

# サマーセミナー

## カンジダ菌血症の死亡におけるリスク因子の検討

大学院博士課程 2年  
吉原真吾

1

### 背景

- ▶カンジダ属は入院患者に発症する菌血症の原因微生物の2-11%を占める。
- ▶その死亡率は35-75%と高い。  
(Critical Care (2016) 20:53)
- ▶先行研究では、本症の死亡の独立した危険因子として発症時のショック状態や併存疾患の重症度、腎不全等が示されており、発症時の全身状態が大きく関与することが報告されている。  
(Critical Care (2016) 20:53)  
(Intensive Care Med 2017; online-first)
- ▶一方で、抗菌薬投与の遅れや、菌種が死亡率に与える影響について、様々な報告があり結論が出ていない。

2

### 目的

- ▶カンジダ菌血症の死亡に関与する因子を検討する。
- ▶特に併存疾患、抗菌薬投与までの時間、菌種と死亡率の関連を評価する

3

### 方法

- ▶2006年1月1日から2016年12月31日に採取された血液培養にてCandida属を検出した18歳以上の症例を対象とした。
- ▶診療録より以下の情報を収集し予後との相関について統計分析を行った。

- 年齢、性別
- 血液培養採取時の重症度(PBS: Pittsburgh Bacteremia Score)
- 併存疾患指数(CCI: Charlson Comorbidity Index)
- 菌種、血液培養採取から抗真菌薬の投与開始までに要した時間
- **28日死亡(主評価項目)**

4

### 方法

- ▶重症度(PBS: Pittsburgh Bacteremia Score)

Criterion	Points
Fever (oral temperature) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ or $\geq 40^{\circ}\text{C}$	2
$35.1-36.0^{\circ}\text{C}$ or $39.0-39.9^{\circ}\text{C}$	1
$36.1-36.9^{\circ}\text{C}$	0
Hypotension	2
Acute hypotensive event with drop in systolic blood pressure $> 30$ mm Hg and diastolic blood pressure $> 20$ mm Hg or Requirement for intravenous vasopressor agents	2
Systolic blood pressure $< 90$ mm Hg	2
Mechanical ventilation	4
Cardiac arrest	4
Mental status	0
Alert	0
Disoriented	1
Stuporous	2
Comatose	4

- ▶PBSは細菌感染症の患者の重症度を評価する尺度として近年用いられている  
(Int. J Antimicrobial Agents 1999.11.7-12)
- ▶4点以上を重症とする
- ▶カンジダ菌血症患者の30日死亡率と関連を示す先行研究がある。  
(Am. J Respir Crit Care Med 2009.179.A5482)
- ▶評価項目が簡素であるので後方視的研究で使用しやすい

5

### 方法

- ▶生存群と死亡群に分けて単変量解析を行った。検定は $\chi^2$ 乗検定とt検定を使用した。
- ▶死亡についての寄与因子を検討するためにロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。

6

### 結果

患者背景	
合計	92人
男性	62人
女性	30人
平均年齢	66.8歳(30-90歳)

菌種	症例(N=92)
C. albicans	54(59%)
C. glabrata	20(22%)
C. parapsilosis	7(8%)
C. tropicalis	6(7%)
C. lusitanae	1(1%)
C. dubliniensis	1(1%)
Candida spp.	2(2%)
C. albicans + C. glabrata	1(1%)

7

### 結果

- 92症例中、追跡可能な90例
- 血液培養から28日後

生存	死亡	死亡率
51	39	39/90=43.3%

8

## 結果

### ▶ 28日死亡群と非死亡群の比較(検定)

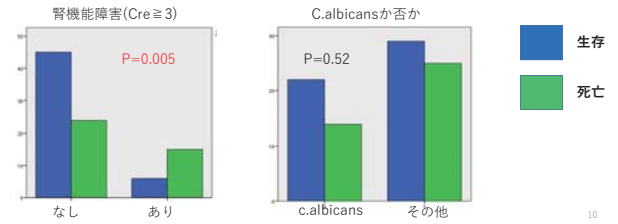
	生存群	死亡群	p
年齢(歳)	63.4	70.6	0.01
PBS	2.7	3.3	0.26
CCI	3.3	4.7	0.07
抗真菌薬投与までの時間(時間)	49.2	45.9	0.68

9

## 結果

### ▶ 28日死亡群と非死亡群の比較( $\chi^2$ 検定)

【患者側の要因】性別 肝機能障害(門脈圧亢進) 腎機能障害(Cre $\geq$ 3)  
 糖尿病(合併症あり) 白血病 転移性悪性腫瘍  
 【微生物学的要因】 C.albicansか否か



10

## 結果

### ▶ 多変量解析(ロジスティック回帰)

	P値	Exp(B)
年齢	0.03	1.045
性別(男性)	0.79	0.867
PBS	0.34	1.112
CCI	0.01	1.323
C.albicans	0.21	0.49
抗真菌薬投与までの時間	0.89	0.999

11

## 考察

- ▶ 本研究でも先行研究と同様に、本症の死亡率は43.3%で、極めて高い。
- ▶ 死亡率に関連する独立した危険因子は年齢とCCIである。抗菌薬投与までの経過時間、菌種に有意差を認めない。  
 →一部の先行研究と同様に、治療開始の速さではなく、発症時の併存疾患の重さが高い死亡率の要因である。(Critical Care (2016) 20:53)
- ▶ 抗真菌薬投与までの経過時間と死亡に関連を認めない。  
 ▶ Morrellらは抗真菌薬が血液培養採取から12時間以上遅れると死亡率は約2倍になると報告している。(Clin Infect Dis. 2006;43:25-31)  
 →本研究では全体に真菌薬投与までの経過時間が長く、適正な評価ではない可能性がある。

12

## 考察

- ▶ C.albicansの比率は59%で、欧米の先行研究と同様、非albicansが日常的に分離されている。(Intensive Care Med 35(1):55-62)
- ▶ アゾール系抗真菌薬に耐性の頻度が高いC. glabrata(20例)が本研究でも2番目に多い起原因菌である。
- ▶ しかしC. glabrataを独立変数としても死亡率との有意な関連を認めなかった。
- ▶ C. glabrataの症例のうち4例はFLCZで、1例はVRCZで治療され、3例が死亡しているが、少数のため、アゾール系の初期治療と死亡率に有意な関連を認めず、その耐性度と死亡率の関連は不明である。
- ▶ 単変量解析で腎障害と死亡の関連が示され、先行研究に合致する。(Critical Care (2016) 20:53)

13

## 考察

### 【Limitation】

- ▶ 後方視的な観察研究である。
- ▶ 症例数が十分でない。
- ▶ 感染巣の除去の有無を検討していない。
- ▶ 薬剤感受性結果を実施していない。

### 【結語】

- ▶ カンジダ菌血症の死亡には年齢と併存疾患の重症度が関連する。
- ▶ 抗真菌薬投与の遅れやアゾール系薬の使用と死亡の関連についてさらなる検討が必要である。

14

## 今後の方針

- ・1999年までさかのぼって分析をする。
- ・保存されている感受性検査を実施し、耐性菌の割合を経時的に検討する。
- ・薬剤感受性に照らして、適正な抗真菌薬か否かを評価

15