

【総説】

外科系・救急・集中治療領域におけるカンジダ感染症に対する診療指針
—“Antifungal Stewardship”—

佐々木 淳 一

慶應義塾大学医学部救急医学*

(平成 26 年 7 月 16 日受付・平成 26 年 8 月 19 日受理)

外科系・救急・集中治療領域では、各種重度病態患者が MRSA, MDRP などの耐性菌による重度感染症を合併することも多く、その治療経過過程で出現する主に抗菌薬使用が誘因と考えられる真菌感染症、特にカンジダ感染症が大きな課題になっている。カンジダ感染症の治療成績向上には、ガイドライン等を使用した高度危険患者の抽出、早期診断・治療を重視することに留まらず、眼病変、骨髄炎、敗血症性塞栓症、深部膿瘍などの重大な合併症等に対する標的治療も考慮しておく必要がある。本領域において推奨される抗真菌薬は、多くのガイドライン等でエキノキャンディン系薬剤が第 1 選択となっているが、抗真菌薬を適正かつ効果的に使用し、抗真菌治療を成功させるためには、多面的な診療指針である antifungal stewardship を実現する必要がある。この実現のためには、preemptive therapy あるいは経験的投与における抗真菌薬早期投与の確立、抗真菌薬投与量における loading-dose および薬剤組織移行性の考慮、それぞれの抗真菌薬の特性および耐性株の抑制を考慮した使い分けである antifungal heterogeneity などを意識した診療を行うべきである。

Key words: *Candida albicans*, non-*albicans Candida*, candidemia, antifungal stewardship, antifungal heterogeneity

感染症治療において、抗菌薬の薬剤活性を最大限に活用し、一方で抗菌薬耐性菌の出現抑制に十分な配慮を行うことは、抗菌薬化学療法の基本である。近年、その実践のために antimicrobial stewardship (AMS)¹⁾ という概念が一般的になりつつある。2007 年には Infectious Diseases Society of America (IDSA) と Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) は合同で AMS の実施プログラムを作成するためのガイドラインを発表している²⁾。さらに 2012 年には、SHEA, IDSA に加え、Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) も合同で AMS に関する policy statement を発表している³⁾。2013 年の Cochrane データベースの systematic review における検証では、AMS を実施することにより不適切な抗菌薬の使用量の削減、医療費抑制に効果のあることとともに、入院患者において耐性菌の抑制効果や患者予後改善が示されている⁴⁾。

外科系・救急・集中治療領域では、各種重度病態患者が重度感染症を合併することも多く、その治療のために行う抗菌薬化学療法は重要である。特に集中治療領域においては、前向き国際共同研究で ICU における感染症の有病率が 51.4% であり、感染の存在が院内死亡率の増加に関連していると報告されている⁵⁾。さらに原因微生物の検討では、培養検査の陽性患者の 19.4% から真菌が分離されており、重症感染症の治療経

過過程で出現する主に抗菌薬使用が誘因と考えられる真菌感染症が大きな課題であることは明らかである⁵⁾。真菌感染症治療薬である抗真菌薬を有効に活用するためには、いわゆる抗真菌薬に対する AMS 同様に抗真菌薬に対する適正使用である antifungal stewardship (AFS) の概念が注目されている⁶⁾。当然、AFS は AMS に準じて共通点も多く⁷⁾、その成功のために多面的な戦略が示されている (Table 1)⁸⁾。

本稿では、外科系・救急・集中治療領域の真菌感染症で問題となるカンジダ感染症に対して、その診療指針としての AFS を実践するための方策について概説する。

I. 外科系・救急・集中治療領域における 真菌感染症の病態・疾患概念

外科系・救急・集中治療領域では、多くの重度病態で MRSA, MDRP などの耐性菌による重症感染症を合併する。その治療経過のなかで出現する真菌感染症 (侵襲性カンジダ症を含む深在性真菌症) は大きな問題であり、重度救急疾患を扱う医療機関では、真菌感染症のハイリスク群と考えられる重度熱傷・外傷、意識障害患者等も大きな割合を占めるため、真菌感染症対策は非常に重要である。真菌感染症は、抗悪性腫瘍薬などの使用により好中球減少が問題になる血液内科領域などでは一般的なものとして認識されているが、外科系・救急・集中治療

*東京都新宿区信濃町 35

Table 1. Multidisciplinary components included in the antifungal stewardship program for invasive *Candida* infection/candidemia in the hospital⁸⁾

1. Local fungal epidemiology
2. Information on antifungal resistance rates
3. Establishing and application of therapeutic guidelines
4. Implementation of treatment strategies for empirical, pre-emptive therapy including PK/PD data for antifungal drugs, de-escalation and “switch and step-down strategies” (from intravenous to oral medication) in defined patient populations
5. Catheter management together with the application of routine diagnostic procedures such as ophthalmological and cardiac evaluations
6. Best available diagnostic tests for diagnosing invasive *Candida* infection and candidemia

Table 2. Risk factors for invasive fungal infections in the surgical, emergency and intensive care fields¹²⁾

- ① Antimicrobial agents
- ② Steroids
- ③ Immunosuppressive drugs
- ④ Advanced age
- ⑤ Chemotherapy
- ⑥ Malignant tumors
- ⑦ *Candida* colonization
- ⑧ Antacid administration
- ⑨ CV catheter placement
- ⑩ Total parenteral nutrition
- ⑪ Neutropenia (<500/mm³)
- ⑫ Surgery (digestive organs)
- ⑬ Renal failure/dialysis
- ⑭ Malnutrition
- ⑮ ICU admission
- ⑯ Severity of the primary disease
- ⑰ Severe acute pancreatitis
- ⑱ Diabetes
- ⑲ Transplant
- ⑳ Regional specificity
 - Perforative gastrointestinal peritonitis
 - Burns
 - High APACHE II/III score
 - Vaginal candidiasis

The risk factors are concretely described in the “Guidelines for Management of Deep-seated Mycoses 2014”. Regional specific factors in these guidelines include perforative gastrointestinal peritonitis, burns, high APACHE II/III score, vaginal candidiasis.

領域では特異的症候が欠如し、耐性菌などによる重症感染症に発症することが多く、進行が緩徐だが放置すれば確実に悪化するため、「沈黙の感染症」とも呼ばれており⁹⁾、広範囲スペクトラムの抗細菌薬などを使用中の患者では、常に真菌感染症の合併を疑う必要があり、より早期に診断し抗真菌薬による治療を開始することが重要である。

近年、欧米で真菌感染症、特にカンジダ感染症 (candidiasis)に関するガイドラインが相次いで公開され^{10,11)}、本邦においても2014年になり従来のガイドラインの最新版である「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」が公開された¹²⁾。外科系・救急・集中治療領域において問題となるのは主にカンジダ属菌 (*Candida* spp.) に

よる侵襲性カンジダ症であり、カンジダ血症、腹腔内感染(骨盤内感染を含む)、熱傷後の二次感染、尿路感染、眼病変であることが、本邦の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」に記されている。また、本領域におけるカンジダ症のハイリスク因子として、抗菌薬、ステロイド、免疫抑制剤、高齢、化学療法、悪性腫瘍、カンジダの定着、制酸剤投与、CVカテーテル、完全静脈栄養、好中球減少 (<500/mm³)、手術(消化器)、腎不全/透析、低栄養、ICU入室、原疾患の重篤性、重症急性膵炎、糖尿病、移植があげられている。さらに、領域特異性の病態として、消化管穿孔性腹膜炎、熱傷、高APACHE II/IIIスコア、臆カンジダ症があげられている (Table 2)¹²⁾。上述したように、本領域における真菌感染症は特異的症候が欠如し、耐性菌などによる重症感染症に発症することが多く、進行が緩徐だが放置すれば確実に悪化するため、これらの病態が難治要因であることは明らかである。

外科系・救急・集中治療領域における患者では、ほぼ全例に中心静脈カテーテル、観血的血圧ライン、尿道留置カテーテルなど複数のカテーテルが留置されており、予防的あるいは何らかの感染症治療のために抗菌薬投与が開始されている場合も多く、健常時には腸管内の常在菌であり病原性の弱いカンジダ属菌でも日和見感染として重篤な感染症に発展する条件下にあると考えられる¹³⁾。本領域ではこのカンジダ属菌が主要な病原真菌と考えられる¹⁴⁾。一方で、カンジダ症の治療薬である抗真菌薬は抗菌薬同様に適正使用が行われなければ、その病態は悪化し、抗真菌薬の適正使用が行われていないことが難治要因になりえることも重要である。

II. 外科系・救急・集中治療領域におけるカンジダ感染症

カンジダ血症をはじめとした侵襲性カンジダ感染症の入院患者における発生率は、この10年で大きく増加したことが報告されている^{15~20)}。特に集中治療室での治療を要する患者では、カンジダ属菌は血流感染症の原因菌のなかで3~4番目に多く分離されており、自験例の血液培養の結果からも、カンジダ属菌は *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* の次に

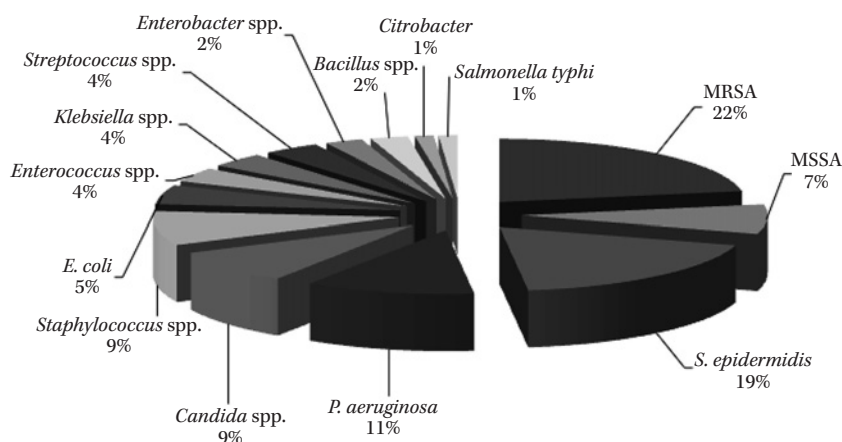


Fig. 1. Pathogenic organisms which were isolated from blood culture specimens from October, 2006 to March, 2008 (18 months) [Tohoku University Hospital Emergency Center]²¹⁾.

Pathogenic organisms were isolated from 81 specimens (41 patients) in 786 specimens. The blood culture positive rate is 10.3%. *Candida* spp. were isolated in 2nd equal place with *Staphylococcus* spp. after *Pseudomonas aeruginosa*.

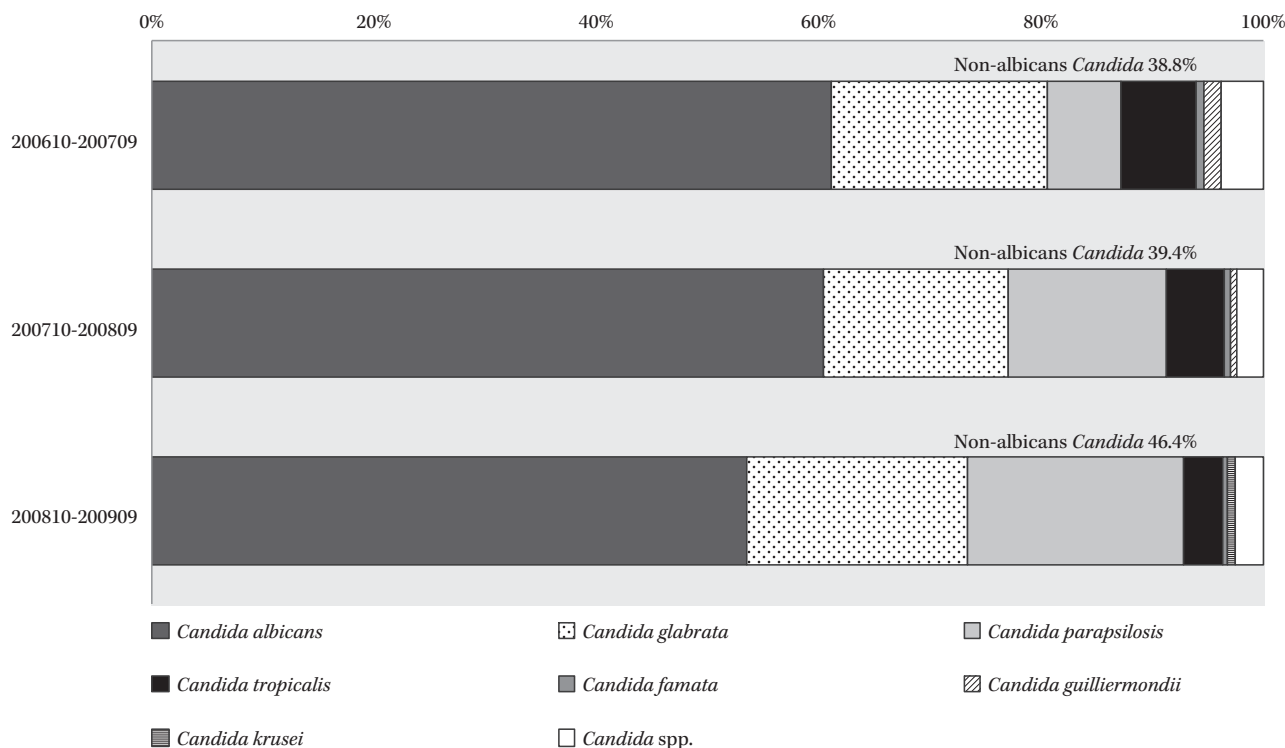


Fig. 2. Change of the isolation ratio of *Candida* spp. from October, 2006 to March, 2008 (18 months) [Tohoku University Hospital Emergency Center]²¹⁾.

We examined the isolation ratio of *Candida* spp. every six months. The ratio of non-albicans *Candida* among *Candida* spp. had a tendency to increase clearly over time. The ratios accounted for by *Candida parapsilosis* in particular greatly increased.

多く分離されていた (Fig. 1)²¹⁾。また、侵襲性カンジダ感染症は、いわゆる全 sepsis 病態の 10~15% を占めており^{15, 18~20)}、カンジダ血症の発生率は 1,000 入院あたり 6.9~9.8 と報告されている^{22, 23)}。また、集中治療室での治療にもかかわらず、高い死亡率であることも多くの報告

がなされている^{15, 20, 22~27)}。外科系・救急・集中治療領域におけるカンジダ感染症対策は、患者背景や病態からハイリスク群を認識し、早期に真菌感染症の発症を疑うことにより、速やかに治療を開始することが肝要である。

外科系・救急・集中治療領域において主要な病原真菌

であるカンジダ属菌は、臨床では *Candida albicans* と non-*albicans Candida* (非アルビカンス・カンジダ) 属菌に大別される。自験例の検討においても、分離真菌株のうちカンジダ属菌は全体の 87.1% を占め、さらにカンジダ属菌のうち、非アルビカンス・カンジダ属菌の占める割合は 40.6% であった²¹⁾。この非アルビカンス・カンジダ属菌の占める割合は、調査該当期間を 6 カ月ごとに区切りその推移を検討すると、38.8%, 39.4%, 46.4% と経時的に明らかな増加傾向が確認された (Fig. 2)。この真菌の分離頻度の順は、欧米の集中治療室より報告されている結果と同傾向のものであり、非アルビカンス・カンジダ属菌の増加傾向についても同様の報告がなされている²⁶⁾。本邦における治療領域を限定していないカンジダ属菌による血流感染に関するサーベイランスの結果においても、*C. albicans* が約 40% を占めている²⁵⁾。この傾向は多くの海外の報告も同様であり^{28, 29)}、経験的治療として抗真菌薬を使用する場合の標的に *C. albicans* を考慮することは異論のないところであるが、*C. albicans* 以外の *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* などの非アルビカンス・カンジダ属菌も無視することはできない。この点は抗真菌薬を選択するうえで重要なポイントであり、最新の各種ガイドラインでカンジダ感染症対策としてエキノキャンディン系薬剤が推奨される理由の一つである^{10~12)}。

III. カンジダ感染症の診断

一般的に感染症の確定診断は、真菌感染症に限らず適切な培養検査を行うことから始まる。血液培養検体より真菌が検出されれば、真菌血症あるいは真菌血流感染が確定するが、その陽性率は約 50% と報告されている³⁰⁾。真菌感染症の診断においては、培養検査結果のみから真菌感染症を診断することは困難であるため、適切な培養検査とともに補助診断検査としての血清学的診断が重要視されている。現在、本邦で使用されているカンジダ感染症に対する主な血清診断法は (1,3)- β -D グルカン (β -DG) であり、カンジダ感染症に対する欧州および本邦の最新のガイドラインにおいても推奨検査法として記載されている^{11, 12)}。カンジダ感染症に対しては、 β -DG は感度 90%、特異度 100% とともに高く、カンジダ感染症の血清診断法としては有用と考えられるが、手術時のガーゼの使用、経腸栄養剤などによる偽陽性も報告されており、創傷処置材料として大量のガーゼを使用する重症熱傷患者においても、通常より偽陽性率が高くなることを認識すべきであると報告されている³¹⁾。一方で、 β -DG 陽性の不明熱患者のなかで真菌感染症の発症が確定した割合は 59% に留まるとの報告もあるが³²⁾、現状では血清診断法としての β -DG がカンジダ感染症に対する経験的治療開始のマーカーとして重要視されている³³⁾。近年、侵襲性カンジダ症における治療効果の予測マーカーとして β -DG の推移は利用可能であるとの報告もされているが^{34, 35)}、現

状では β -DG の陰性化を抗真菌薬中止の基準にすることはできず、臨床症状などを参考にして判断せざるをえない³⁶⁾。また、測定キットにより検体中の β -DG に対する反応性、カットオフ値に差異があり、感度・特異度などの検査性能に優劣のあることは知っておくべきであり、自施設の測定キットについても確認が必要である¹²⁾。

IV. 外科系・救急・集中治療領域におけるカンジダ感染症に対する治療

外科系・救急・集中治療領域では、カンジダ属菌が主要な病原真菌と考えられる。カンジダ属菌に対する標的治療とは、病原真菌であるカンジダ属菌と感染部位を明らかにして、抗真菌薬を選択して行う治療法である。「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」のなかでは、抗真菌薬の診断を確定診断 (proven fungal infection) と臨床診断 (clinically documented fungal infection, probable fungal infection) に区別している¹²⁾。確定診断としては、血液培養陽性、膿瘍穿刺液や本来無菌の部位から培養陽性、同検体の鏡検あるいは生検組織から酵母や菌糸 (仮性菌糸) が病理組織学的に検出された場合があげられ、臨床診断は真菌学的根拠がなくとも、臨床的にカンジダ症の可能性がきわめて高い場合として、真菌性眼内炎の眼底検査などによる診断、CV カテーテル先端培養陽性で抜去後 72 時間以後も解熱しない場合、新生児におけるカンジダ尿の証明などがあげられている。真菌感染症のハイリスク患者のうち (Table 2)、上記で示した確定診断および臨床診断を満たすものが標的治療の対象とされている¹²⁾。一方、ハイリスク患者のうち、治療抗真菌薬不応性発熱・炎症所見長期持続する患者のなかで、血清診断法としての β -DG 陽性かつ複数箇所のカンジダ属菌の定着 (colonization) を認める患者では、真菌症疑い例として経験的治療の対象となる。なお、外科系・救急・集中治療領域の臨床診断例に関しては、真菌学的根拠 (カンジダ属菌などの検出) は必須条件ではないとされている。さらに近年では、外科系・救急・集中治療領域を中心に先制攻撃的治療 (preemptive therapy) と呼ばれる概念が導入されている。これは特定の発症リスクを有する宿主、特に臓器移植患者においては、真菌の定着 (colonization) が確認された段階から投与を開始して発症を防止しようとする治療で、予防投与にやや近い概念と言える³⁷⁾。臨床現場では、病原真菌と感染部位が明らかになることは少なく、早期投与を考えるうえでは重要な点である。

次にカンジダ感染症の合併症は、外科系・救急・集中治療領域において、眼病変、骨髄炎、敗血症性塞栓症、深部膿瘍などが重大なものとして考えられる。深部膿瘍には内臓膿瘍として、肝膿瘍なども含まれる。これらの病態は、標的治療の対象になる可能性が非常に高い。当然、source control としてこのような感染巣に対する適切な処置が行われなければ、抗真菌薬の早期投与に留意

したとしても、予後の改善は厳しいことは示されている³⁸⁾。特に真菌による血流感染が認められる場合などでは、これらの合併症のなかで眼病変である真菌性眼内炎が最も注意を要する。血液培養で分離・同定された内因性真菌性眼内炎の原因真菌はカンジダ属が約90%を占め、続いてアスペルギルス属、クリプトコッカス属、フザリウム属などであると報告されている¹²⁾。2000年の報告では、カンジダ血症の32%には眼病変の合併があり、重大な合併症の一つであるとの報告がされている³⁹⁾。特に鎮静状態時、意識障害時では、患者の眼病変に関連する症状発現が診断不可能であり、視力・視野の測定も不可能であるため、常に眼病変である真菌性眼内炎の合併を疑い、確実に眼底検査を行うことが必要であると言える。外科系・救急・集中治療領域において、真菌感染症、特にカンジダ血症を疑った場合には、眼病変の合併を念頭におき、抗真菌薬による治療の早期開始と確実に眼底検査を行うことが必要である。2011年の報告では、カンジダ血症診断後ただちに抗真菌薬治療を開始した場合の発症頻度は、脈絡網膜炎で2~9%、眼内炎で1~2%と報告されている^{40,41)}。

また、カンジダ感染症、特にカンジダ血症あるいはカテーテル関連血流感染 (catheter-related bloodstream infection: CRBSI) における source control としては、カテーテル抜去が原則である。カンジダ血症における中心静脈カテーテル抜去について、7つの無作為化比較試験のメタ解析より、抜去が臨床成績を良好にする独立した因子であることが示されている⁴²⁾。さらに、中心静脈カテーテルが感染源であると確定したカンジダ血症例における多変量解析では、カンジダ血症発症後48時間以内のカテーテル抜去が良好な生命予後と関連していたことも示されている⁴³⁾。

V. カンジダ感染症に対する抗真菌薬の選択

2014年2月現在で、本邦において使用可能な注射用抗真菌薬はポリエンマクロライド (ポリエン) 系、トリアゾール (アゾール) 系、エキノキャンディン (キャンディン) 系の3系統に分類される。現状で外科系・救急・集中治療領域において一般的に使用されていると考えられるものは、トリアゾール系であるホスフルコナゾール (F-FLCZ) とポリコナゾール (VRCZ) とイトラコナゾール (ITCZ)、エキノキャンディン系であるミカファンギン (MCFG) とカスポファンギン (CPFG)、ポリエンマクロライド系であるアムホテリシン脂質化製剤 (L-AMB) の6種類と言える。

2009年に公開された「カンジダ治療の臨床実践ガイドライン: IDSAによる2009年改訂版」は¹⁰⁾、現在もカンジダ感染症に対するガイドラインとして広く活用され、基本的に基礎疾患あるいはカンジダ感染症自体が重篤な場合には、最初から強力な治療を行うことを推奨していることが特徴である。ガイドラインで強調されている重

度症例に対する強力な初期療法としてのエキノキャンディン系抗真菌薬の有用性は、その後集中治療を必要とするカンジダ血症および侵襲性カンジダ症に対するエキノキャンディン系抗真菌薬のフルコナゾール (FLCZ) との多重比較検定でも示されている⁴⁴⁾。また、明確に非好中球減少患者と好中球減少患者を分類して推奨事項が記載されており、初期倍量投与を行う loading dose の考え方が FLCZ および CPFG に対して導入されている。さらに、強力な治療後の推奨として、広域抗菌薬使用時の de-escalation に相当する真菌症治療における step-down therapy が導入されている。また、外科系・救急・集中治療領域においては、カンジダ感染症に対する抗真菌薬の併用療法の意義はないことも示されている。

一方、カンジダ感染症に関する最新のガイドラインの一つである2012年末に公開された「ESCMID (欧州臨床微生物学会) カンジダガイドライン2012」では¹¹⁾、カンジダ感染症の診断から治療まで広く言及されている。本領域に関連する非好中球減少患者に対する部分では、抗真菌薬予防投与に関する問題、確定診断後の抗真菌薬の選択、カンジダ血症 (カテーテル関連血流感染) に対する対応、抗真菌薬の de-escalation としての経口薬切り替えなど、IDSA のガイドラインとの相違もみられる。また、診断法として本邦において以前より頻用されていた血清学的診断法である β -DG 測定が推奨されるようになった。非好中球減少の成人における集中治療室入室中のカンジダ血症患者に対する標的治療としての推奨薬剤として、エキノキャンディン系抗真菌薬が第一選択になっている点は IDSA のガイドラインと同様である。また、集中治療室入室中の CRBSI に対しては、不要なカテーテルは早期抜去することが強調されるとともに、エキノキャンディン系および L-AMB 投与中ではカテーテル抜去に時間的猶予のあることが示されていることが新しい。これは、カンジダ血症に対してエキノキャンディン系および L-AMB 投与開始後24時間以内にカテーテル抜去を行った群と48時間以内にカテーテル抜去を行った群で、予後に差が認められなかったとの、2つの無作為化試験からの結果解析により示されたものである⁴⁵⁾。

さらに、2014年になり公開された本邦における最新の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」では¹²⁾、外科系・救急・集中治療領域のカンジダ症において、 β -DG 陽性、カンジダ属菌定着 (colonization) 複数箇所検出を真菌症疑い例として経験的治療の適応、先述した確定診断例と臨床診断例を標的治療の適応としている。このなかにおいても、経験的治療においてエキノキャンディン系抗真菌薬を第一選択にする方針に変わりはないが、F-FLCZ の適応についても言及されている。また、標的治療においてはカンジダ属菌の菌種別に推奨薬剤が示されており、さらに菌種不明時の sepsis 重度病態時に L-

Table 3. PK parameters, PD parameters, and PK-PD parameters⁵⁰⁾

➤ PK parameters	
a)	C_{max} (or C_{peak}): The highest concentration in the blood---the highest concentration of the free substance in the blood after administration of a drug (free concentration).
b)	AUC (area under the curve): Area under the curve representing the concentration of the substance in the blood over time---the area enclosed by the blood concentration-time curve and the horizontal axis (time). It is an index that expresses the amount of a drug that has been taken up into the body, and since it is impossible to directly measure the total amount of drug that has entered the systemic circulation, the AUC is used as a substitute.
c)	$T_{1/2}$: Half-life---the time required for the concentration of the drug in the blood to decrease by one-half.
➤ PD parameters	
a)	MIC (minimal inhibitory concentration): The lowest concentration that causes growth inhibition--- an index used to assess antimicrobial potency, with lower MIC values meaning greater antimicrobial potency.
b)	MPC (mutant prevention concentration)---Concentration of an antimicrobial drug that exceeds the MIC and kills all of the microbes, including mutants.
➤ PK-PD parameters	
a)	$T > MIC$ (time above the MIC)---Time during which the blood concentration of free drug (free concentration) is maintained above the MIC under steady state conditions.
b)	$\%T > MIC$ (time above MIC %)---Proportion (%) of the dosing interval in which the concentration of the drug is $> MIC$ during a 24-hr period.
c)	C_{max}/MIC ---Ratio of the C_{max} to the MIC under steady state conditions.
d)	AUC/MIC ---Ratio of total AUC to the MIC under steady state conditions.
e)	AUC_{24}/MIC ---AUC/MIC during a 24-hr period.

AMB を選択することも示されている。

このように、外科系・救急・集中治療領域において推奨される抗真菌薬は、エキノキャンディン系が日・米・欧いずれの最新ガイドラインにおいても第一選択になっているが、それぞれの抗真菌薬の抗菌スペクトラムを意識し、適切な投与量を選択しなければ、宝の持ち腐れと言える。近年、抗真菌薬の使用の偏りによって、その薬剤に活性の低い菌種の分離比率の増加が報告されている。エキノキャンディン系薬の使用量増加に伴いカンジダ血症における原因真菌として、*C. parapsilosis* の割合が増加したとの報告⁴⁶⁾などである。それに加え、以前より欧米を中心に報告されているトリアゾール系薬の耐性化に加え⁴⁷⁾、エキノキャンディン系薬での耐性報告⁴⁸⁾もあることから、抗真菌薬同様に耐性株の抑制に対しても考慮する必要がある。このためには、各種抗真菌薬の抗菌活性を十分に認識し、カンジダ属菌の菌種別の抗菌スペクトラムまで踏み込んで適切に抗真菌薬を選択すること、すなわち抗真菌薬の適切な使い分け (antifungal heterogeneity) が重要であると考えられる¹²⁾。

VI. 抗真菌薬の薬物体内動態

抗真菌薬の種類により、病原真菌に対する抗真菌薬の反応性が異なるため、有効に抗真菌薬を活用するためには、その抗真菌薬の薬物特性を考慮に入れるべきである。1990年代になり、薬剤の有効性、安全性、耐性菌の出現について、生体内における薬物動態 (Pharmacokinetics; PK) と標的部位での抗菌活性に代表される薬力学 (Pharmacodynamics; PD) との組み合わせで論じる PK-PD 解析が注目されるようになった⁴⁹⁾。in vitro と in vivo の抗菌活性の相違、個体による抗菌活性の相違などの疑問が生じる原因は、2つに大別することができる。第

一は、同一用量であっても血中薬物濃度が等しくならないことがある点である。これは、吸収、組織分布、蛋白結合、肝代謝、腎排泄などの薬物用量と血中濃度を関連づける PK に基づく薬物体内動態に個人差の存在することが原因であり、薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) により最高血中濃度、トラフ値をモニターすることが重要である。第二は、同一濃度となっても薬理効果・副作用発現の強さが異なることがある点である。これは、作用部位における薬物濃度と効果を関係づける PD の違いが存在することが原因であり、感染部位における原因菌の最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration; MIC) を把握することが重要である。このように、血中濃度の指標 (PK パラメータ) と効果 (PD パラメータ) との間にはどのような関係があるのかを見つけることが PK-PD 解析と呼ばれ、PK パラメータと PD パラメータを関連づけるパラメータを PK-PD パラメータという。

このような視点で考えると、PK-PD 解析に基づく抗真菌薬投与法の設計を考えていくことは、AFS として適切な抗真菌薬管理のなかでは非常に重要な点であると言える。例えば、抗真菌薬投与において同じ血中濃度であっても、菌の MIC が異なれば抗真菌薬曝露後の生菌数に差が生じるため、血中濃度から効果を予測するためには MIC による補正が必要となる。一般的に使用される PK パラメータ、PD パラメータ、PK-PD パラメータを Table 3 に示す⁵⁰⁾。PK-PD 解析に基づく抗真菌薬投与法の設計について、PK-PD パラメータにより分類した抗真菌薬を Table 4 に示す。濃度依存性の抗真菌薬である L-AMB、MCFG、CPFG は、 C_{max} が高いほど真菌の抑制効果が大きい。これに分類される抗真菌薬は、1 回投与量を増量させ

Table 4. Antifungal drugs classified according to PK-PD parameters

Drug-related parameters	C_{max}/MIC	AUC/MIC AUC_{24}/MIC	$T > MIC$ $\%T/MIC$
Antifungal drugs	AMPH-B (L-AMB) MCFG CPFG	FLCZ VRCZ ITCZ	5-FC
Antifungal activity Use for treatment	Concentration-dependence Dose adjustment (individual dose \uparrow)	Concentration- and Time-dependence Dose adjustment (individual dose \uparrow)	Time-dependence Dose schedule adjustment (number of doses \uparrow)

るのが効果的である。時間依存性の抗真菌薬である 5-FC は、24 時間中に MIC を超えている時間の割合 ($\%T > MIC$) が大きいほど真菌抑制効果が大きい。これに分類される抗真菌薬は、投与回数を増加させるのが効果的である。濃度依存性と時間依存性の性質をもつ抗真菌薬である FLCZ, VRCZ, ITCZ は、曝露量、すなわち AUC/MIC (AUC_{24}/MIC) で評価する。これに分類される抗真菌薬は、1 日投与量を増量させるのが効果的である。このように PK-PD 解析に基づいて考えると、濃度依存性の要素のある薬剤は、投与量を増やすことにより薬剤の臨床効果を高めることが可能になる。このため、抗真菌薬の血中濃度を早期に治療域に到達させるために、初期倍量投与を行う loading dose の考え方がトリアゾール系の F-FLCZ, VRCZ, ITCZ およびエキノキャンディン系の CPFG に採用されている。

一方で、PK-PD 解析は血中濃度での作用を想定しており、移行性により抗菌活性濃度が異なる感染組織での薬物作用は想定していない。このため厳密には、局所での抗真菌薬の効果は組織への移行性を考慮する必要がある⁵⁰⁾。重度セプシス状態に対する国際的ガイドラインの最新版である「Surviving Sepsis Campaign Guideline 2012」では、初期治療として疑わしい病原体に活性を示し、sepsis の感染巣と推定される組織への移行に優れた薬剤の経験的治療を推奨している⁵¹⁾。例えば、熱傷創の真菌、特にカンジダ属菌が原因の感染により誘導される burn wound sepsis に対しては、熱傷創組織中への十分な薬剤移行が必要と考えるべきで、抗真菌薬を高用量投与することで熱傷創組織での薬剤効果、結果的には臨床効果が期待できると考えられる。

VII. 抗真菌薬と de-escalation

2009 年に公開された IDSA のガイドラインでは¹⁰⁾、広域抗真菌薬使用時の抗菌スペクトラムの狭域化である de-escalation に相当する薬剤選択の方針として、真菌症治療における step down therapy が導入されている。しかしその記載は、原因真菌が *C. krusei* または VRCZ 感受性の *C. glabrata* と判明した場合にのみ薬剤狭域化治療である step-down として VRCZ 経口剤を用いるべきであると限定的なものとなっている。2012 年に公開された ESCMID のガイドラインでは¹¹⁾、分離されたカンジダ属

菌が感受性株かつ患者が安定していれば、静脈投与から 10 日後に経口 FLCZ 投与への step down を行うことが推奨されている。2014 年に公開された本邦のガイドラインでは¹²⁾、菌種判明後に適応があれば FLCZ への de-escalation を考慮し、経過良好な症例では原因真菌に活性のある経口薬への step down 治療を行うと記載されている。特にカンジダ血症では抗真菌薬による治療が長期となるため推奨されている。さらに薬剤選択についても具体的な記載が行われており、FLCZ, VRCZ, ITCZ では注射薬と同一成分の経口薬 (ITCZ では安定した血中濃度が得られる内用液) を使用し、MCFG, CPFG, L-AMB では専門家の意見として経口薬のなかで比較的抗真菌範囲の広い VRCZ を推奨するとしている。

VIII. 抗真菌薬の投与時期、抗菌治療期間

外科系・救急・集中治療領域の臨床現場では、病原真菌と感染部位が明らかになることは少なく、先制攻撃的治療 (preemptive therapy) と呼ばれる概念が導入され、抗真菌薬の早期投与は重要な点である。カンジダ血症患者における後方視的コホート研究からは、院内死亡率に対する独立リスク因子として抗真菌治療開始の遅れが多変量解析より明らかになり、血液培養陽性前の経験的抗真菌治療の遅延と死亡率が関係することが示されている⁵²⁾。また、別のカンジダ血症患者における後方視的コホート研究からは、カンジダ属菌の血液培養陽性判明後の FLCZ による抗真菌治療開始が当日であれば死亡率は 15.4%、翌日で 23.7%、2 日後で 36.4%、3 日後以降で 41.4% となり、抗真菌治療開始の時間が遅れるほど死亡率が高くなることが示されている⁵³⁾。さらに、Septic shock 発症から抗真菌薬治療開始の時間が早いほど、有意に良好な予後が得られることも報告されている³⁸⁾。このような症例における薬剤選択としては、初期治療として広域な抗真菌スペクトルを有し、かつ殺真菌作用を示す薬剤を選択すべきであると考えられ、トリアゾール系薬よりエキノキャンディン系薬が推奨される¹²⁾。

次に、播種性病変を有さないカンジダ血症患者における抗菌治療期間は、感染に起因する兆候や症状が改善し、血液培養からカンジダ属菌が陰性化した後に少なくとも 2 週間必要であると、日・米・欧のいずれのガイドラインにおいても記されている^{10~12)}。この 2 週間についての

Table 5. Comprehensive Care Bundle on Management of Candidemia⁷⁾

- | |
|---|
| 1. Appropriate therapy after culture and susceptibility results |
| 2. Intravenous catheter removed |
| 3. Blood cultures every 48 hrs until negative |
| 4. Appropriate duration of therapy |
| 5. Ophthalmologic examination performed |

明確なエビデンスはないが、多くの前向き無作為試験でこの2週間投与を適応することにより、少ない合併症発生率や再燃率が確認されているため、血液培養陰性化2週間後までの抗菌治療期間が一般的とされている¹²⁾。また、経験的治療の抗菌治療期間は各種臨床データや臨床症状が改善するまでとすることが一般的であり³⁶⁾、 β -DG値の推移も効果判定に有用なことは報告されている^{34, 35)}が、 β -DG陰性化を治療終了の指標にすることはない^{11, 12)}。効果判定および他の抗真菌薬への変更考慮については、欧米のガイドラインでの記載はないが、臨床的には非常に重要な点である。本邦のガイドラインでは、侵襲性カンジダ症において、初期選択薬は3日間使用後に臨床症状、末梢白血球数、C反応性蛋白(CRP)、画像などで効果判定を行い、不良な場合は他の抗真菌薬への変更などを考慮する、となっている¹²⁾。

IX. 抗真菌薬の適正使用 “Antifungal Stewardship”

ここまで述べてきたように、抗真菌薬の選択については、各種抗真菌薬の薬理学的特性を十分に認識し、カンジダ属菌の菌種別の抗菌スペクトラムまで踏み込んで適切に抗真菌薬を選択すること、すなわち抗真菌薬の適切な使い分け (antifungal heterogeneity) が重要である。しかし、このような薬剤の適切な使い分けのみでは治療成績の向上には限界があるため、多面的な治療戦略が重要であり (Table 1)⁸⁾、多職種連携のチーム医療が必要となる。この概念が、抗菌薬の適正使用(管理) “antimicrobial stewardship” の抗真菌薬版と言える “antifungal stewardship” (AFS) である⁷⁾。また、AFSを実現させるためには、preemptive therapyあるいは経験的投与における抗真菌薬早期投与の確立、抗真菌薬投与量における loading-dose および薬剤組織移行性の考慮、それぞれの抗真菌薬の特性および耐性株の抑制を考慮した使い分けである antifungal heterogeneity などを意識した診療などの有効な治療戦略をそれぞれに行うのではなく、束 (bundle) にして行うべきであると強調されている (Table 5)⁷⁾。

さらに、カンジダ感染症の診断については、ガイドラインにも記載され上述したように β -DG 陽性、カンジダコロナイゼーション複数箇所検出が本邦の標準である^{12, 33)}。将来的には、分子生物学的な微生物核酸同定法の一つである PNA-FISH (fluorescence in situ hybridization using peptide nucleic acid probes) や質量分析法の

一つである MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight) をカンジダ感染症の診断に活用することにより、AFSの一環として抗真菌薬投与開始をより早くできるようになり、不必要な抗真菌薬投与を減らすことができることもすでに報告されている⁵⁴⁾。

外科系・救急・集中治療領域の真菌感染症で問題となるカンジダ感染症に対して、その診療指針としての antifungal stewardship (AFS) を実現するための方策を概説した。AFS 実現のためには、preemptive therapy あるいは経験的投与における抗真菌薬早期投与の確立、抗真菌薬投与量における loading-dose および薬剤組織移行性の考慮、それぞれの抗真菌薬の特性および耐性株の抑制を考慮した使い分けである antifungal heterogeneity などを意識した診療を行うべきである。

利益相反自己申告：著者は、アステラス製薬株式会社、MSD 株式会社、ファイザー株式会社から講演料を受けている。

文 献

- 1) MacDougall C, Polk R E: Antimicrobial stewardship programs in health care system. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 638-56
- 2) Dellit T H, Owens R C, McGowan J E Jr, Gerding D N, Weinstein R A, Burke J P, et al; Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-77
- 3) Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society: Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 322-7
- 4) Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould I M, Holmes A, et al: Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543
- 5) Vincent J L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C D, et al: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-9
- 6) Apisarnthanarak A, Yatraser A, Mundy L M; Thammasat University Antimicrobial Stewardship Team: Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 722-7
- 7) Antworth A, Collins C D, Kunapuli A, Klein K, Carver P, Gandhi T, et al: Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia. *Pharmacotherapy* 2013;

- 33: 137-43
- 8) Ruhnke M: Antifungal stewardship in invasive *Candida* infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(Suppl 6): 11-8
- 9) 相川直樹：沈黙の感染症：深在性真菌症。神戸市医師会報 2007; 557: 21-5
- 10) Pappas P G, Kauffman C A, Andes D, Benjamin D K Jr, Calandra T F, Edwards J E Jr, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35
- 11) Cornely O A, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg B J, Lortholary O, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group: ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 7): 19-37
- 12) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 協和企画, 東京, 2014
- 13) Chow J K, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer A W, Carmeli Y, Lichtenberg D A, et al: Risk factors for *albicans* and *non-albicans* candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36: 1993-8
- 14) 佐々木淳一：真菌感染症。救急医学 2011; 35: 1440-3
- 15) Eggimann P, Garbino J, Pittet D: Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702
- 16) Horn D L, Fishman J A, Steinbach W J, Anaissie E J, Marr K A, Olyaei A J, et al: Presentation of the PATH Alliance registry for prospective data collection and analysis of the epidemiology, therapy, and outcomes of invasive fungal infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 407-14
- 17) Kullberg B J, Oude Lashof A M: Epidemiology of opportunistic invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002; 7: 183-91
- 18) Lipsett P A: Surgical critical care: fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med* 2006; 34: S215-24
- 19) Richardson M D: Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(Suppl 1): i5-11
- 20) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S M, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17
- 21) 佐々木淳一：大学病院高度救命救急センターにおける真菌感染症対策—施設独自の真菌感染症診断・治療フローチャート作成—。日外感染症会誌 2009; 6: 133-41
- 22) Blumberg H M, Jarvis W R, Soucie J M, Edwards J E, Patterson J E, Pfaller M A, et al; National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group: Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycoses Survey. Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-86
- 23) Kett D H, Azoulay E, Echeverria P M, Vincent J L; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators: *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011; 39: 665-70
- 24) Leroy O, Gangneux J P, Montravers P, Mira J P, Guin F, Sollet J P, et al; AmarCand Study Group: Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37: 1612-8
- 25) Pappas P G, Rex J H, Lee J, Hamill R J, Larsen R A, Powderly W, et al; NIAID Mycoses Study Group: A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-43
- 26) Shorr A F, Lazarus D R, Sherner J H, Jackson W L, Morrel M, Fraser V J, et al: Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-*albicans* candidemia. *Crit Care Med* 2007; 35: 1077-8
- 27) Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S: National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 283-9
- 28) Apisarnthanarak A, Naknarongkij N, Kiratisin P, Mundy L M: Risk factors and outcomes of *Candida albicans* and *non-albicans Candida* species at a Thai tertiary care center. *Am J Infect Control* 2009; 37: 781-2
- 29) Pfaller M A, Diekema D J, Gibbs D L, Newell V A, Ellis D, Tullio V, et al; Global Antifungal Surveillance Group: Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1366-77
- 30) Hocky L J, Fujita N K, Gibson T R, Rotrosen D, Montgomerie J Z, Edwards J E Jr: Detection of fungemia obscured by concomitant bacteremia: In vitro and in vivo studies. *J Clin Microbiol* 1982; 16: 1080-5
- 31) Shupp J W, Petratiene R, Jaskille A D, Pavlovich A R, Matt S E, Nguyen do T, et al: Early serum (1→3)- β -D-glucan levels in patients with burn injury. *Mycoses* 2012; 55: 224-7
- 32) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, et al: Plasma (1, 3)- β -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995; 345: 17-20
- 33) Takesue Y, Kakehashi M, Ohge H, Imamura Y, Murakami Y, Sasaki M, et al: Combined assessment of beta-D-glucan and degree of *Candida* colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. *World J Surg* 2004; 28: 625-30
- 34) Koo S, Baden L R, Marty F M: Post-diagnostic kinet-

- ics of the (1→3)- β -D-glucan assay in invasive aspergillosis, invasive candidiasis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E122-7
- 35) Jaijakul S, Vazquez J A, Swanson R N, Ostrosky-Zeichner L: (1,3)- β -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 521-6
- 36) Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. *Intensive Care Med* 1994; 20: 522-8
- 37) Paya C V: Prevention of fungal infection in transplantation. *Transpl Infect Dis* 2002; 4(Suppl 3): 46-51
- 38) Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty J A, Kumar A: Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1739-46
- 39) Krishna R, Amuh D, Lowder C Y, Gordon S M, Adal K A, Hall G: Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye* 2000; 14: 30-4
- 40) Oude Lashof A M, Rothova A, Sobel J D, Ruhnke M, Pappas P G, Viscoli C, et al: Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 262-8
- 41) Dozier C C, Tarantola R M, Jiramongkolchai K, Donahue S P: Fungal eye disease at a tertiary care center: the utility of routine inpatient consultation. *Ophthalmology* 2011; 118: 1671-6
- 42) Andes D R, Safdar N, Baddley J W, Playford G, Reboli A C, Rex J H, et al; Mycoses Study Group: Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-22
- 43) Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez J A: Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. blood-stream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 206-13
- 44) Kett D H, Shorr A F, Reboli A C, Reisman A L, Biswas P, Schlamm H T: Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care* 2011; 15: R253
- 45) Nucci M, Anaissie E, Betts R F, Dupont B F, Wu C, Buell D N, et al: Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 295-30
- 46) Forrest G N, Weekes E, Johnson J K: Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect* 2008; 56: 126-9
- 47) Pfaller M A: Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012; 125(1 Suppl): S3-13
- 48) Alexander B D, Johnson M D, Pfeiffer C D, Jiménez-Ortígosa C, Catania J, Booker R, et al: Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1724-32
- 49) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10
- 50) 佐々木淳一: 救急・集中治療領域における抗菌薬の適正使用。日救急医学会誌 2010; 21: 871-88
- 51) Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S M, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637/*Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228
- 52) Morrell M, Fraser V J, Kollef M H: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3640-5
- 53) Garey K W, Rege M, Pai M P, Mingo D E, Suda K J, Turpin R S, et al: Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 25-31
- 54) Aitken S L, Beyda N D, Shah D N, Palmer H R, Lasco T M, Koo H, et al: Clinical practice patterns in hospitalized patients at risk for invasive candidiasis: role of antifungal stewardship programs in an era of rapid diagnostics. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 683-90

Practice guidelines for dealing with candida infection in the fields of surgery, emergency and intensive care: “Antifungal Stewardship”

Junichi Sasaki

Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

In the fields of surgery, emergency and intensive care, patients with various severe underlying diseases often have severe infections with treatment-resistant bacteria, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) and multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*(MDRP). In such cases, fungal infections, especially candida infection, which occur during the process of treatment and are possibly attributable to antimicrobial use, emerge as a serious problem. In order to improve the outcomes of candida infection, it is important to consider targeted treatment for serious complications, such as for lesions of the eye, osteomyelitis, septic embolisms, and deep-seated abscesses, as well as to focus on extraction of high-risk patients based on the guidelines and early diagnosis and treatment. Although many guidelines recommend echinocandin drugs as the first-line antifungal drugs in these fields, it is necessary to implement a set of multidisciplinary practice guidelines, which we refer to as antifungal stewardship, in order to properly and effectively use antifungal drugs and succeed in antifungal therapy. For implementation of the guidelines, early-stage administration of antifungal drugs needs to be established in preemptive therapy or empiric treatment, the loading doses of antifungal drugs and the drug disposition need to be considered, and treatment based on antifungal heterogeneity, which uses the most suitable antifungal drug in terms of the drug properties and suppression of resistant strains, needs to be provided.