



2021年7月19放送

## 「新しいカンジダ感染症ガイドライン」

兵庫医科大学 特別招聘教授 竹末 芳生

### 新しいガイドラインまでの動き

日本医真菌学会では侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドラインを2013年に発表し、真菌症フォーラムは2014年に深在性真菌症の診断・治療ガイドラインを作成しました。また海外では、欧州臨床微生物学会から2012年に、米国感染症学会から2016年に侵襲性カンジダ症治療に関するガイドラインが発表されました。そのような背景の中、日本医療研究開発機構AMEDの宮崎班における分担課題として「カンジダ血症診療ガイドラインの検証と新しいエビデンスの確立」を2014年より取り組んできました。

最初のステップとして、真菌症フォーラムから発表されたガイドラインの主要key項目をバンドル化した「カンジダ血症のmanagement bundle」を活用し、そのkey項目の達成状況からガイドラインの検証を行いました。その後、その問題点を抽出し、2019年よりそれを解決すべく臨床研究を多施設でおこなってきました。

現在最も高頻度で使用されているキャンディン系薬が第1選択薬として本当に適切か、侵襲性カンジダ症治療におけるsystematic review & meta-analysisも行いました。好中球減少ならびに非好中球減少患者を対象とし、治療成績、副作用の面で検討を行いました。

またエンピリック治療では、造血幹細胞移植など高リスク疾患における発熱性好中球

ACTIONs BUNDLE 2014 ＜カンジダ症の診断・治療のチェックリスト＞		(カンジダ血症)
1.カンジダ血症診断後24時間以内に中心静脈カテーテル抜去	実施率	414/510 (81.2%)
2.適切な抗真菌薬の初期選択		534/608 (87.8%)
3.適切な抗真菌薬の投与量		464/608 (76.3%)
4.眼科的精査		326/608 (53.6%)
5.血液培養陰性化確認		368/608 (60.5%)
6.治療開始3-5日目における臨床効果を評価し、抗真菌薬変更を検討		514/608 (84.5%)
8-1.血培養陰性かつ臨床症状改善から最低2週間治療 臓器カンジダ症合併ではより長期 (Noの場合8-2に進む)		327/608 (53.8%)
遵守評価項目以外	7.適切な第2選択薬の選択	269/345 (78.0%)
	9.経口薬へのstep-down	148/608 (24.3%)

Takesue Y et al: J Antimicrob Chemother 2015;70:587-93

減少症、FN に対するキャンディン系薬全体のエビデンスが意外なことにならないことが問題となりました。多くの海外のガイドラインでは、最もバイアス少なく、症例数も多い Walsh らの 3 つの RCT から、カスポファンギンと L-AMB が推奨されています。一方、ミカファンギンはエビデンスが十分でないことから代替薬とされていました。しかし日本での現状もかんがみ、ミカファンギンも含めたキャンディン系薬での臨床試験のメタ解析を行い、FN に対するキャンディン系薬の使用に関する勧告も行いました。

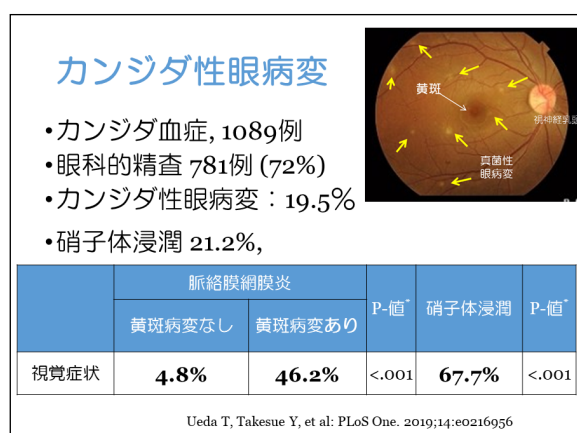
ポリコナゾールはアスペルギルス症では第 1 選択薬ですが、侵襲性カンジダ症においても代替薬として使用機会が少なくありません。本剤の適正使用で必要となる therapeutic drug monitoring (TDM) での目標血中濃度に関しては、同時に作成作業が進められていた抗菌薬 TDM ガイドラインと整合性をとるため、両委員会でも協力して成人並びに小児において meta-解析を行いました。

このように既に存在するガイドラインの検証と新たなエビデンスの構築の多くは AMED の事業として行われてきましたが、新たなガイドラインは、学会から発表される必要があります。日本医真菌学会では 2019 年に「侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン」の作成委員会を発足していましたが、AMED 研究代表者の宮崎義継先生と、日本医真菌学会の澁谷和俊理事長の承認を経て、これまで長年積み重ねられてきた臨床研究の成果を活用し、短期間で新たなガイドラインを発表することが可能となりました。

まず、すでに発表されていたガイドラインの検証に用いた、カンジダ血症 management のための、ACTIONs bundle で、眼科的精査、血液培養陰性化確認、最低 2 週間治療の実施率が 50%程度であることが判明し、啓発活動のためのエビデンス創出が必要と考え、それらをテーマとして多施設臨床研究を行いました。

## 多施設臨床研究

まず、カンジダによる眼病変に関してですが、多施設共同研究で、1089 例のカンジダ血症例に対し眼科的精査が行われた 781 例で検討を行いました。カンジダ血症の 19.5%で眼病変が診断され、硝子体浸潤は 21.2%に証明されました。視覚症状は黄斑病変を示さない脈絡網膜炎症例では 4.8%でしたが、硝子体浸潤例では 68%と高率でした。つまり、進行性病変では視覚症状を呈することが多いものの、逆に言えば 1/3 の症例では視覚症状は訴えず、症状に基づく眼科的精査では見逃される危険性があることが示されました。



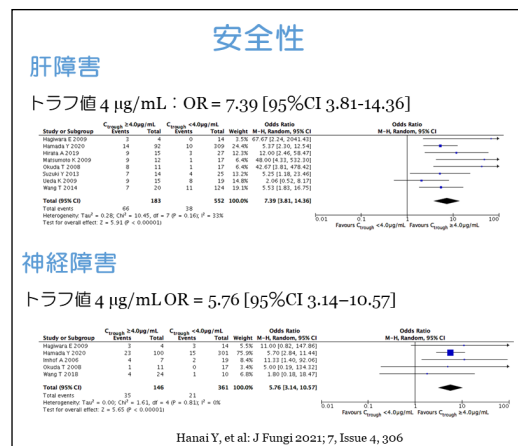
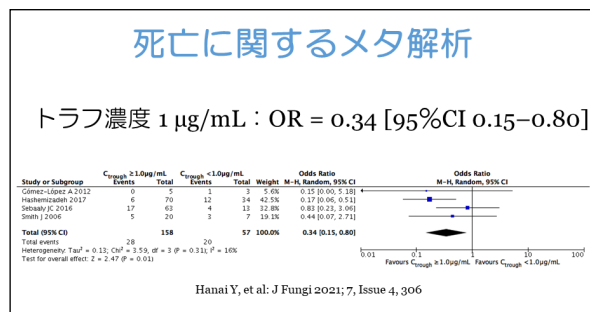
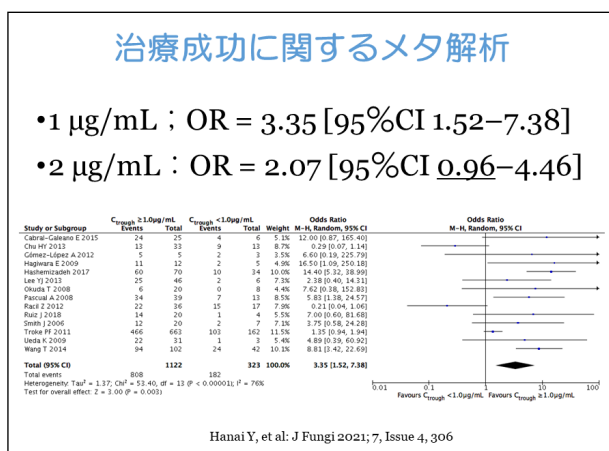
以上をまとめると、カンジダ血症の約2割に眼病変が発症し、進行性病変も高率であったが、症状を基本とした検査では見逃し例が存在することより、ガイドラインでは、カンジダ血症例に対してルーチンの眼科的精査を行い、適切な抗真菌薬への変更や硝子体内注射の適応を検討することが必要という内容の勧告を行いました。

VRCZ 治療において、CYP2C19 の遺伝子多型による poor metabolizer は血中濃度異常高値となることが報告されており、発現頻度はアジア人で高く、TDM 実施の根拠となっています。前回のガイドラインでは、臨床的効果が得られるトラフ濃度のカットオフ値は1µg/mLと2µg/mLとするメタ解析の報告があり、推奨に差をつけることができず、1または2µg/mL以上と2つの目標値を推奨いたしました。しかしこれでは、1~2µg/mLの症例における用量調節はどうか、実地臨床では問題があり、今回のガイドラインではどちらかを明確にして勧告を行う必要があると考えました。

委員会メンバーで行った、systematic review, メタ解析ではトラフ1をカットオフにした場合の臨床研究は最も多く、治療成功のオッズ比は3.35と有意の差を認めました。しかし2をカットオフとした臨床研究では有意の差は認めませんでした。さらに死亡に関するメタ解析ではトラフ $\geq 1$ でオッズ比は0.34と予後も良好になることが示されました。以上より、治療成功と死亡に関するメタ解析から、トラフ $\geq 1$  µg/mLを目標値に設定いたしました。

安全性ではカットオフを4µg/mLとした場合、最も高いオッズ比が得られ、 $\geq 4$ での肝障害発症のオッズ比は7.4、神経障害では5.8でした。以上、臨床効果、安全性のメタ解析から、今回のガイドラインではトラフ目標値1~4µg/mLを推奨することができました。

TDM 目標値は設定されましたが、次にTDMを用いた抗真菌薬適正使用支援、antifungal stewardshipを実施することにより副作用予防が可能になるのかについて検討をおこない



ました。5施設から401例のVRCZ治療におけるTDM実施症例が集積され、推奨投与量を使用した結果、 $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ のトラフ高値は48%と約半数に発生し、日本人ではpoor metabolizerが高率で、添付文章どおり使用した場合、VRCZ血中濃度が高値となるリスクがあることが示されました。この高トラフ値を示した108例中95例で減量が行われ、その87%で次回トラフ値は正常範囲となっていました。

**Antifungal stewardship: VRCZのTDM**

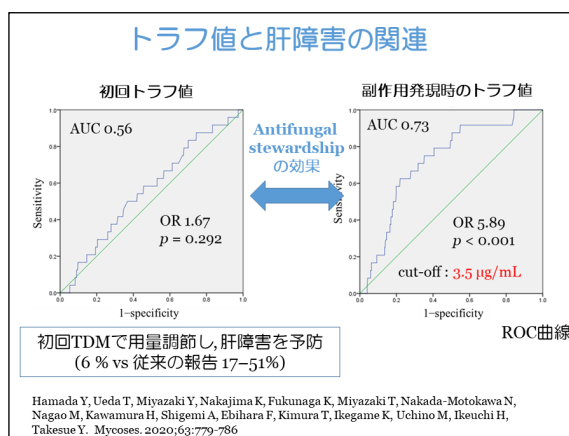
5施設, 401例

初回トラフ値	全体 (n=401)	推奨投与量 (n=226)
<1 $\mu\text{g/mL}$	44 (11.0%)	15 (6.6%)
1-4 $\mu\text{g/mL}$ (目標値)	192 (47.9%)	103 (45.6%)
$\geq 4 \mu\text{g/mL}$	165 (41.1%)	<b>108 (47.8%)</b>

95例で減量し、74例(87%)で目標トラフ値達成

Hamada Y, Ueda T, Miyazaki Y, Nakajima K, Fukunaga K, Miyazaki T, Nakada-Motokawa N, Nagao M, Kawamura H, Shigemitsu A, Ebihara F, Kimura T, Ikegame K, Uchino M, Ikeuchi H, Takesue Y. Mycoses. 2020;63:779-786

次に、初回トラフ値並びに副作用発現時のトラフ値と肝障害発症の相関について検討しました。初回トラフと肝障害の相関はなく、これは初回TDMで用量調節し、肝障害を予防した結果と考えました。実際本研究での肝障害発生率は6%と従来の17~51%と比較し大きな差が認められています。一方、副作用が発現時のトラフ値は肝障害との相関性は高く、ROC曲線におけるAUCは0.73と曲線下面積の膨らみも大きいことが示されました。この両者の差が、初回TDMによるantifungal stewardshipの効果を示していると推察しました。



一方、視覚症状については、治療開始後中央値で4日目に発症しており、肝障害の10日目と比較し早期であり、TDMはその後の6日目に行われていましたので予防効果は期待できませんでした。また視覚症状の多くは自然寛解しており、TDMによる用量調節の必要性は不明といたしました。

## おわりに

本日紹介した2つの多施設研究におけるlarge volume dataと、4つのsystematic review, meta-解析を論文化し、それを引用する形で本ガイドラインを作成いたしました。また侵襲性カンジダ症では、systematic reviewが行えないような、まれな感染症や特殊病態もあります。これらに関しては、各委員に文献的考察から推奨を行っていただきました。解説を含めると、膨大なボリュームとなっていますが、42のclinical questionに対する勧告を各々summaryとしてまとめているので、実臨床ではそれを活用いただければと存じます。