

都内大学病院におけるβ-D-グルカン検査の果たす役割

順天堂大学医学部附属順天堂医院様
ESアナライザー、ファンギテックGテストES

日和見感染症のひとつである深在性真菌症は近年の高齢化や高度医療の普及に伴い、癌や骨髄・臓器移植に伴う処置、HIV感染者などの感染防御能の低下した患者さんを中心に増加傾向にあります。

このたび、本感染症診療におけるβ-D-グルカン検査の果たす役割について、都内大学病院として順天堂大学医学部附属順天堂医院の総合診療科 福井 由希子先生、薬剤部 笹野 央先生、臨床検査部 長南 正佳先生へお話を伺いました。



Q 貴院内での深在性真菌症の診療体制、検査体制、1日の検体数などについてお聞かせいただけますか？

福井先生（総合診療科）：

深在性真菌症の中ではカンジダの菌血症が多く、疑われた場合には各診療科で血液培養、真菌性眼内炎の除外をいただいています。また、発熱患者さんのうち、深在性真菌症が疑われる場合は、血液培養と眼科診察の他、補助的診断としてβ-D-グルカン検査を推奨しています。

長南先生（臨床検査部）：

1日の検体数は40～50件で、血液検査室で1日3回（午前1回、午後2回）検査を行っています。

Q 入院の熱発患者に対する細菌性あるいは真菌性による菌血症由来なのかとウイルス性の感染症由来なのか、その鑑別についてはいかがですか？

福井先生（総合診療科）：

患者背景、病歴、身体所見、検査所見をもとに鑑別を行います。例えば、消化管や肝胆道系の外科手術後の患者さんの場合、腹腔内感染症や創部感染症が鑑別の上位に挙がり、まずは細菌感染症が疑われます。また、血液内科などで抗がん剤を投与されているような患者さんの場合、発熱性好中球減少症に準じた診断・治療を行っています。これらの患者さんの一部で、深在性真菌症を併発することがあり、特に広域抗真菌薬を長期に投与されている方ではリスクが上昇します。

いずれにしても、入院中の患者さんの発熱については、原病由来か、感染症由来か（今の時期は新型コロナウイルスを疑う場合もある）、血栓症由来か、薬剤熱か、など複数の可能性を考慮して精査を行っていきます。このうち、患者背景や病歴から深在性真菌症のリスクが高い場合は、感染症の精査の一環として血液培養と合わせてβ-D-グルカン検査を行うことがあります。

総合診療科では、他科から入院患者さんの不明熱や不明炎症のコンサルテーションを受けることが多く、感染症の患者さんの場合には必要に応じて追加検査や治療薬についてのレコメンドを行います。

Q 深在性真菌症の補助診断法としてβ-D-グルカン測定を実施されておりますが、診断効率の向上などを考慮した他の検査を含めた院内での何らかの基準や目安、指標などのようなものは設定されていますか？

福井先生（総合診療科）：

β-D-グルカン測定に対する院内での具体的な基準や目安は設けておらず、各診療科の裁量に委ねられている部分が大きいです。免疫不全の患者さんの多い診療科、また化学療法中の方では、比較的頻繁にβ-D-グルカン測定が行われています。

また、入院中の発熱で総合診療科にコンサルテーションがあった患者さんのうち真菌感染症が疑われた場合は、培養検査以外にβ-D-グルカン測定を推奨することがあります。

長南先生（臨床検査部）：

β-D-グルカンの検体は、当院の場合、膠原病内科の患者さんの検体が6～7割を占めています。やはりステロイド使用の患者さんに対しては頻回に測定されている印象です。

Q 実際の診療場面での当社機器試薬のβ-D-グルカン検査による奏功事例などがありましたらお聞かせください。それぞれの職種でのお立場から実感されたことなどでも結構です。

福井先生（総合診療科）：

深在性真菌症が疑われた際に、血液培養、眼科診察と同時に補助診断としてβ-D-グルカン検査を行います。血液培養の場合、陽性化までに数日間を要するのに対し、β-D-グルカンは先行して結果が得られるメリットがあります。この結果で真菌感染症の合併が疑われる場合には、培養検査の結果を待っている間に、経験的な抗真菌薬治療を開始することがあります。

その後、血液培養からカンジダが検出されると、真菌血症として確定診断が得られますが、1、2日の治療開始の遅れが合併症やその後の病態に大きく影響することもあるため、補助診断としてのβ-D-グルカンは、早期に治療介入できるメリットがあるのではないかと思います。

笹野先生（薬剤部）：

抗菌薬の適正使用の観点から、広域抗菌薬をどのような形で使用されているのかをピックアップをして院内のラウンドを行っています。長期に渡って広域抗菌薬を使用されている患者さんの場合、真菌感染症のリスクが上がってきます。血流感染を否定するための血液培養も重要ですが、治療スタートまでに時間を要するため、β-D-グルカンを補助の指標とすることで、診療科としても早期に抗真菌薬治療を開始できることがあります。

実際に感染治療のコンサルテーションの際も、何らかの真菌感染症が疑われた場合、β-D-グルカンの測定も推奨事項の一つとしています。

長南先生（臨床検査部）：

医師より、血液培養を提出した患者さんのβ-D-グルカンが500 pg/ml以上であるとの情報が入りました。通常の培養期間では菌の発育は認められず、その後培養を延長しサブカルチャーしたところ、アスペルギルスが発育した事例を経験しました。これは、β-D-グルカンの測定結果が、微生物検査室での解釈に有効であった例であると思います。



Q β-D-グルカン検査の院内検査の移行により、抗真菌薬適正使用支援あるいは早期抗真菌薬による治療の短縮化、コスト削減などに繋がった事例などはございますか？

福井先生（総合診療科）：

各診療科の方から、β-D-グルカン値が高い患者さんに対し、経験的な抗真菌薬治療を開始すべきかのコンサルテーションを受けることがあります。その場合、培養検査を提出していただいた上で、臨床症状に応じて経験的な抗真菌薬治療を実施します。特にカンジダ菌血症の場合、カテーテル関連血流感染症の頻度が高く、中心静脈カテーテル（CVC）が留置されているような患者さんであれば、必要に応じてCVCを除去、カテーテル先端培養検査も併せて実施します。

ある症例では、血液培養で*Candida albicans*が発育しましたが、陽性となるまでの2日間の前段階で抗真菌薬の治療が開始できました。院内検査になったことで、その日の内にβ-D-グルカンの結果を得ることができ、迅速な治療につながれるということが、大きなメリットではないかと考えています。

笹野先生（薬剤部）：

早期に抗真菌薬治療が開始できる点は大きなメリットではないかと思います。

カンジダ血流感染症のバンドルの中の一つの項目として、経口抗真菌薬へのスイッチがあります。早期に治療を開始し、早期に培養検査を行い、菌種が同定できれば、薬剤感受性結果に合わせて、抗真菌薬の変更を推奨し、最終的に点滴薬から経口薬へ切り替えが実現できれば、退院まで期間短縮化にもつながっていくのではと考えられます。

ただし、真菌の血流感染症が惹起している患者さんの場合は、悪性腫瘍の終末期で、経口薬へスイッチするタイミングの前に全身状態が悪くなる事例も経験的にも多く、バンドル実現の課題として認識しています。

Q 抗真菌薬はエンピリックセラピーで使用されるケースも考えられますが、耐性菌抑制の観点からも好ましくない場合があると思われま。外来、入院、手術室、診療科などにおける薬剤選定あるいはβ-D-グルカン検査の活用・連携などについてはどのようにご運用されておりますでしょうか？

福井先生（総合診療科）：

抗真菌薬も、抗菌薬と同様にDe-escalationができるのではと考えています。

薬剤選定においては、カンジダによる菌血症の場合、真菌性の眼内炎を併発しているか否かによって、眼内移行性のよい抗真菌薬に変更する必要性を判断します。β-D-グルカン値が直接抗真菌薬の変更の判断材料になることはありませんが、発育してきたカンジダ（あるいは真菌）の種類、また微生物検査室で行っていただいている薬剤感受性結果を受け、可能であればより狭域の抗真菌薬にDe-escalationしていくことができます。

当院の場合は、比較的副作用の少ないミカファンギンで経験的な抗真菌薬治療を開始することが多いですが、眼内炎を併発している場合には、眼内移行性のよいアンホテリシンBや

フルコナゾールに変更する必要があります。実際に薬剤感受性の結果が得られ、感受性に問題なければ、積極的にフルコナゾールへの De-escalation を推奨しています。

フルコナゾールへの変更が可能になれば、真菌性眼内炎の治療期間が6週間程度と長期間に及ぶなか、経口抗真菌薬へスイッチできるメリットが出てきます。

笹野先生（薬剤部）：

院内の『感染症診療マニュアル』を各科の感染症を専門に診ていらっしゃる先生方と微生物検査室の皆さんと改訂をしながら毎年整備しています。その中で、「深在性真菌症治療マニュアル」という項目もあり、各種培養検査をした上で、ミカファンギン治療を開始するというようなマニュアルになっています。基本的にどの診療科でも、共通の初動になるような作り込みになっています。具体的には、薬剤感受性に合わせた抗真菌薬の変更、合併症の状況に合わせた抗真菌薬の変更などの内容が記載されています。

長南先生（臨床検査部）：

血液培養陽性報告は24時間体制で行っています。血液培養陽性の Gram 染色による推定菌はリアルタイムに先生方に報告しています。Gram 染色でカンジダが推定された場合は「深在性真菌症治療マニュアル」をつけあわせることで、より早期に抗真菌薬の開始ができています。

Q 真菌による感染症では症状が急激に進み、重篤化しやすいと言われていますが、細菌の感染症と比べた場合などで、実際の臨床の現場ではどのように感じていますでしょうか？

福井先生（総合診療科）：

侵襲性カンジダ感染症のコンサルテーションはよく受けます。カテーテル関連血流感染症の患者さんで、早期に CVC を抜去されたような場合は、重篤化は回避でき、スムーズに治療が進みます。一方で、血液培養でカンジダが検出されるような患者さんは、元々の免疫状態があまり良くないことも多く、高熱が持続し、急激に全身状態が悪化してショックになることも見受けられます。したがって、なるべく早期に治療介入できることが、救命率を上げるという意味でも重要だと思います。侵襲性真菌感染症を疑った場合は、血液培養検査、眼底検査、β-D-グルカン検査を迅速に行い、患者状態が悪い場合などの状況に応じて、早期に経験的な抗真菌薬治療を開始することを推奨しています。

笹野先生（薬剤部）：

真菌の感染症で、一般細菌の感染症との大きな違いは、合併症の問題があると思います。

カンジダの血流感染症と診断された場合、眼内炎の有無について眼科診察をと推奨しています。カンジダの菌血症自体はそれほど多くはありませんが、患者さんの2割くらいが実際に眼内炎を起こしており、経過観察を含め治療も長期化するため、合併症の治療期間にも影響を及ぼす印象を持っています。

Q 真菌による感染症の確定診断と言えばやはり血液培養と思われませんが、貴施設での血液培養の実施状況（実施頻度や陽性率）、特に真菌の陽性率はいかがでしょうか？

長南先生（臨床検査部）：

約1000件/月。陽性率は約12%。真菌は約0.5%（2021年はカンジダ菌血症のみ）。

大学病院という背景から、すでに前医で抗菌薬の投与後に当院に紹介されるケースもあり、クリプトコッカス属などの頻度が低いのではと推察しています。

Q JANIS（厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業）では、無菌検体では *Candida albicans* や *Cryptococcus neoformans* が報告されています。院内での状況はいかがでしょうか？ 特徴的なことがありましたらお聞かせください。

福井先生（総合診療科）：

クリプトコッカス属については、髄膜炎のコンサルテーションが年に1回あるかないかの程度で、極めて頻度は低いです。

Q 血液培養の場合は確定診断に直結する、抗原検査はある程度菌種を絞れるなどのメリットもありますが、一方で陽性率の低さなどの課題もあると思います。その一方でβ-D-グルカン検査を実施することのメリットはどのようにお考えでしょうか？

福井先生（総合診療科）：

カンジダに関しては培養検査が有用であると考えています。一方、アスペルギルスの感染は診断が難しいことが多く、β-D-グルカンの検査やアスペルギルスの抗原検査と、臨床症状、画像検査などを併せて総合的・臨床的に判断していきます。

笹野先生（薬剤部）：

やはり抗原検査のみでは判断は難しいと思います。一方、β-D-グルカンによる補助診断を行うことによって、抗真菌薬を投与すべきかの判断材料、また抗真菌薬の投与のタイミングを早くする目的で活用できるのではないかと考えています。

長南先生（臨床検査部）：

血液培養は確定診断につながるメリットがある反面、結果が得られるまでに日数を要するデメリットがあると思います。β-D-グルカンは、他の血液検査と同時に採血することができ、短時間で結果が得られる、あるいは繰り返し検査ができるという点にメリットがあると考えています。

特に通常の一般細菌より *Candida* 属の発育は遅いことから、血液培養陽性までの時間は、平均すると約40時間を要しますが、β-D-グルカンは約40分で結果が得られることがメリットと考えています。

Q 深在性真菌症以外の診療で、 β -D-グルカン値をご活用されるケース、あるいはどのような診療科が対象になっていますか？また、主なご活用の目的や事例についてご紹介いただけますか？

福井先生（総合診療科）：

β -D-グルカンを頻回に検査されている診療科では、ベースに免疫不全があり、ステロイドや免疫抑制剤、抗がん剤を使用されている患者さんがほとんどかと思えます。このような患者さんの場合、真菌による日和見感染を起こしやすいリスクがあり、外来や入院などで定期的に β -D-グルカンを検査していることが推測されます。

また、当診療科ではHIVの患者さんの診療も行っています。初診で来られた患者さんで、CD4リンパ球数が低い（200以下）場合は、ニューモシスチス肺炎（PCP）合併（エイズの指標疾患で最も頻度が高い）のリスクが高くなります。このため、X線・CT以外に β -D-グルカン検査を行います。PCPの確定診断は難しい部分があり、喀痰のグロコット染色で確定できない症例も多いため、臨床症状、画像所見、 β -D-グルカンの測定結果を併せて、総合的に診断をしています。

笹野先生（薬剤部）：

間質性肺炎や神経疾患に対してステロイド投与が行われていますので、真菌感染症のリスクがないかを確認する目的で β -D-グルカンの検査が行われます。さらには臓器移植（腎臓、骨髄など）の患者さんに対しても、定期的なモニターとして β -D-グルカンの検査が行われます。

Q 今後の深在性真菌症診療の方向性について、どのようにお考えですか？

福井先生（総合診療科）：

免疫不全が深在性真菌症の患者背景にあります。ステロイド、免疫抑制剤、抗がん剤の他、近年では、生物学的製剤が様々な疾患に適応になっており、高齢患者さんの増加とも併せて、日和見感染症が増加することを懸念しています。将来的に、深在性真菌症を含めた日和見感染症を鑑別に挙げる頻度が増えるのではないかと考えています。

笹野先生（薬剤部）：

薬剤師という職種も、病院の中で調剤するのみではなく、患者さんへの服薬指導や、投与薬剤の経路や配合変化の確認といった薬物療法の質の向上に資する目的に、病棟における業務も広く普及してきています。ようやくここ最近になって、どの菌にどの抗菌薬を使用すればいいのかという疑問が若手薬剤師の中から挙がるようになってきており、ディスカッションの対象にもなっています。一方で、まだ真菌や抗真菌薬についてディスカッションについては十分にできておらず、学校でも詳しく勉強する機会が少ない領域なのかもしれません。今後、抗真菌薬の使い分けや、補助診断の目的な

ど、もっと広く薬剤師にも知ってもらえると良いと思います。また、無菌検体から酵母様真菌が検出されたという情報がカルテに記載されている時などは、それを見てきちんと抗真菌薬の投与が始まっているかを病棟薬剤師がチェックすることでも診療の支援になるのではと思います。

このような真菌感染症診療に関連づけた薬剤師の教育を普及できればと考えています。

長南先生（臨床検査部）：

私たち微生物検査室も深在性真菌症診療の中で、日々真菌の検査を行っています。酵母様真菌については、質量分析計で高い精度で同定できるようになっていますが、糸状菌についてははまだ同定精度が低く、顕微鏡による形態学的検査に頼らざるを得ません。

また、無菌検体以外の喀痰培養などから発育してきた糸状菌は、起炎菌か汚染菌かを判別する必要がありますが、この時に参考になるのが β -D-グルカンの値になります。

いずれにしても、質量分析計に頼った検査にならないように、糸状菌の形態学的検査法を習得し、検査技術を磨いていくことが今後求められると考えています。

