

外科領域における深在性真菌症とその対策

竹 末 芳 生

広島大学大学院病態制御医科学講座外科

要 旨

外科領域では疑診のまま治療が行われることが多いが、その適切な開始基準がないことが第一の問題点である。その場合、日本では血清学的診断を、欧米では全身のカンジダ属による colonization の程度を元に治療が開始されるが、両者を併用したストラテジーを講じることにより精度の高い pre-emptive therapy が可能になると考える。

第2の問題点として、non-albicans *Candida* の増加が挙げられる。この真菌は、外科領域で常用される fluconazole に感受性が低いことが報告されている。新規抗真菌薬はこれらにも良好な感受性を示し、今後の適応について検討が必要である。

Key words: postoperative infection, non-albicans *Candida*, pre-emptive therapy, fluconazole

はじめに

入院患者における深在性真菌症発症率は、外科領域では1%前後であり¹⁾、日常遭遇するとは言いがたいものの、眼内炎の発症もあり全身状態不良な患者を治療する上で念頭に入れておかなければならない感染症の一つとなっている。深在性真菌症を疑う第一歩として、ハイリスク患者の選択が必要となってくる。Weyら²⁾はTable 1に示す因子をあげているが、いずれも血液内科における好中球減少患者のような明確な危険因子ではなく、外科領域では深在性真菌症患者のターゲットが絞りにくいところに診断の難しさがある。

血液培養でカンジダ属が証明されるのは侵襲性カンジダ症でも約50%にとどまるとされており³⁾、特に一般外科病棟の患者においては深在性真菌症が確定診断(血液培養陽性、無菌部位から培養や鏡検で確認、また生検で酵母、菌糸体を組織学的に証明した場合)されることは稀である。また診断の遅れが予後を不良にすることもあり、実際は外科領域では疑診のまま治療が行われることが多い。その場合、日本では血清学的診断を、欧米では全身のカンジダ属による colonization の程度を元に治療が開始されるが、いずれもそれ単独では限界があるとされている。

第2の問題点として、*C. albicans* 以外のカンジダ属(non-albicans *Candida*) の増加が挙げられる。Non-albicans *Candida* は、外科領域で真菌に対して常用される fluconazole (FLCZ, ジフルカン) に感受性が低いことが報告されており⁴⁾、今後も本剤を真菌治療の第一選択薬として位置づけておいてよいのかという疑問が投げつ

けられている。そこで本稿では、以上挙げた二つの問題点である①抗真菌治療開始基準、②non-albicans *Candida* 対策を中心に、欧米の考え方を概説しながら、日本における外科領域の深在性真菌症治療について述べることにする。

I. 外科領域における抗真菌治療開始基準

1. 欧米における考え方—Pre-emptive therapy とは

Pittetら⁵⁾は、カンジダ感染は同じ遺伝子パターンのカンジダ属による colonization が必ず先行したこと、またそれらに対し治療を行わなければ、その1/3はカンジダ血症に移行したことを報告している。そしてカンジダ血症に至ってから治療するのでは予後不良となるため、全身の監視培養(便、尿、喀痰など)を行い、カンジダ属による colonization の程度を指標として治療開始することにより、死亡率を改善しようという考え方を彼らは提唱した⁵⁾。

このような治療は pre-emptive therapy と呼ばれているが、この本来の意味は英国の抗菌化学療法学会⁶⁾ が述べているように、感染に至る前にハイリスクのマーカーをもって治療開始するという考え方であった。しかし最近の北米の考え方では、なんらかの適切なマーカー(colonization など)をもって、既に起こっている感染に対し治療するという意味が込められており、単に経験的な治療である empiric therapy と確定診断の基に行われる標的治療(targeted therapy)との間に位置すると理解されている。

ここで、外科ICU患者のカンジダによる colonization は便中で50%、尿中で23%と高率であり⁷⁾、pre-emptive therapy を行うにあたって、どのような colonization のパターンが感染に移行しやすいのかを見極める必要がある。Solomkinら³⁾は3～5日間隔で培養し連続でカン

Table 1. High risk group

Factor	Odds ratio	(95% CI)
No. of antibiotics ≥ 3	12.5	(2.9–52.9)
Antibiotic > 7 days	4.2	(1.2–15.1)
ICU > 7 days	9.8	(2.0–47.7)
Central venous nutrition	3.0	(1.4–6.4)
Arterial line > 7 days	5.7	(1.6–19.5)
Artificial ventilatory assistance	4.8	(1.2–19.0)
Steroid	4.3	(1.4–12.6)
Hemodialysis	3.3	(0.9–12.1)
	(adjusted Odds 18.1, 1.5–221.8)	
Multiple blood transfusion	3.6	(1.3–9.7)
<i>Candida</i> site \geq two or more	4.4	(1.4–13.7)

ジダ属が検出された場合を colonization とし、単回のみ
の transient inoculation と区別し、colonization ≥ 2 ヶ所
を抗真菌薬治療開始の基準としている。

また Pittet ら⁵⁾ は *Candida* colonization index (coloni-
zation 部位数/総検査部位数) を検討し、感染に移行す
る症例と colonization に留まる症例の閾値は0.5であり、
感染発症の6日前に閾値に達したとしている(平均5.3
ヶ所培養提出)。しかしこれだけでは positive predictive
value が低いと、かれらはさらに半定量培養を行い、
濃厚な colonization の程度も表した corrected coloni-
zation index を測定し、さらに精度を高めている。また便
に高濃度真菌が検出された場合や腹部手術後1週間以内
に真菌が検出された場合もハイリスクとされている。

2. 日本における考え方—血清学的診断

血清学的診断法は pre-emptive therapy 開始のマ
ーカーとしての位置づけにあると考える。日本ではカンジ
テックが利用されてきたが、Phillips ら⁸⁾ は感度49%、
特異度43%と低い診断率を報告している。Walsh らも同
検査は細菌感染でも高値を示し、真菌の抗原検査として
利用するには信頼性に欠けると述べている。

Obayashi ら⁹⁾ は深在性真菌症診断における真菌細胞
壁の中心となる多糖成分である β -D グルカン測定の有
用性を検討している。41例の真菌感染例中37例は陽性
を示し(感度90%)、また非真菌感染や膠原病、癌によ
る発熱例59例は全て陰性であった(特異度100%)と
している。しかし原因不明の発熱例102例中26例は β -D
グルカン陽性であり、これらをすべて非真菌感染とす
ると、 β -D グルカン陽性例中の真菌感染の割合(positive
predictive value)は59%と低率となってしまう。原因不
明の発熱例の中に真菌感染例が存在する可能性もあり、
もう少しよい成績が期待できるが、本検査は偽陽性が問
題となることは多くの報告で確認されている。セルロー
ス膜を使用した血液透析施行例では異常高値を示す他、
レンチナンなどの多糖体抗癌剤や免疫グロブリン投与例
では擬陽性を示し、手術で使用されるガーゼの影響もあ
ることを知っておかなければならない。このように手術患
者では偽陽性になる因子が数多くあり、 β -D glucan テ
ストはその性質を知った上での利用が必要である。

分子生物学的手法による真菌血症の迅速診断として
PCR 法がいくつか開発されている。しかし現状では確
定診断としては捉えられておらず、また pre-emptive
therapy に利用するにしても、もう少し臨床成績の集積
が必要である。しかしカンジダの species までの判定が可
能なことから抗真菌薬の選択にも利用できる可能性があ
り、今後が期待される。

3. 欧米と日本の考え方を併せた pre-emptive therapy 開始基準

患者のカンジダ保菌状態の詳細な検索を行えば、pre-
emptive therapy の指標となりうる事が報告されてい
るが、実際の臨床に導入するには、余りにも数多くの監
視培養が必要で、半定量培養も行わなければならない、ま
た transient inoculation を否定するために、数日おいて
再度 colonization を確認する余裕は重症発熱患者ではな
い。また血清学的診断の β -D glucan も先述したごとく
偽陽性となる因子が、周術期には多く存在し、それ単
独での使用は限界があるとされている。そこでカンジダ
による colonization の程度と血清学的診断法の併用による
ストラテジーを講じるにより、お互いの短所を補っ
て、より簡便に、またより高い精度が得られると考え
検討を行った。

以下の条件を満たす術後不明熱患者において、監視培
養(3箇所以上)ならびに血清中 β -D glucan 濃度の測
定を行い、FLCZ 投与による治療成績を判定した。そし
てどのような検査結果の組み合わせなら抗真菌治療の有
効性が期待できるのかについての検討を行った。患者条
件: ①抗細菌薬1週間以上または3種類以上投与、②カ
ンジダのハイリスク患者(ICU長期入院、中心静脈栄
養、ステロイド治療、人工呼吸器装着、腎不全など)、③
カンジダ colonization の証明。

β -D glucan 陽性の場合の奏功率は47%で陰性の9%
と有意の差を認め、オッズ比も陰性の症例の12.9倍であ
った。またカンジダ colonization では3箇所以上認めた
症例で、1箇所の症例と比べ高い。この両者を組み合わ
せ、clinical value を検討したところ、最も高い efficiency
が得られたのは、 β -D glucan 陽性且つカンジダ coloni-
zation 2箇所以上であった。しかし β -D glucan 陽性且つ
colonization 1箇所や、陰性でも colonization 3箇所以上
でも20%を超える奏功率が得られており、重篤な状態に
おいてはこれらも治療の対象になると考えた。

4. 重篤な ICU 外科患者における抗真菌薬予防投与

骨髄移植患者に対して、好中球減少時における抗真菌
薬予防投与により予後が改善することが報告されてお
り、日本では広く血液内科領域で予防投与が行われてい
る。しかし外科領域などのような非好中球減少患者にお
いては、予防投与の報告はまだ数が限られている。

Eggimann ら¹⁰⁾ は再発性消化管穿孔または縫合不全患
者に FLCZ を予防投与し、無作為比較試験を行って
いる。術後のカンジダ性腹膜炎の発症は FLCZ 群で4%、

対照で35%に認め (P=0.02), relative riskは0.12であり, 予防投与によりハイリスク外科患者のカンジダ感染発症は有意に低率になることを報告している. また Pelzら¹¹⁾はICUに3日以上滞在が予想される重症外科患者を真菌感染ハイリスクとし, 260名を無作為にFLCZ 400mg投与群, 非投与群(対照)に振り分け検討している. Kaplan-Meier法で時間経過と感染発症率を両群で比較したところ, カンジダ感染の危険性はFLCZ群で有意に低率で, 他の因子を調整した真菌感染の危険率はFLCZ群で対照と比べ55%の減少を認めた. しかし, 本来endpointとすべき死亡率はFLCZ群10.6%, 対照12.3%と有意差を認めておらず, この点が予防投与の問題であり, 後述する耐性菌のことも考慮すれば, 外科領域での予防投与は現状では勧められない.

II. Non-albicans に対する治療

米国のNNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) systemのデータによれば, 1980年代は, 年々カンジダ感染は増加傾向を示したが, その後の1989~1999年の検討では1000カテーテル留置日における血流感染数は5.4から3.9と減少した. これは同時期に臨床導入されたFLCZの恩恵によるものと推察されるが, 逆に本剤に感受性の低い*C. glabrata*は0.1から0.4と有意の増加を認めている.

従来臨床で問題となるカンジダ属は, *C. albicans*が主であるとされてきたが, 現在ではその検出率は50%前後に留まっており, それ以外のカンジダ属 (non-albicans *Candida*) が無視できない存在となってきている. とくに *C. glabrata*の分離率は約20%と高率であることが報告されている⁴⁾. FLCZに対する感受性は *albicans*>*tropicalis*>*parapsilosis*>*glabrata*>*krusei*であり, *C. glabrata*は用量依存性感受性 (使用量を増やせば効果が期待される), *C. krusei*は耐性とされている¹²⁾.

白血病などにおける好中球減少患者に対するFLCZ予防投与による*C. glabrata*, *C. krusei*の分離率増加や, 本来感受性が良好なはずの*C. albicans*における耐性化が報告されている^{13, 14)}. Abi-Saidら¹⁵⁾は*C. glabrata*や*C. krusei*による血流感染は入院中にFLCZ投与された症例でおきやすく, 投与されていない患者では, *C. albicans*や*C. tropicalis*が最も高率であったと報告している. また*C. parapsilosis*による感染は血管内カテーテル留置が最も大きな因子で, 抗真菌薬投与により影響を受けなかったとしている.

*C. glabrata*は腸管, 皮膚, 腔に常在しており, 外科領域では問題となってくる可能性のある真菌である. 低病原性と考えられていたが, 重篤な感染も起こすことが報告されている^{16, 17)}. *C. glabrata*感染が確定診断された症例に対する治療はFLCZの投与量を増やすか (12mg/kg/日, 800mg), またはAMPH投与が必要とされている¹⁸⁾. しかしFLCZ 800mg投与は日本では認められていないし, AMPHは副作用の点で術後患者には使用しにくい. *C. glabrata*対策は後述する新規抗真菌薬の適応も含め今

後の課題と考える.

III. 新規抗真菌薬

新規薬剤として liposomal amphotericin Bなどの amphotericin Bの脂質製剤は副作用軽減とそれによる投与量の増加を特徴としている¹⁹⁾. 既存薬剤の改良型として, fluconazoleのプロドラッグは容量を減少し輸液過剰を避ける目的で開発され, また従来経口薬しかなかった itraconazoleは, 注射剤の導入により臨床で幅広く使われる可能性がある. 新たなアゾール系の薬剤としては, 抗菌範囲を広げた voriconazoleがある^{12, 20)}. これらの薬剤の抗真菌機序は細胞膜傷害だが, micafunginは真菌の細胞壁を構成する1,3-β-D glucanの合成酵素阻害剤で, 既存の薬剤とまったく異なった特徴を有している²¹⁾.

いずれの薬剤も重篤な副作用は amphotericin Bより軽減されており, 外科領域でも比較的使用しやすくなっている. また fluconazoleのプロドラッグ以外は, *Candida*属に対しては non-albicansにも良好な活性が得られており, またアスペルギルスまで抗菌範囲を広げている¹²⁾.

今後これらの薬剤が外科領域での位置づけであるが, non-albicansの増加はあるもののFLCZの有効性が臨床上下したとの証拠はなく²²⁾, 臨床で*Candida*血症に対するFLCZとの無作為比較試験の結果が得られるまでは, 当面はFLCZが第一選択薬となると考える. いくらAMPHより副作用が軽減されたからといって, voriconazoleにおける視覚, 肝機能異常, liposomal AMPHの腎毒性は使用の際, 外科領域では障害になることは否定できない.

Micafunginは副作用が少ない点から, 外科領域での使用が期待される. 当面は感受性試験の結果を参考にしながら, 深在性真菌症確定診断例に対するtargeted therapyでの利用になると思うが, 監視培養で*glabrata*や*krusei*がでた場合や, 以前FLCZなどのアゾールが投与された症例など, 今後empiric therapyにおける適応も検討していく必要があると考える.

IV. カンジダによる腹腔内感染

英国抗菌化学療法学会は重症急性膵炎や上部消化管穿孔などでは抗真菌治療を早期から疑い, 治療を開始することを勧めている⁵⁾. 上部消化管穿孔性腹膜炎時にカンジダ属が高率に腹水から検出されるが, それだけでは治療の対象にはならない. 術後カンジダ性腹腔内感染発症ハイリスク²³⁾は, a) 胃癌穿孔, b) 入院患者における穿孔, c) 治療開始遅延例 (穿孔後>24時間), d) 予期せぬ再開腹例, e) 免疫能低下例, f) 腹腔内膿瘍からのカンジダ属検出例であり, これらの症例では深在性真菌症を念頭において, 早期より監視培養並びに血清学的補助診断を行う.

重症急性膵炎では膵壊死部感染が予後を左右するが, 腸管からの microbial translocationが原因とされている. 膵壊死部感染はグラム陰性桿菌に加えカンジダ属も重要な起炎菌であり, 早期診断のためには的確な重症度

の評価と造影CTによる壊死部の証明が重要である。Microbial translocation 予防目的で抗菌薬の腸管内投与による選択的腸管内除菌が行われるが、その regimen 中に AMPH が含まれている²⁴⁾。

V. 治療上の留意点

- ①真菌における抗真菌薬感受性試験は保険適応となったが、ルーチンの使用は勧められていない。難治例以外で適応となるのは *C. glabrata* 分離例や以前に FLCZ 投与の既往がある症例に対して FLCZ を使用する場合、などがあげられる¹⁸⁾。
- ② *Candida* 血症患者では、3ヶ月以内に晩期合併症が発生するので、それまでの観察が必要である。視力障害、骨痛、腹痛、発熱、全身倦怠感に注意し、必要なら単純X線検査、CT、眼底検査などを行う。
- ③外科領域、とくに消化器外科では感染巣は *Candida* と細菌の混合感染が高率で、抗細菌薬中止で予後不良となる⁷⁾ こともあり、とくに深在性真菌症疑診のまま行われる empiric therapy では抗細菌薬中止は慎重でなければならない。
- ④中心静脈カテーテル留置患者で、血液からカンジダ属が証明された症例では、中心静脈カテーテル抜去が治療の原則であるが、白血球減少患者では、抜去が有効でないこともある(腸管からの内因性感染のため)¹⁷⁾。カテーテルから *Candida* が検出された場合の抗真菌薬投与の適応は、眼内炎の合併例、抜去後も発熱が72時間以上継続する場合、他部位にもカンジダの colonization が認められる場合とされている。

おわりに

本稿ではカンジダのみを述べてきたが、臓器移植患者においてはより幅広い範囲の深在性真菌症治療が問題となっている。肝臓移植では10~15%、肺移植では15~20%の症例で深在性真菌症が発症するとされており、*Aspergillus* 以外に *Fusarium*, *Trichosporon* など従来稀とされていた真菌による感染が報告されている。これらに対しては今まで AMPH のみしか選択の余地がなかったが、術後であること免疫抑制状態であることから副作用の少ない薬剤の出現が望まれていた。Voriconazole はこれらに良好な活性を示すことが報告されており、micafungin も AMPH との併用療法が考えられている。今後抗真菌薬の種類も増えてくるため、薬剤の特徴を考慮した併用の組み合わせや、選択の順番などが議論されなければならないと考える。

参考文献

- 1) Fridkin S, Jarvis WR: Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* **9**: 499-511, 1996.
- 2) 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.
- 3) Solomkin JS, Flohr AM, Simmons RC, *et al.*: Indication for therapy for fungemia in postoperative

- patients. *Arch Surg* **117**: 1272-1275, 1982.
- 4) Pfaller AM, Jones RN, Messer SA, *et al.*: National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis* **30**: 121-129, 1998.
- 5) Pittet D, Monod M, Suter PM, *et al.*: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **220**: 751-758, 1994.
- 6) British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party: Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* **20**: 522-528, 1994.
- 7) Burchard KW, Minor LB, Slotman GJ, *et al.*: Fungal sepsis in surgical patients. *Arch Surg* **118**: 217-221, 1983.
- 8) Phillips P, Dowd A, Jewesson P, *et al.*: Nonvalue of antigen detection immunoassays for diagnosis of candidemia. *J Clin Microbiol* **28**: 2320-2326, 1990.
- 9) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, *et al.*: Plasma (1,3) β -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* **345**: 17-20, 1995.
- 10) Eggiman P, Francioli P, Bille J, *et al.*: Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* **27**: 1066-1072, 1999.
- 11) Pelz RK, Hendix CW, Swoboda SM, *et al.*: Double-blinded placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **233**: 542-548, 2001.
- 12) Patterson TF: Role of newer azoles in surgical patients. *J Chemother* **11**: 504-512, 1999.
- 13) Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, *et al.*: Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* **37**: 1847-1849, 1993.
- 14) 小原忠博, 上岡恵美, 小勝負恭子, ほか: 造血器悪性腫瘍における血中分離真菌とその薬剤感受性に関する検討. *日赤医学* **53**: 323-328, 2002.
- 15) Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, *et al.*: The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* **24**: 1122-1128, 1997.
- 16) Gumbo T, Isada CM, Hall G, *et al.*: *Candida glabrata* fungemia Clinical features of 139 patients. *Medicine* **78**: 220-227, 1999.
- 17) Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, *et al.*: The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* **100**: 617-623, 1996.
- 18) Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, *et al.*: Practice guideline for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* **30**: 662-678, 2000.
- 19) Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ: Lipid formation of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* **27**: 603-618, 1998.
- 20) Ruhnke M, Schmidt-Westhausan A, Trautmann M:

- In vitro* activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agent Chemother* **41**: 575-577, 1997.
- 21) 堀 康宏: 微生物が産生する真菌細胞壁グルカン合成酵素阻害剤. 深在性真菌症治療剤を目指して. *化学と生物* **39**: 154-163, 2001.
- 22) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, *et al.*: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patient without neutropenia. *N Engl J Med* **331**: 1325-1330, 1994.
- 23) Edwards JE Jr: International Conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *CID* **25**: 43-59, 1997.
- 24) Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, *et al.*: Controlled clinical trial selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* **222**: 57-65, 1999.

Strategy for the Treatment of Fungal Infections in Critically Ill Surgical Patients

Yoshio Takesue

Department of Surgery, Division of clinical Medical Science, programs for Applied Biomedicine,
Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University,
1-2-3 Kasumi, Miami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan

To improve the outcome of invasive *Candida* infections, earlier empirical therapy before the establishment of the definitive diagnosis is considered to be necessary. However, appropriate use of empirical therapy for suspected candidiasis in febrile non-neutropenic surgical patients has not been defined. According to the guidelines from the Infectious Diseases Society of America, empirical therapy of suspected candidiasis in this setting should be limited to patients with *Candida* colonization of multiple sites, multiple other risk factors, and absence of any other causes of fever. A corrected colonization index which takes into account both the density and the degree of colonization of *Candida* spp. was shown to be the independent factors that predict subsequent candidal infection.

It may also be appropriate to commence empirical therapy on the basis of a positive serodiagnostic test. β -D glucan is a cell-wall constituent of fungi, which is assumed to be a marker of fungal sepsis. However, it has been shown that β -D-glucan can also be detected in patients without fungal infections, such as those on haemodialysis, and its positive predictive value is relatively low. The mono-utilization of β -D-glucan for the assessment of fungal infection should therefore be avoided. The combined assessment of β -D-glucan and extent of colonization with *Candida* spp. is believed to have the advantage of lessening the likelihood of a false positive reaction of β -D-glucan.

この論文は、第47回日本医真菌学会総会の“シンポジウム3：深在性真菌症におけるガイドラインをふまえた今日的臨床”において発表されたものです。