Guideline for the management of nosocomial *Candida* infections in non-neutropenic intensive care patients. *Canadian J Inf Dis* **8**(Suppl. B): 3B-9B, 1997.
- 16) Pittet D, Monod M, Suter PM, *et al.*: *Candida* colonization and subsequent infections on critically ill surgical patients. *Ann Surg* **220**: 751-758, 1994.
- 17) Wey SB, Motomi M, Pfaller MA, *et al.*: Hospital-acquired candidemia; The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* **148**: 2642-2645, 1988.
- 18) Aikawa N, Sumiyama Y, Kusachi S, *et al.*: Use of antifungal agents in febrile patients nonresponsive to antibacterial treatment: the current status in surgical and critical care patients in Japan. *J Infect Chemother* **8**: 237-241, 2002.
- 19) Dube MP, Heseltine PNR, Rinaldi MG, *et al.*: Fungemia and colonization with nystain-resistant *Candida rugosa* in a burn unit. *Clin Infec Dis* **18**: 77-82, 1994.
- 20) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, *et al.*: Plasma (1-3)- $\beta$ -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episods. *Lancet* **345**: 17-20, 1995.

## Efficacy Study of Early Presumptive Therapy (EPT) for Deep Fungal Infection

Hideharu Tanaka<sup>1</sup>, Hideaki Goto<sup>1</sup>, Seiki Sakaki<sup>1</sup>,  
Kiyoshi Yoshinari<sup>2</sup>, Mie Yoshizawa<sup>3</sup>, Syuji Shimazaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Traumatology and Critical Care Medicine,

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Toxicology,

<sup>3</sup>Laboratory Department, Kyorin University School of Medicine  
6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan

### Abstract

We retrospectively studied the efficacy of early presumptive therapy (EPT). **Subjects and Method:** Of the critically ill patients admitted from January 1998 to the end of December 2000 to Kyorin University Trauma Burn and Intensive Care Center, 77 cases were diagnosed with suspected deep fungal infection, and EPT was administered. The diagnosis of suspected deep fungal infection was made by definition. EPT (FLCZ 200 to 400 mg/day  $\times$  14 days) was started as soon as the diagnosis was made and continued for two weeks. Its efficacy was retrospectively studied by analyzing the clinical findings, changes in local organisms, and hematological tests. **Results:** After treatment, 62% of the patients showed improvement in clinical signs of infection, elimination of locally detected fungus, and improvement in the serum diagnosis test. Post-EPT detection levels of the fungus had decreased to 21%. The mean pre-EPT body temperature was  $38.7^{\circ}\text{C} \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ , but the mean post-EPT temperature was  $36.7^{\circ}\text{C} \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ . The mean level of blood 1,3- $\beta$ -D-glucan was  $35 \pm 13$  pg/ml at the time the diagnosis was made, but returned to normal levels after treatment had concluded. No patients died as a direct result of the fungal infection. **Conclusion:** This study of early presumptive therapy in critically ill patients in the emergency and intensive care medicine fields showed the therapy in these, and in high risk patients to be efficacious.

---

この論文は、第47回日本医真菌学会総会の“教育講演”において発表されたものです。