

総 説

救急・集中治療領域の真菌感染症に対するミカファンギンの効果 —千葉県下3施設の統計—

立石 順久¹ 平澤 博之¹ 織田 成人¹
中西 加寿也² 北村 伸哉³ 相川 直樹⁴

¹千葉大学大学院医学研究院 救急集中治療医学

²成田赤十字病院 救急・集中治療科

³君津中央病院 救急・集中治療科

⁴ファンガード特別調査ワーキンググループ

要 旨

救急・集中治療領域での深在性真菌症の存在が注目されつつあるが、フルコナゾールに低感受性の *non-albicans Candida* の検出される頻度が増してきていることが問題となっている。そこで今回我々は、深在性真菌症に対する新規薬剤であり、*non-albicans Candida* にも効果が期待できるミカファンギンの重症患者に対する有効性について検討したので報告する。2003年7月から2005年3月に千葉県内3病院の集中治療室に入室し深在性真菌症と診断またはその疑いとした34例にミカファンギンを投与し、そのうち29例を対象として有効性を検討した。3例(10.3%)が血液培養陽性による診断確定例で26例(89.7%)は真菌症疑い例であった。16例からカンジダが検出され、そのうち4例は *non-albicans Candida* であった。血液培養陽性例、*non-albicans Candida* 症例の全例でミカファンギン投与後、培養上真菌は消失した。総合的な臨床効果判定の結果、判定不能の3例を除き、20例(77%)で有効、6例(23%)で無効と判定した。10例で肝逸脱酵素の上昇等の有害事象を認めたが重篤なもののみられなかった。これらから、ミカファンギンは救急・集中治療領域においても有用な治療手段の1つとなりうるものと考えられた。

Key words: micafungin, critically ill, deep fungal infection

はじめに

従来真菌感染症は血液、移植領域などの好中球減少を伴う高度免疫抑制患者で問題とされてきた。しかし、近年の広域抗生物質の汎用や各種留置カテーテルの使用頻度の増加など治療手段の変化による感染機会の増加とともに、重症疾患患者においても immunoparalysis と呼ばれるような免疫不全状態が見られることが注目されるようになり^{1, 2)}、深在性真菌症は救急・集中治療分野においても大きな問題となってきている^{3, 4)}。しかしその治療にあたっては、深在性真菌症の確定診断が難しいこと、患者が重症であることから確定診断前に治療を開始せざるを得ない場合があること、使用可能な抗真菌薬の種類に限られており、その中で従来頻用されてきたフルコナゾールに低感受性の *non-albicans Candida* の検出される頻度が増してきている⁵⁾ こと等の問題点がみられる。

これに対し、近年実用化されたミカファンギンは *non-*

albicans Candida やアスペルギルス属に対しても効果が期待できるため⁶⁾、救急・集中治療領域でも今後使用頻度が増してくるものと考えられる。そこで今回我々は救急・集中治療領域における深在性真菌症に対するミカファンギンの有効性及び安全性を検討したので報告する。

対象と方法

2003年7月～2005年3月の1年9ヶ月間に千葉県内の3次救急医療機関3施設のICUに入室した患者で、下記の診断基準を満たし、ミカファンギンが投与された症例を対象とした。なお、この調査はミカファンギンの市販後調査の一環として行われた。

深在性真菌症の診断基準

腋窩温で37.5°C以上の発熱を有し、かつ診断根拠として血液培養陽性または本来無菌組織である部位からの検体の培養・鏡検による真菌の証明など、真菌学的検査又は病理組織学的検査により原因真菌が証明された患者を確定診断例 (proven fungal infection) とした。また、発熱に加え、当領域における深在性真菌症発症のリスク

別刷請求先：立石 順久

〒260-8677 千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

ファクターを有し、監視培養で真菌を複数部位で検出、又は血清 β -D-グルカン陽性のどちらかを満たすものを真菌症疑い例 (possible fungal infection) とした。なおリスクファクターについては深在性真菌症の診断・治療ガイドライン⁷⁾ にほぼ準じて本調査のために設定されたものを用いた。

検討項目

下記の項目についてミカファンギン投与前と投与終了時、もしくは投与開始後28日目に検討した。

- ① 体温、白血球数、CRP 値やその他真菌症によると考えられる臨床症状・所見の改善度
- ② 直接鏡検、病理組織学的検査、培養検査による真菌検出の有無を目安とした真菌学的効果
- ③ 胸部X線、CT等の画像検査における異常所見の改善度
- ④ 主に血中1,3 β -D グルカン値の推移からみた真菌の血清学的検査所見の改善度。

上記4項目につき、それぞれ消失(陰性化)、減少、不変、悪化の4段階で判定し、その結果を主治医と異なる施設の医師も含めて検討し、総合的に有効、無効、判定不能と評価した。

治療介入

ミカファンギンの投与量や投与終了時期については前述の評価項目などを元に、主治医の判断で決定した。その他の治療については特に制限を設けず、主治医の判断で行ったが、ミカファンギン投与開始と同時期の抗生剤変更症例や他の抗真菌剤の同時投与症例および、免疫抑制作用のある薬剤の使用症例は効果判定対象から除外した。

結果

前記の条件を満たす、34例にミカファンギンの投与を開始し、このうち投与期間が5日未満の症例など5例を除外した29例を効果判定の対象とした。3例(10.3%)で血液培養からカンジダが検出され確定診断例とした。真菌症疑い例26例中13例でカンジダのcolonizationを認め、残る13例は β -D-グルカン陽性をもって診断した。真菌症疑い例の2例でアスペルギルス抗原が陽性であったがいずれも培養上は検出されなかった。年齢は平均 62.9 ± 16.3 歳で、男性19例、女性10例であった。ICU入室のきっかけとなった原疾患は脳血管障害が6例、肺炎が3例、敗血症、熱傷、多発外傷、消化管穿孔が各2例などであった。投与量および投与期間の決定は主治医の臨床判断により行われた。最高1日投与量は100mgを投与した症例がもっとも多く、平均は 110.3 ± 40.9 mgであった。投与日数は平均 13.0 ± 6.2 日で、ほとんどの症例で3週間以内であった。

治療効果

代表的な検査所見の変化をFig. 1に示す。臨床所見では、ミカファンギン投与開始前と投与終了時の間で体温、CRP 値は低下した症例が多かったが、白血球値の推移は症例によりかなりばらつきが見られた。これらをふまえて、真菌症に起因すると考えられる臨床症状・所見の改善を各症例ごとに評価し、改善17例、不変6例と判定した。真菌学的効果では血液培養陽性であった3例全例で消失が得られた。また、血液培養を除く各種培養でカンジダが検出された13例中、判定不能であった2例を除き、7例で消失、3例で減少を認め、真菌学的な無効例は1例のみであった。血液培養陽性の1例を含む4例における検出菌は、従来からその治療が問題とされてき

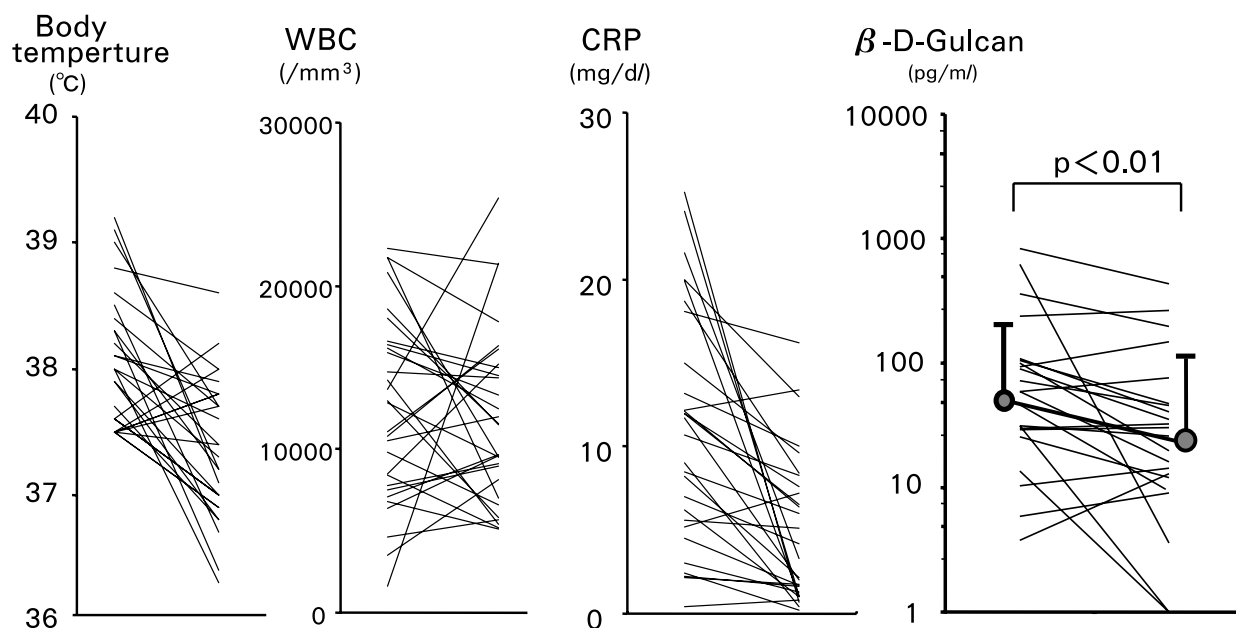


Fig. 1. Changes in body temperature and laboratory data before and after the use of micafungin

Table 1. Efficiency rate by maximum dose of micafungin

	Effective	Failure	Undetermined	Efficiency rate (%)
50 mg	3	1		3/4 (75.0)
100 mg	13	3	2	13/16(81.3)
150 mg	2	2		2/4 (50.0)
200 mg	2		1	2/2 (100.0)
Total	20	6	3	19/26(76.9)

た *non-albicans Candida* であったが、ミカファンギン投与後全例で消失を認めた。血中 β -D-グルカン値の変化からみた血清学的改善度では評価対象となった20例中、改善・陰性化を12例(60%)に認め、不変、悪化症例を含めた全体でも平均 56.2 pg/ml から 24.5 pg/ml と有意な低下を認めた (Fig. 1)。

これらの結果を総合して検討した結果、確定診断例では3例全例で、真菌症疑い例のうち判定不能であった3例を除く23例中17例(73.9%)で有効と判定し、確定診断例と疑い例をあわせた有効率は76.9%であった。また *non-albicans Candida* が検出された症例でも4例中3例(75.0%)で総合的にも有効と判定した。さらに最高1日投与量別に有効率を検討した結果、50 mg から200 mg の間でいずれの投与量でも有効性にあきらかな違いは認めなかった (Table 1)。本調査期間中に8症例が死亡したが、いずれも原疾患の悪化によるもので、真菌症によると考えられる死亡例は認めなかった。

有害事象

効果判定を行えなかった症例も含め34例で有害事象の有無を検討した。10例(29.4%)に因果関係は明確ではないが何らかの有害事象がみられた。それらは肝逸脱酵素の上昇4例、皮疹3例、高ビリルビン血症2例等であった。ミカファンギンに起因すると考えられる重篤な副作用は認めず、有害事象によりミカファンギンの中止した症例もみられなかった。

考 察

深在性真菌症は従来、血液領域や臓器移植領域など明らかな免疫不全状態にある患者層において重要視されてきた。しかし近年、重症患者でも、いわゆる immunoparalysis と呼ばれる免疫抑制状態^{1, 2)} が注目を集めており、また ICU で行われる高度な治療そのものが、深在性真菌症のリスクファクターとして認識されるようになり、重症患者において深在性真菌症の頻度がかかなり高いことは共通認識となりつつある³⁾。

このような状況の中で重症患者における真菌感染症、特にカンジダ感染症の治療においては、本邦では深在性真菌症の診断・治療ガイドライン⁷⁾ が発表され、今後その目安となると考えられる。これによると、3日以上抗真菌薬不応性の発熱に加え、白血球増多などの感染徴候が存在し、リスクファクター2項目以上を満たす重症例では、血清診断のみ陽性の真菌症疑い例でも抗真菌薬の

全身投与を開始してよいとされている。この際、投与すべき薬剤としては、これまでのエビデンスの点からフルコナゾールが第一選択とされている。一方で近年重症患者における *C. krusei* や *C. glabrata* 等のアゾール耐性菌の増加⁵⁾ が報告されており、*C. albicans* も含め、薬剤選択における今後の検討課題と考えられる。

今回、我々はそれらフルコナゾール耐性菌にも効果が期待できるものの、この領域において未だ十分な検討がなされていないミカファンギンの有効性について検討した。その結果、確定診断例において、血液培養で全例消失という非常に高い治療効果が得られ、また真菌症疑い症例においても総合的な効果判定で73.9%と高い有効率が得られた。また、従来その治療が問題となっていた、*non-albicans Candida* がミカファンギン投与後全例で消失したことも特筆される。これらの結果はこれまで当領域で報告されている有効率75% (9/12例)⁸⁾、100% (9/9例)⁹⁾ とあわせ、当領域でのミカファンギンの高い有効性を示すものと考えられる。また、有害事象の発現頻度は従来0% (0/13例)⁸⁾ 及び、20% (5/25例)⁹⁾ で、すべて肝逸脱酵素の上昇であり安全性は高いと報告されているが、今回の調査でも本剤の中止を要するような重篤な副作用はなく、安全性も比較的高いものと考えられた。

海外では同じキャンディン系の抗真菌薬である caspofungin が市販されており、侵襲性カンジダ症に対する有効率が73.4%で、アンホテリシンBと比べて同等の有効性と、より高い安全性を示したとの報告がなされている¹⁰⁾。ミカファンギンは米国では市販されたばかりであり、深在性真菌症における caspofungin との比較検討はまだ報告されていないが、今回の我々の検討からは、ミカファンギンにおいても、caspofungin と同様の効果が期待できるものと考えられる。

また、従来のアゾール系薬剤に比べ幅広い抗真菌スペクトルをもつ新規薬剤であるポリコナゾールの ICU 入室深在性真菌症患者を対象とした検討では、50%の症例で治癒または改善がみられ、重大な有害事象はみられなかったとの報告がなされ¹¹⁾、キャンディン系同様、当領域における有効な治療手段として期待される。ミカファンギンは *non-albicans Candida* やアスペルギルス属にも有効なことから、重症患者で問題となる真菌のほとんどに有効性が期待でき、確定診断が困難な際の当領域での真菌症治療においても欠かせない治療薬となることが予想される。今後、フルコナゾールも含め、これらの薬剤との比較検討を行い、耐性菌の出現の可能性なども念頭に入れて、適切な使い分けを行っていく必要があると考えられる。

投与量については今回の検討では50 mg から200 mg まで幅がみられた。ミカファンギンは蛋白結合率の高さなどから、低用量での効果を疑問視する意見もある¹²⁾。今回の検討では投与量による有効率に違いは見られなかったが、主治医の判断で用量の変更が可能だったため、効果が得られなかった場合に増量していることも考

えられ、この結果をもって一概に決めることは難しい。ミカファンギンは重症患者でしばしばみられる腎機能障害やそれに対する血液浄化法の有無による用量調節を原則として必要としないとされており¹³⁾、また今回の検討の範囲では、肝酵素上昇等の有害事象に関する投与量との明らかな関連はみられなかった。最近では、副作用が比較的少ないこともあり当初から75-100mg程度を投与すべきとの意見も多く⁹⁾、我々も現在は75-150mgで開始することが多くなっている。

投与期間については、ガイドラインでは確定診断例では最終血液培養陽性または β -D-グルカン陰性後最低2週間の継続、疑い例でも最低2週間の連続投与が必要とされている⁷⁾。しかし、終了基準に関して詳細な検討はこれまでほとんど行われていない。今回の検討では、全体にガイドラインに比して短期間の投与が多かった。その理由としてミカファンギン投与後比較的速やかに真菌学的、血清学的改善が得られた症例が多かったことや、特に調査期間の初期に主治医にガイドラインが浸透していなかったこと等も考えられるが、保険請求上の問題もあったものと考えられる。

重症患者では、高度な侵襲による全身性の各種変化がみられ、細菌感染の併発も多い一方で、深在性真菌症の確定診断が難しいこともあり、どこまでが深在性真菌症による病態変化なのかを見極めるのは容易ではない。今回の検討では34症例中6例で死亡がみられたものの、いずれも原疾患の悪化によるもので、明らかに真菌症が転帰に影響したと考えられる症例はみられなかった。今後、深在性真菌症治療の転帰に及ぼす重要性や適切な終了基準などを含めた検討を重ねていき、コンセンサスを得ていくことが重要と考えられる。

ま と め

救急集中治療領域の深在性真菌症に対するミカファンギンは従来問題となっていた *non-albicans Candida* によるものも含め高い有効率を示し、新たな治療法の一つとなりうるものと考えられる。今後、転帰への影響なども含め真に抗真菌薬投与が必要な症例の検討をさらに進めるとともに、耐性獲得なども考慮に入れた、各抗真菌薬の使い分けに関する比較検討を行っていく必要がある。

文 献

- 1) 武山直志, 田中孝也, 松尾信昭, 山本 透, 中谷壽男: 高度侵襲患者における immunoparalysis ヘルパー T cell

phenotype 不均衡とマクロファージ単球機能失調. 日救急医学会誌 15: 1-7, 2004.

- 2) Hartemink KJ, Paul MA, Spijkstra JJ, Girbes AR, Polderman KH: Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? Intensive Care Med 29: 2068-2071, 2003.
- 3) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 274: 639-644, 1995.
- 4) Sobel JD, Vazquez J: Candidiasis in the intensive care unit. Semin Respir Crit Care Med 24: 99-112, 2003.
- 5) Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA: Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. J Hosp Infect 57: 8-13, 2004.
- 6) 堀口祐司, 岡 陽子, 前崎繁文: 【内科領域の深在性真菌症 古く新しく手強い】抗真菌療法の新展開, 新規抗真菌薬キャンディン系のエビデンス. 内科 94: 865-870, 2004.
- 7) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 2003.
- 8) 八重樫泰法, 佐藤信博, 稲田捷也, 小鹿雅博, 鈴木 泰, 山田裕彦, 北村道彦, 遠藤重厚: 救急領域の深在性真菌症に対するミカファンギン (MCFG) による empiric therapy の治療成績. Prog Med 24: 471-475, 2004.
- 9) 三木重樹, 田中孝也, 松尾信昭, 山本 透, 北澤康秀, 中谷壽男: 当救急センターにおけるミカファンギンの使用経験. 新薬と臨床 53: 1228-1235, 2004.
- 10) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 347: 2020-2029, 2002.
- 11) Alvarez-Lerma F, Nicolas-Arfelis JM, Rodriguez-Borregan JC, Diaz-Reganon J, Sa-Borges M, Garcia-Lopez F, Allepuz-Palau A: Clinical use and tolerability of voriconazole in the treatment of fungal infections in critically ill patients. J Chemother 17: 417-427, 2005.
- 12) 竹末芳生, 大毛宏喜, 香山茂平, 横山雄二郎, 佐々木 秀, 村上義明, 森藤雅彦, 沖井一哉, 末田泰二郎: 【Infection Control 感染症対策は万全か?】診療の実際&最新のトピックス, エムピリックな抗真菌薬の使い方. 救急・集中治療 16: 561-567, 2004.
- 13) 宮崎義継, 河野 茂: 新しい抗真菌薬 肝障害や腎不全患者の薬物動態. 日集中医誌 12: 3-4, 2005.

Efficacy of Micafungin Sodium on Fungal Infection in Critical Care

Yoshihisa Tateishi¹, Hiroyuki Hirasawa¹, Shigeto Oda¹,
Kazuya Nakanishi², Shinya Kitamura³, Naoki Aikawa⁴

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8677, Japan

²Department of Emergency and Critical Care Medicine, Narita Red Cross Hospital

³Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kimitu Chuo Hospital

⁴Working Group for Post-marketing Special Research on Funguard[®] in Surgery and Critical Care

The clinical effects and tolerability of micafungin sodium in daily practice for the treatment of fungal infection in critically ill patients were evaluated in an open-labeled, non-comparative, observational study. All patients admitted to intensive care units (ICUs) of 3 hospitals in Chiba prefecture between June 2003 and March 2005, who were treated with micafungin because of known or suspected fungal infection, were included in the study. A total of 34 patients received micafungin and 29 cases of them were subjected to analysis. Fungal infections were classified as "proven" in 3 patients (10.3%) and "possible" in 26 (89.7%). *Candida* was detected in 16 patients, most of them were *Candida albicans* and 4 cases were non-*albicans Candida*. Clinical effects of micafungin were "cured" and "improved" in 20 patients (77%), "failure" in 6 (23%), and "undetermined" in 3 cases. Adverse events were reported in 10 patients, but there was no significant event. In conclusion, micafungin was effective in 77% of proven or suspected fungal infections in critically ill patients admitted to the ICU. The drug was well tolerated and discontinuation of its treatment due to adverse events was not experienced during the study period.

この論文は、第49回日本医真菌学会総会の“ワークショップ：外科、救急・集中治療領域における真菌感染症の現状と対策”において発表されたものです。