

Journal Club
ICU患者における
エンピリックな抗真菌薬投与

2016/12/13

東京ベイ・浦安市川医療センター
集中治療室 薬剤師 鈴木 俊一郎

EMPIRICUS
EMPIRical antifungal treatment in ICUS

本日の論文

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial

Jean-Francois Timsit, MD, PhD; Elie Azoulay, MD, PhD; Carole Schwebel, MD, PhD; Pierre Emmanuel Charles, MD, PhD; Muriel Cornet, PharmD; Bertrand Souweine, MD, PhD; Kada Klouche, MD, PhD; Samir Jaber, MD, PhD; Jean-Louis Trouillet, MD, PhD; Fabrice Bruneel, MD; Laurent Argaud, MD, PhD; Joel Cousson, MD; Ferhat Meziani, MD, PhD; Didier Gruson, MD, PhD; Adeline Paris, PharmD; Michael Darmon, MD, PhD; Maité Garrouste-Orgeas, MD, PhD; Jean-Christophe Navellou, MD; Arnaud Foucrier, MD; Bernard Allaouchiche, MD, PhD; Vincent Das, MD; Jean-Pierre Gangneux, PharmD, PhD; Stéphane Ruckly, MSc; Daniele Maubon, MD, PhD; Vincent Jullien, PharmD; Michel Wolff, MD, PhD; for the EMPIRICUS Trial Group

背景

- 抗真菌薬の進歩にも関わらず、カンジダ感染症の死亡率は依然として高いままである
Intensive Care Med. 2014;40(9):1303-1312.
Intensive Care Med. 2014;40(6):839-845.
- 最適なマネージメントは迅速なリスク評価、ソースコントロール、抗真菌薬の早期投与である
Clin Infect Dis. 2012;54(12):1739-1746.
Crit Care Med. 2013;57(4):857-863.
- 結果としてICUでは、カンジダ症のリスクが高い患者や、なかなか改善しない敗血症患者に、エンピリックに抗真菌薬が使用されている現状がある
Crit Care Med. 2005;32(12):2443-2449.
Ann Intern Med. 2005;143(12):857-869.

ハイリスク患者の特徴

- ✓抗菌薬、ステロイド、免疫抑制剤、化学療法、制酸剤投与
- ✓高齢、低栄養、悪性腫瘍
- ✓カンジダ定着
- ✓CVカテーテル留置、完全静脈栄養
- ✓好中球減少 (<500/mm³)
- ✓手術（消化管）、移植
- ✓腎不全/透析、糖尿病、重症急性膵炎
- ✓消化管穿孔性腹膜炎
- ✓現疾患の重篤性
- ✓ICU入室、熱傷、高APACHE II / IIIスコア

カンジダ症の診断は難しい

- そもそも培養から生えづらい
- 臓器障害の数、カンジダの検出、 β -Dグルカン高値がカンジダのリスクファクターとされている
- β -Dグルカン??
- カンジダスコア??

β-Dグルカン

Table 3. Performance of the (1→3)-β-D-glucan (BG) assay for detection of invasive fungal infection in 333 subjects.

BG cutoff value, pg/mL	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive predictive value, %	Negative predictive value, %
40	79.1	79.4	78.7	79.9
50	73.0	82.9	80.4	76.2
60	69.9	87.1	83.8	75.1
80	64.4	92.4	89.0	73.0
100	62.6	94.7	91.9	72.5
125	60.1	96.5	94.2	71.6
150	57.1	97.6	95.9	70.3

侵襲性真菌感染症については、
β-Dグルカンのcut off値を40pg/mLとすると、
感度79.1%
Cut off値を150pg/mLとすると特異度97.6%

カンジダ菌血症については、
β-Dグルカンのcut off値を40pg/mLとすると、
感度90.2%

Table 4. Performance of the (1→3)-β-D-glucan (BG) assay in subjects with proven candidemia, by species.

Cutoff value, pg/mL	Any <i>Candida</i> species (n = 92)		<i>Candida albicans</i> (n = 36)		<i>Candida parapsilosis</i> (n = 18)		<i>Candida tropicalis</i> (n = 11)		<i>Candida glabrata</i> (n = 26)		<i>Candida krusei</i> (n = 3)	
	No. of subjects with positive result	Sensitivity, %	No. of subjects with positive result	Sensitivity, %	No. of subjects with positive result	Sensitivity, %	No. of subjects with positive result	Sensitivity, %	No. of subjects with positive result	Sensitivity, %	No. of subjects with positive result	Sensitivity, %
40	83	90.2	33	91.7	14	77.8	11	100.0	23	88.5	3	100.0
50	78	84.8	30	83.3	13	72.2	11	100.0	22	84.6	3	100.0
60	76	82.6	30	83.3	13	72.2	10	90.9	21	80.8	3	100.0
80	72	78.3	29	80.6	11	61.1	9	81.8	21	80.8	3	100.0

β-Dグルカンの測定法での違い

Table 1 国内外のβ-グルカン測定4キットの仕様

	MK法	ワコー法	マルハ法	ファンジテル
承認国	日本	日本	日本	米国 (FDA)
承認年	1995年	1996年	2001年	2004年
測定原理	カイネティック比色法	カイネティック比濁法	エンドポイント比色法	カイネティック比色法
検体	血漿・血清	血漿・血清	血漿・血清	血清
検体前処理	アルカリ法	希釈加熱法	希釈加熱法	アルカリ法
標準品	パキマン	カードラン	レンチナン	パキマン
主剤原料	<i>Tachypleus tridentatus</i>	<i>Limulus polyphemus</i>	<i>Tachypleus tridentatus</i>	<i>Limulus polyphemus</i>
カットオフ値	20 pg · ml ⁻¹	11 pg · ml ⁻¹	11 pg · ml ⁻¹	80 pg · ml ⁻¹
測定範囲	3.9 ~ 500 pg · ml ⁻¹	6 ~ 600 pg · ml ⁻¹	1.2 ~ 120 pg · ml ⁻¹	31.25 ~ 500 pg · ml ⁻¹
主反応時間	30分	90分	30分	30分

FDA, Food and Drug Administration.

カンジダスコア

■カンジダスコアとは、
複数定着・手術後・重症敗血症・高カロリー輸液
の4つのリスク因子を挙げ、

複数定着 × 1 + 手術後 × 1 + 重症敗血症 × 2 + 高カロリー輸液 × 1

で得られた合計得点に対してカットオフ値を設け、
一定のカットオフ値以上であれば経験的治療を開始するという試み

カンジダスコアのカットオフ値を2.5とした場合には、**感度81%、特異度38%**となり、精度に問題あり

診断が難しいなら、
疑わしい患者はエンピリックに
治療すればよい？

Empirical Fluconazole versus Placebo for Intensive Care Unit Patients

A Randomized Trial

Mindy G. Schuster, MD; John E. Edwards Jr., MD; Jack D. Sobel, MD; Rabih O. Darouiche, MD; Adolf W. Karchmer, MD; Susan Hadley, MD; Gus Slotman, MD; Helene Panzer, PhD; Pinaki Biswas, PhD; and John H. Rex, MD

多施設 二重盲検ランダム化比較試験（アメリカの26のICU）

P: 侵襲性カンジダ症のリスクが高いICUにいる発熱患者
ICU在室96時間以上、APACHE IIスコア>16点、4日間の発熱、
ランダム化時点より前6日間のうち4日以上広域抗菌薬が投与、
CVカテーテルが留置されている

I: フルコナゾール投与

C: プラセボ投与

O: 治療成功（発熱の改善、侵襲性カンジダ症ではなかった）

Table 3. Outcomes during the Primary Observation Period*

Outcomes	Fluconazole Recipients (n = 122), n (%)	Placebo Recipients (n = 127), n (%)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary analysis†‡				
Success	44 (36)	48 (38)	0.95 (0.69–1.32)	0.78
Failure	78 (64)	79 (62)	–	–

Table 4. Reasons for Failure at the End of the Primary Observation Period*

Outcome	Fluconazole Recipients (n = 122), n (%)	Placebo Recipients (n = 127), n (%)
Total failures	67 (55)	73 (57)
No resolution of fever	62 (51)	68 (54)
Documented invasive fungal infection	6 (5)†	11 (9)‡
Need for alternative antifungal agent	12 (10)	20 (16)

治療成功率は、
両群で変わりなし

失敗の主な理由は、
発熱が改善しなかったこと

侵襲性カンジダ症が診断で
きたのは、5-10%のみ

予防的治療はどうか？

MSG-01: A Randomized, Double-Blind,
Placebo-Controlled Trial of Caspofungin
Prophylaxis Followed by Preemptive Therapy
for Invasive Candidiasis in High-Risk Adults
in the Critical Care Setting

多施設 二重盲検ランダム化比較試験（アメリカ）

P: 侵襲性カンジダ症のリスクが高いICUにいる患者
ICU在室3日間以上、人工呼吸器管理、CVカテが留置、
以下のうち1つ以上（中心静脈栄養、透析、術後、膵炎、全身ステロ
イド投与、免疫抑制状態）

I: caspofungin投与

C: プラセボ投与

O: proven / probable 侵襲性カンジダ症を発症したか？

研究で用いられたEORTC/MSGの定義

Definition	Parameters
Proven invasive candidiasis	Blood culture that yields <i>Candida</i> spp OR histopathologic or cytopathologic examination of a needle aspiration or biopsy specimen from a normally sterile site excluding mucous membranes showing yeast cells OR recovery of a yeast by culture from a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly [<24 h] placed drain) from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process.
Probable invasive candidiasis	Serum BG levels >80 pg/mL in 2 consecutive samples AND 1 of the following: <ol style="list-style-type: none">1. Temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$.2. Hypotension defined as systolic BP <90 mm Hg or a significant drop (40 mm Hg) in BP from baseline.3. WBC count $>12\,000$ cells/μL.

Variable	Prophylaxis/MITT Population		P Value
	Caspofungin (n = 102)	Placebo (n = 84)	
Incidence of proven or probable IC by DRC, %	9.8	16.7	.14
Incidence of proven IC by DRC, %	1.0	4.8	.11
Use of antifungals within 7 d EOT, %	13.7	17.9	.35
All-cause mortality within 7 d EOT, %	16.7	14.3	.78

侵襲性カンジダ症の発症率は、

proven+probable → Caspofungin群9.8%、Placebo群16.7%

Proven → Caspofungin群1.0%、Placebo群4.8%

いずれもCaspofungin群で低い傾向にあったが、有意差なし

ガイドラインでの記載は？

IDSAカンジダ症ガイドライン2016

Clinical Infectious Diseases **Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 16, 2015**

IDSA GUIDELINE



Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

¹University of Alabama at Birmingham; ²Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System and University of Michigan Medical School, Ann Arbor; ³University of Wisconsin, Madison; ⁴University of Pittsburgh, Pennsylvania; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶University of Texas Health Science Center, Houston; ⁷Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey; ⁸University of Pennsylvania, Philadelphia; ⁹Georgia Regents University, Augusta; ¹⁰Weill Cornell Medical Center and Cornell University, New York, New York; ¹¹Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia; and ¹²Harper University Hospital and Wayne State University, Detroit, Michigan

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. IDSA considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in the light of each patient's individual circumstances.

Keywords. candidemia; invasive candidiasis; fungal diagnostics; azoles; echinocandins.

ICUでの非好中球減少患者の 経験的抗菌薬治療

- カンジダ感染リスクがあるICU患者、もしくは熱源不明の発熱の場合は
Surrogate markers、培養結果をもとにEmpiricな抗菌薬治療は開始されるべき。
Septic shockの場合は早急に開始。

strong recommendation; moderate-quality evidence

- エキノキャンディン
カスポファンギン（ローディング70 mg、毎日50 mg）
ミカファンギン 毎日100 mgが初期治療として推奨

strong recommendation; moderate-quality evidence

- 治療中止基準
4-5日経過後も臨床的に治療効果が得られない場合、または培養結果やマーカーの陰性化
が得られた場合は抗菌薬治療を中止すべきである

strong recommendation low quality evidence

本日の論文

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial

Jean-Francois Timsit, MD, PhD; Elie Azoulay, MD, PhD; Carole Schwebel, MD, PhD; Pierre Emmanuel Charles, MD, PhD; Muriel Cornet, PharmD; Bertrand Souweine, MD, PhD; Kada Klouche, MD, PhD; Samir Jaber, MD, PhD; Jean-Louis Trouillet, MD, PhD; Fabrice Bruneel, MD; Laurent Argaud, MD, PhD; Joel Cousson, MD; Ferhat Meziani, MD, PhD; Didier Gruson, MD, PhD; Adeline Paris, PharmD; Michael Darmon, MD, PhD; Maité Garrouste-Orgeas, MD, PhD; Jean-Christophe Navellou, MD; Arnaud Foucrier, MD; Bernard Allaouchiche, MD, PhD; Vincent Das, MD; Jean-Pierre Gangneux, PharmD, PhD; Stéphane Ruckly, MSc; Daniele Maubon, MD, PhD; Vincent Jullien, PharmD; Michel Wolff, MD, PhD; for the EMPIRICUS Trial Group

PICO

- P: カンジダ感染症のリスクが高く、敗血症が疑われた重症患者
- I: エンピリカルにミカファンギンを投与する
- C: プラセボを投与する
- O: 28日時点で侵襲性カンジダ症なしに生存している割合

Design

- 多施設ランダム化二重盲検比較試験
 - フランスの19のICUで行われた
 - 期間：2012年7月～2015年2月
 - アステラス製薬よりResearch Grantあり
-
- Web-based systemでランダム化を施行
 - 置換ブロック法を使用

Inclusion criteria

- 18歳以上
- 5日間以上ICUに入院している
- カンジダ症が疑われる状況である
 - ✓SIRS
 - ✓4日以上的人工呼吸器管理
 - ✓動脈ラインもしくはCVカテーテルの留置
 - ✓7日以内に4日以上 of 広域抗菌薬投与歴
 - ✓1か所以上のカンジダのコロナイゼーション（便、直腸スワブ以外）
 - ✓細菌感染の根拠なし
 - ✓侵襲性真菌症の根拠なし
 - ✓SOFAスコアが3点以上

Exclusion criteria

- ランダム化する時点でのアスペルギルス症を含める真菌感染症の診断
- 生存困難が考えられる場合
- 1週間以内のエキノキャンディン系薬剤の1日以上使用もしくははその他抗真菌薬を72時間以上使用
- エキノキャンディンや治験薬に用いられている添加物のアレルギー歴や過敏症歴
- 好中球減少症（ $500/\text{mm}^3$ 以下）
- 骨髄移植もしくは臓器移植歴
- 6か月以内の化学療法施行歴
- 免疫抑制剤の使用（PLS換算 $2\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以下は除く）

Intervention

- ミカファンギン群はミカファンギン 100mg/dayを14日間投与
- ミカファンギン、プラセボは、いずれも100mLで不透明なバツクに入り、治療者・患者には盲検化されている
- 薬剤投与前に血液培養及び各種培養を必ず採取
- 研究者がそれぞれの施設に行って、血液培養方法、培養採取方法、眼底検査、心エコーの方法について教育をした

Intervention

- 侵襲性カンジダ症が、ランダム化後に最初の培養で証明された場合や他の抗真菌薬を使用した場合は試験薬剤は中止され、各施設が日常診療で使用する抗真菌薬を投与する
- →上記により、盲検化は不完全である

End points

- Primary endpoint :
28日時点で侵襲性カンジダ症なしに生存している割合
(侵襲性カンジダ症の診断は、EORTC/MSGのproven invasive fungal infection)
- Secondary endpoint :
 - ✓フォローアップ中の新規発症の真菌感染症
 - ✓28日生存率
 - ✓90日生存率、
 - ✓VAP発生率、
 - ✓28日間でのSOFAスコアの推移
 - ✓28日間での β Dグルカン値の推移
 - ✓ミカファンギンの薬物動態および安全面

End points

- 以下についてサブグループ解析を施行
 - ✓ 内科患者 vs 術後患者
 - ✓ Low vs High SOFA スコア
 - ✓ Low vs High β Dグルカン
 - ✓ Low vs High Colonization index
 - ✓ Candidaスコアが3点以上か、未満か
 - ✓ MCFGの薬物動態

Statistical Analysis

Sample Size Calculation

- 先行研究より、以下のように報告されている
 - ✓ 導入基準を満たす患者の死亡率は30-37%
 - ✓ カンジダ菌血症の患者のうち、早期治療ができた患者の死亡率は12%、治療が遅れた場合は35%
 - ✓ 侵襲性真菌症は、抗真菌薬が投与されている患者の7.1%、プラセボ群の20.8%が診断される
 - ✓ 通常の診断法である血液培養や各種培養による、侵襲性真菌症の診断感度は60%である

Statistical Analysis

Sample Size Calculation

- これらより以下のように予測
 - ✓ ミカファンギン群の侵襲性真菌症の発症率は11.8%、カンジダ菌血症による死亡率は1.4%、真菌感染症を合併した患者の死亡率は31.4~38.4%
 - ✓ プラセボ群のカンジダ菌血症による死亡率は4.13%、割り付け後に侵襲性真菌症と診断されるのは13.7%、真菌感染症を合併した患者の死亡率は49.4~56.4%
 - ✓ 結果として、ミカファンギン投与により、真菌感染症を合併した患者の死亡率が18%改善すると予測した

Statistical Analysis

Sample Size Calculation

- 上記予測より、ミカファンギン群のprimary endpointを55%、プラセボ群のprimary endpointを37%、 α エラー0.05、power 80%として、サンプルサイズを計算
- 両群合わせて235名の患者が必要と算出した
- 研究離脱を考慮して、260名を最終的なサンプルサイズとした

Statistical Analysis

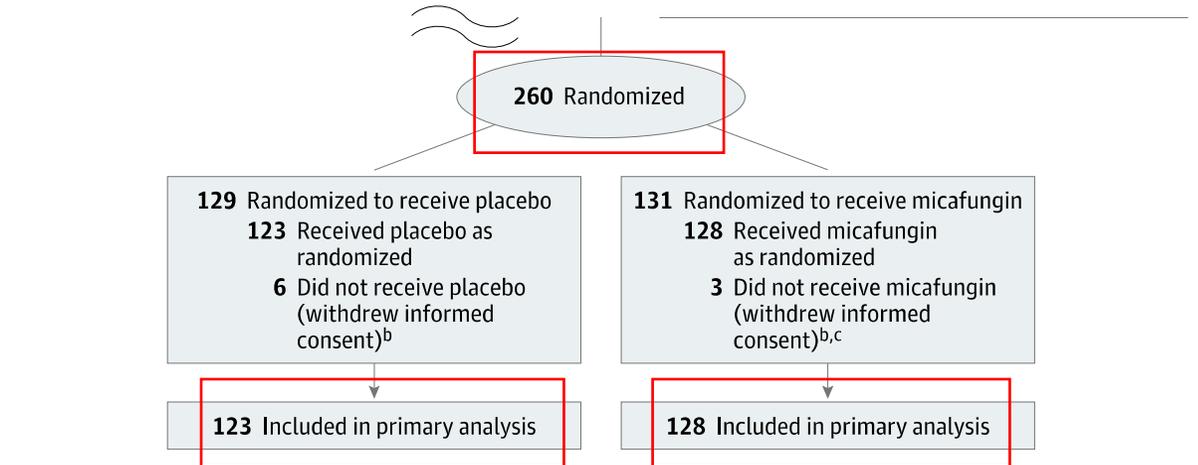
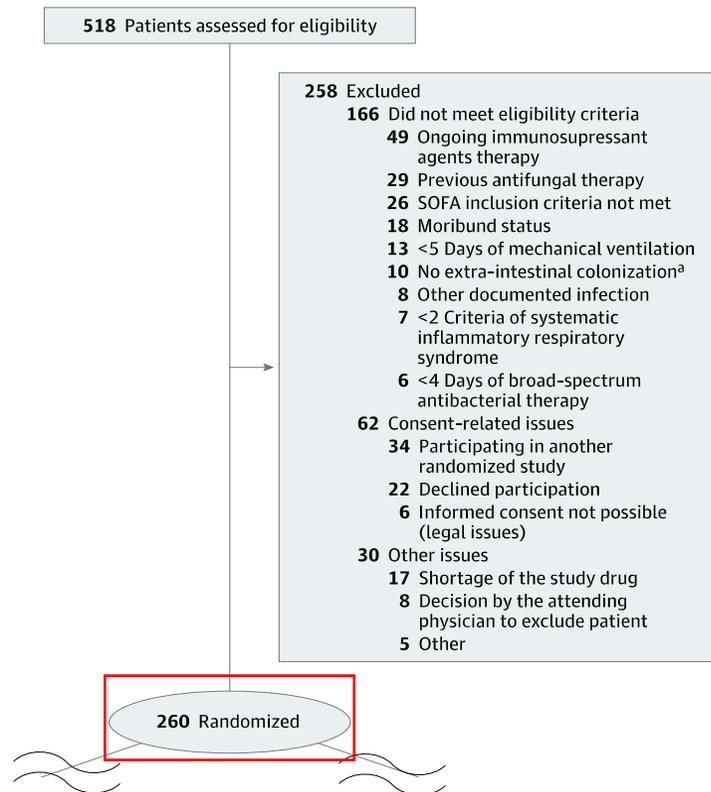
- Modified ITT解析を施行（少なくとも1 dose投与されている患者は組み込まれる）
- SAS 9.4, R softwareで解析

Result

Study patient

- 初めに260人を割り付けしたが、同意が得られず最終的には251人にmITT解析を行った（P群123名、M群128名）

Figure 1. Flow of EMPIRICUS Patients From Eligibility Assessment to Primary Analysis



Population

	No. (%) ^a		
	All Patients N = 251)	Micafungin (n = 128)	Placebo (n = 123)
Age, median (IQR), y	64 (53-74)	65 (56-74)	64 (52-74)
Men	163 (65)	81 (66)	82 (64)
Weight, median (IQR), kg	82 (70-96)	84 (72-97)	80 (68-95)
Body mass Index ^b			
Not recorded	42 (17)	24 (20)	18 (14)
≤30	121 (48)	49 (40)	72 (56)
>30	88 (35)	50 (41)	38 (30)
Chronic disease categories ^c			
Cardiac	64 (26)	30 (24)	34 (27)
Respiratory	53 (21)	20 (16)	33 (26)
Hepatic	25 (10)	11 (9)	14 (11)
Renal	22 (9)	15 (12)	7 (6)
Immunosuppression	12 (5)	4 (3)	8 (6)
Diabetes	67 (27)	42 (34)	25 (20)
Cancer	13 (5)	4 (3)	9 (7)
Receiving corticosteroids	22 (9)	11 (9)	11 (9)
SAPS II score at admission, median (IQR) ^d	48 (39-57)	49 (37-57)	48 (41-58)

重症度高い
SAPS II 50点程度
SOFA 8点程度

Population

M群
128

P群
123

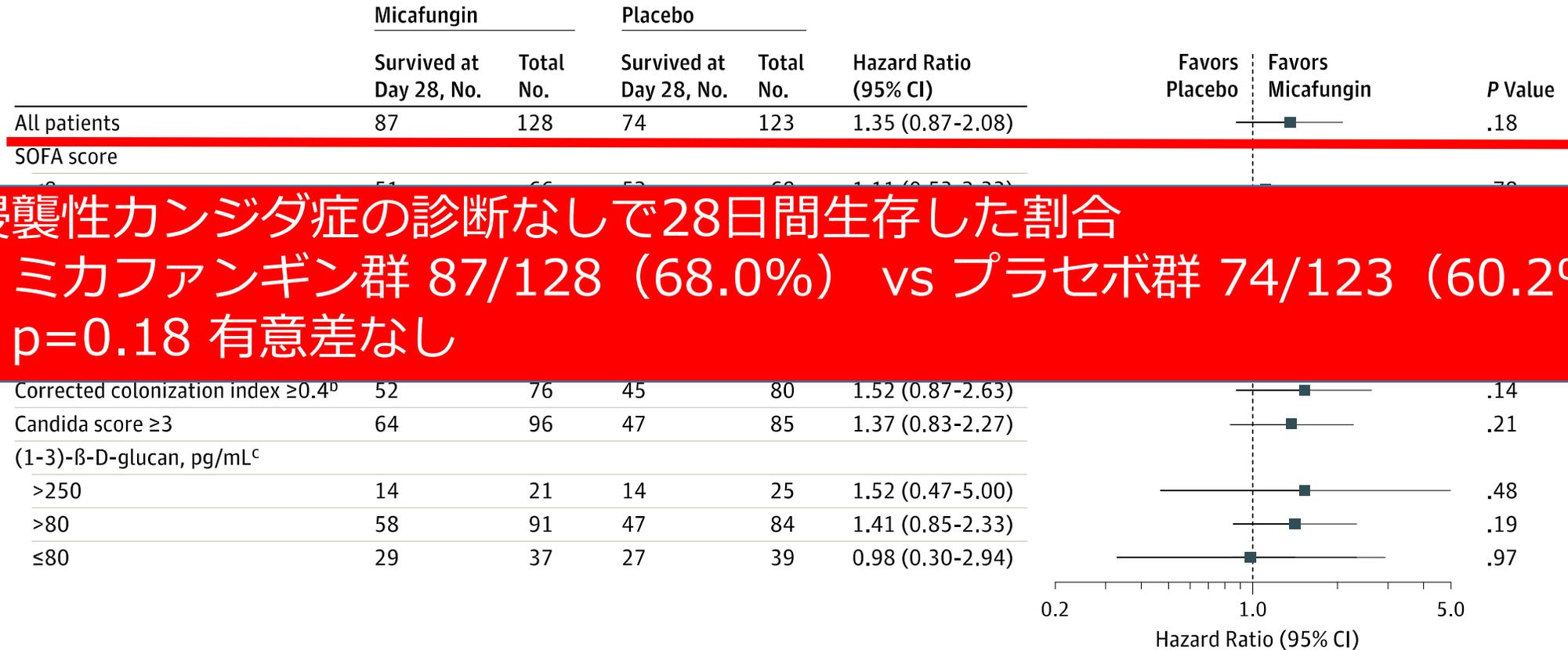
Admission category			
Medical	186 (74)	92 (75)	94 (73)
Emergency surgery	60 (24)	29 (24)	31 (24)
Scheduled surgery	5 (2)	2 (2)	3 (2)
Main surgical procedures			
Cardiac	50 (20)	25 (20)	25 (20)
Abdominal	13 (5)	5 (4)	8 (6)
Other surgery or trauma	6 (2)	2 (2)	4 (3)
Main reason for ICU admission			
Acute respiratory failure	102 (40)	48 (39)	54 (41)
Septic shock	85 (34)	37 (31)	48 (37)
Cardiogenic shock	38 (15)	21 (17)	17 (13)
Coma	25 (10)	15 (12)	10 (8)
Acute pancreatitis	14 (6)	7 (6)	7 (6)
Duration of ICU stay prior to inclusion, median (IQR), d	10 (7-16)	11 (7-17)	10 (7-15)
Variables assessed at inclusion			
SOFA score, median (IQR) ^d	8 (6-11)	8 (5-12)	8 (6-11)
Candida score, median (IQR)	3 (2-4)	3 (2.5-4)	3 (2-4)
No. of positive colonization sites, median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
Epinephrine or norepinephrine use	141 (56)	70 (57)	71 (56)
Dialysis or hemofiltration	82 (33)	42 (34)	40 (31)
Parenteral nutrition	65 (26)	30 (24)	35 (27)

Fungal colonization and biomarkers

	Placebo	Micafungin	Total
Body sites	N=123	N=128	N=251
Number of sites sampled (max 7)			
Median (IQR)	5 (4 ; 5)	5 (4 ; 5)	5 (4 ; 5)
Number of sites colonized (max 7)			
Median (IQR)	3 (2 ; 4)	3 (2 ; 4)	3 (2 ; 4)
Tracheal (n (%))	99 (80.5)	102 (79.7)	201 (80.1)
Oropharyngeal (n (%))	101 (82.1)	98 (76.6)	199 (79.3)
Rectal (n (%))	74 (60.2)	81 (63.3)	155 (61.8)
Skin (n (%))	62 (50.4)	58 (45.3)	120 (47.8)
Urine (n (%))	40 (32.5)	41 (32)	81 (32.3)
Other sites (n (%))	22 (17.9)	16 (12.5)	38 (15.1)
<i>Candida</i> score at inclusion no,%	3 (2 ; 4)	3 (2.5 ; 4)	3 (2 ; 4)
Colonization index>0.5 no,%	99 (81)	101 (79)	200(80)
Corected colonization index>0.4	80 (65)	76 (60)	156 (63)
BD-Glucan > 80 pg/ml no,(%)	84 (68)	91(71)	175 (70)
BD glucan > 250 pg/ml no,(%)	25 (20)	21 (16)	46 (18)

Primary endpoints

Figure 2. Comparison of Fungal Infection-Free Survival at Day 28 in the Modified Intent-to-Treat Population and in Predefined Subgroups



侵襲性カンジダ症の診断なしで28日間生存した割合
 ミカファンギン群 87/128 (68.0%) vs プラセボ群 74/123 (60.2%)
 p=0.18 有意差なし

All analyses are stratified by center and adjusted on parameters imbalanced between groups (ie, diabetes and body mass index).

^a Colonization index (range, 0-1) indicates the number of positive sites colonized with *Candida* divided by the number of sites sampled.

^b Corrected colonization index (range, 0-1) indicates the number of heavily

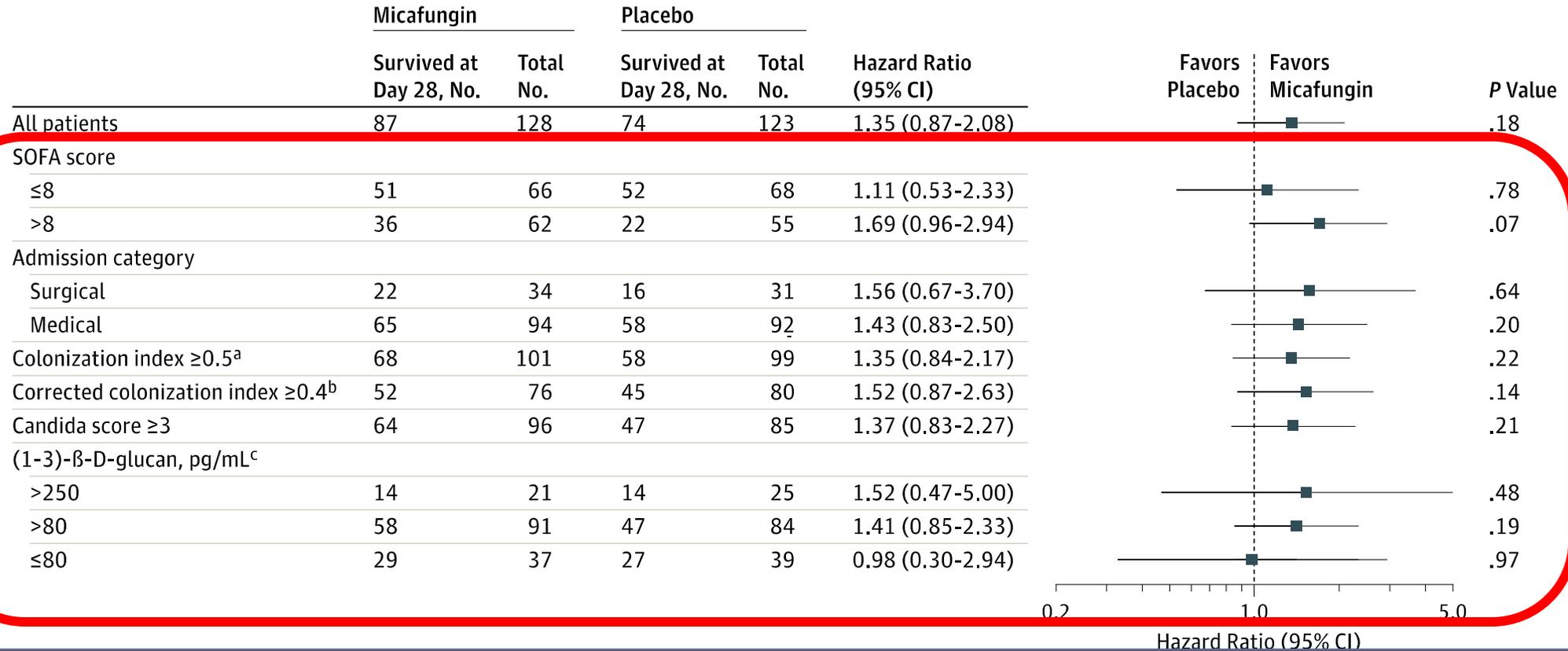
colonized sites divided by the number of sites sampled.

^c Candida score (range, 0-5) items are surgical admission (1 point), severe sepsis (2 points), multiple sites positive with *Candida* species (1 point), and parenteral nutrition (1 point).

SOFA indicates Sequential Organ Failure Assessment.

Subgroup analysis (Primary endpoints)

Figure 2. Comparison of Fungal Infection-Free Survival at Day 28 in the Modified Intent-to-Treat Population and in Predefined Subgroups



重症度 (SOFAスコア)、術後患者かどうか、Colonization index、Candidaスコア、β-Dグルカン値、でsubgroup解析したが、有意差なし

^a Colonization index (range, 0-7) indicates the number of positive sites colonized with *Candida* divided by the number of sites sampled.

^b Corrected colonization index (range, 0-1) indicates the number of heavily

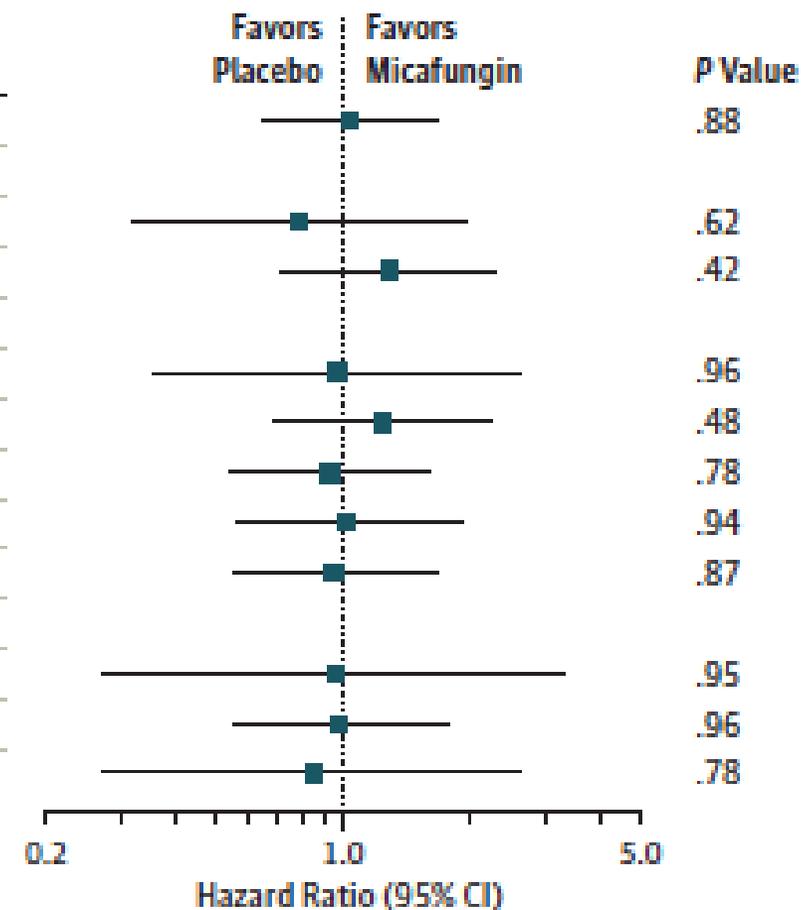
(2 points), multiple sites positive with *Candida* species (1 point), and parenteral nutrition (1 point).

SOFA indicates Sequential Organ Failure Assessment.

Secondary endpoints 28日生存率

Figure 3. Comparison of Survival at Day 28 in the Modified Intent-to-Treat Population and in Predefined Subgroups

	Micafungin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)
	Survived at Day 28, No.	Total No.	Survived at Day 28, No.	Total No.	
All patients	90	128	86	123	1.04 (0.64-1.67)
SOFA score					
≤8	53	66	58	68	0.79 (0.32-1.96)
>8	37	62	28	55	1.28 (0.71-2.27)
Admission category					
Surgical	23	34	23	31	0.97 (0.36-2.63)
Medical	67	94	63	92	1.23 (0.69-2.22)
Colonization index ≥0.5 ^a	70	101	70	99	0.93 (0.54-1.59)
Corrected colonization index ≥0.4 ^b	54	76	56	80	1.02 (0.56-1.89)
Candida score ≥3	66	96	58	85	0.95 (0.55-1.67)
(1-3)-β-D-glucan, pg/mL ^c					
>250	14	21	17	25	0.96 (0.27-3.33)
>80	61	91	58	84	0.98 (0.55-1.75)
≤80	29	37	28	39	0.85 (0.27-2.63)



全患者、sub-group解析でも有意差なし

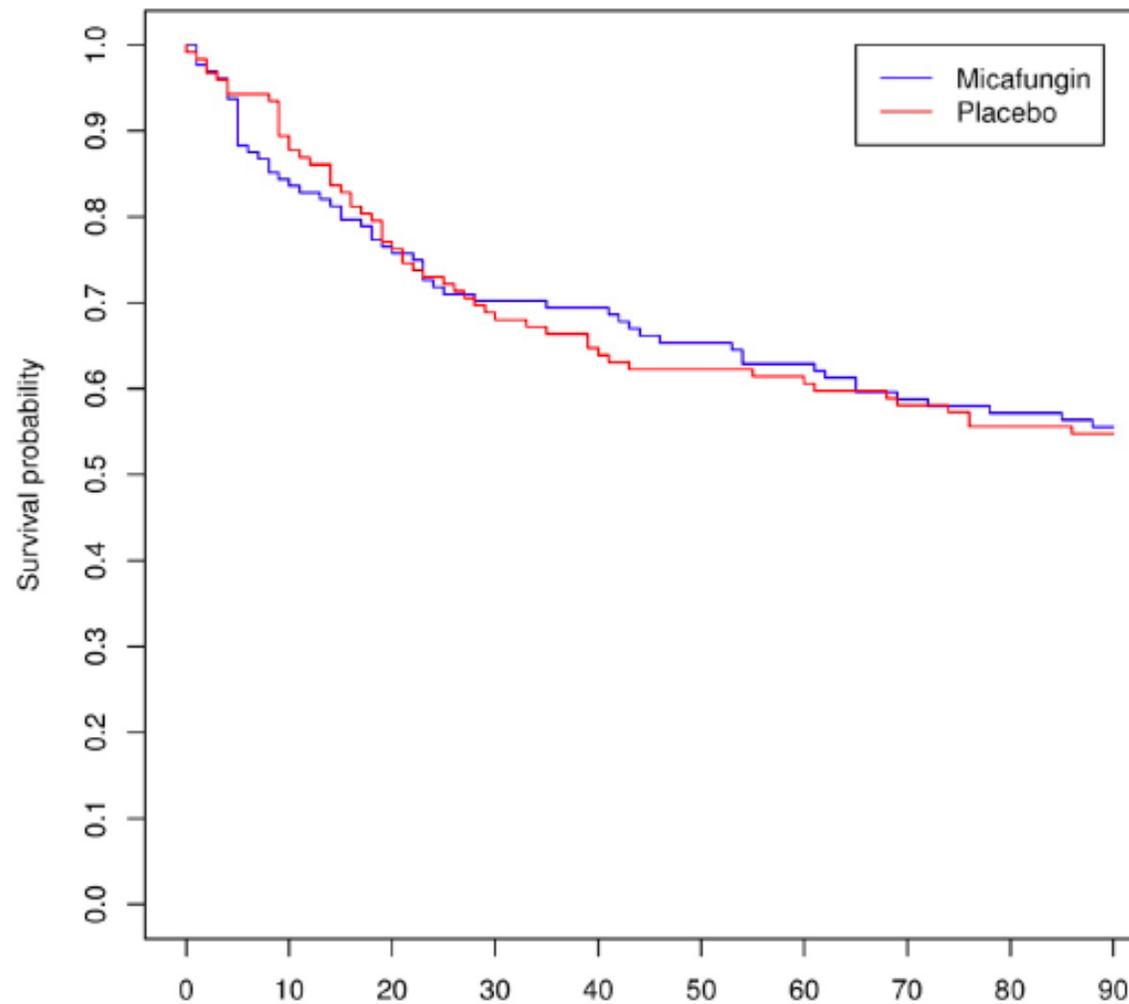
Proven Fungal Infection

	No. (%)			Absolute Difference (95% CI)
	All Patients (N = 251)	Micafungin (n = 128)	Placebo (n = 123)	
No. of Invasive fungal Infections from Inclusion to day 28^b				
≥1	27 (11)	12 (9)	15 (12)	2.82 (-5.0 to 10.8)
2	3 (1)	0	3 (2)	2.44 (-0.9 to 6.9)
Invasive fungal Infections by species at Inclusion				
<i>Candida albicans</i>	7 (50)	4 (44)	3 (60)	15.6 (-31.3 to 53.7)
<i>Candida glabrata</i>	5 (36)	4 (44)	1 (20)	24.4 (-25.1 to 57.7)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (7)	0	1 (20)	20.0 (-14.1 to 62.5)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (7)	1 (11)	0	11.0 (-36.2 to 82.4)
No. of Invasive fungal Infections at follow-up (day 28)^b				
≥1 ^c	19 (8)	4 (3)	15 (12)	9.1 (2.5 to 16.3)
2	2 (1)	0	2 (2)	1.6 (-1.5 to 5.7)
Invasive fungal Infections by species				
<i>Candida albicans</i>	13 (59)	3 (75)	10 (55)	19.4 (-29.7 to 49.4)
<i>Candida glabrata</i>	2 (9)	0	2 (9)	11.1 (-38.5 to 32.8)
<i>Candida parapsilosis</i>	3 (14)	0	3 (14)	16.7 (-33.5 to 39.2)
<i>Candida Inconspicua</i>	1 (4)	1 (25)	0	25.0 (-2.0 to 69.9)
<i>Trichosporon^d</i>	2 (9)	0	2 (11)	11.1 (-38.5 to 32.8)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (4.5)	0	1 (6)	5.6 (-43.7 to 25.8)

研究中に新たに侵襲性真菌症と診断された患者は、有意にプラセボ群で多かった

Secondary endpoints 90日生存率

Product-Limit Survival Estimates

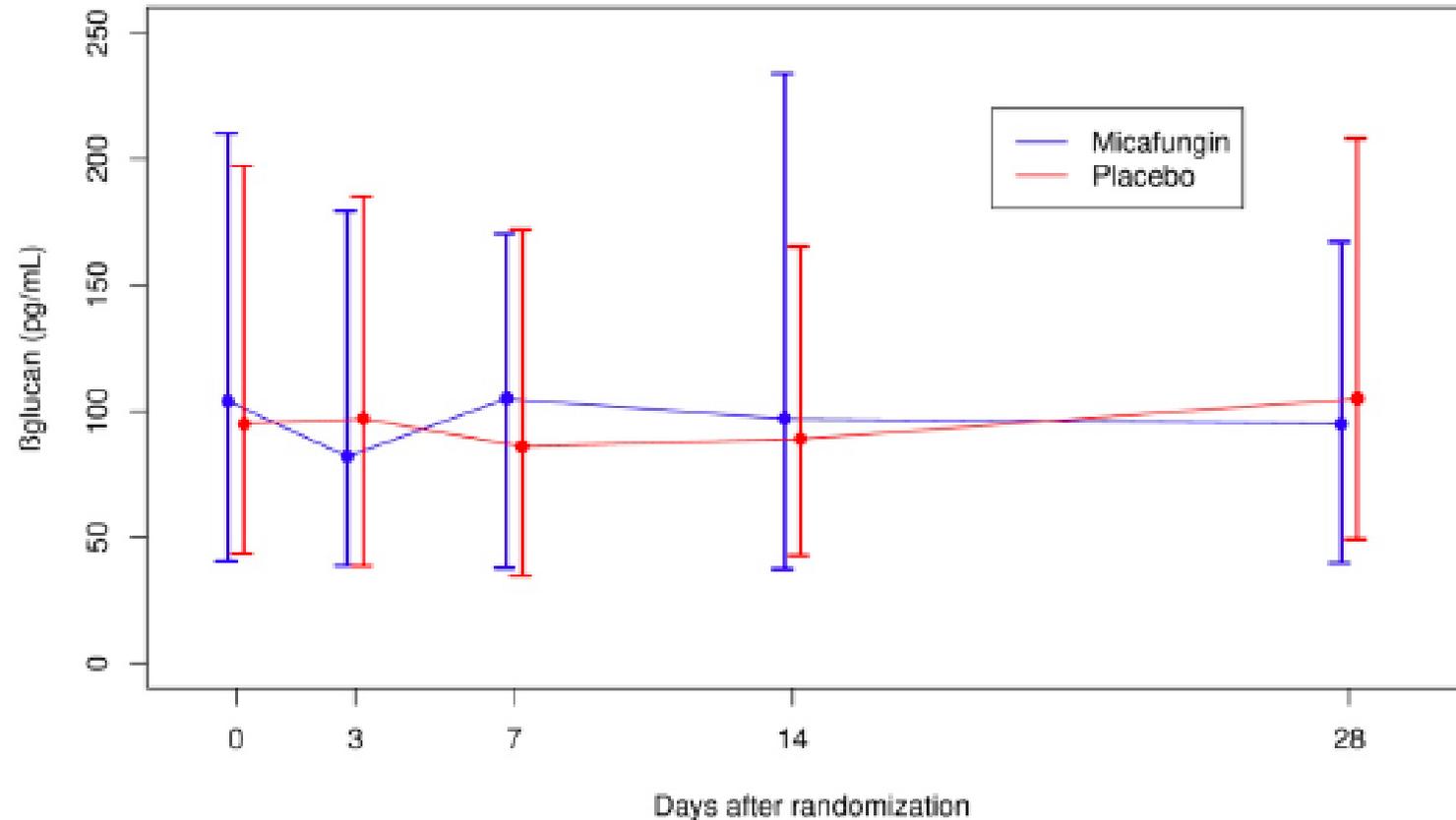


No. at risk	Days after randomization									
Micafungin	128	108	97	87	85	80	77	72	70	60
Placebo	123	109	94	83	78	75	74	70	66	53

その他のSecondary endpoints

	Total (n=251)	Placebo (n=123)	Micafungin (n=128)	p
Number of days without organ failure at day 28 - median (IQR) (Days)	8 (0;23)	6 (0;22)	14 (0;24)	0.42
SOFA score day 28* - median (IQR)	4 (2-12)	4 (2-13)	4 (1-12)	0.61
Evolution of the SOFA score between 0 and day 28 - median (IQR)**	-3 (-6;3)	-2 (-6;3)	-4 (-7;1)	0.16
Ventilatory-acquired pneumonia - no (%)	86 (34)	39 (32)	47 (37)	0.43

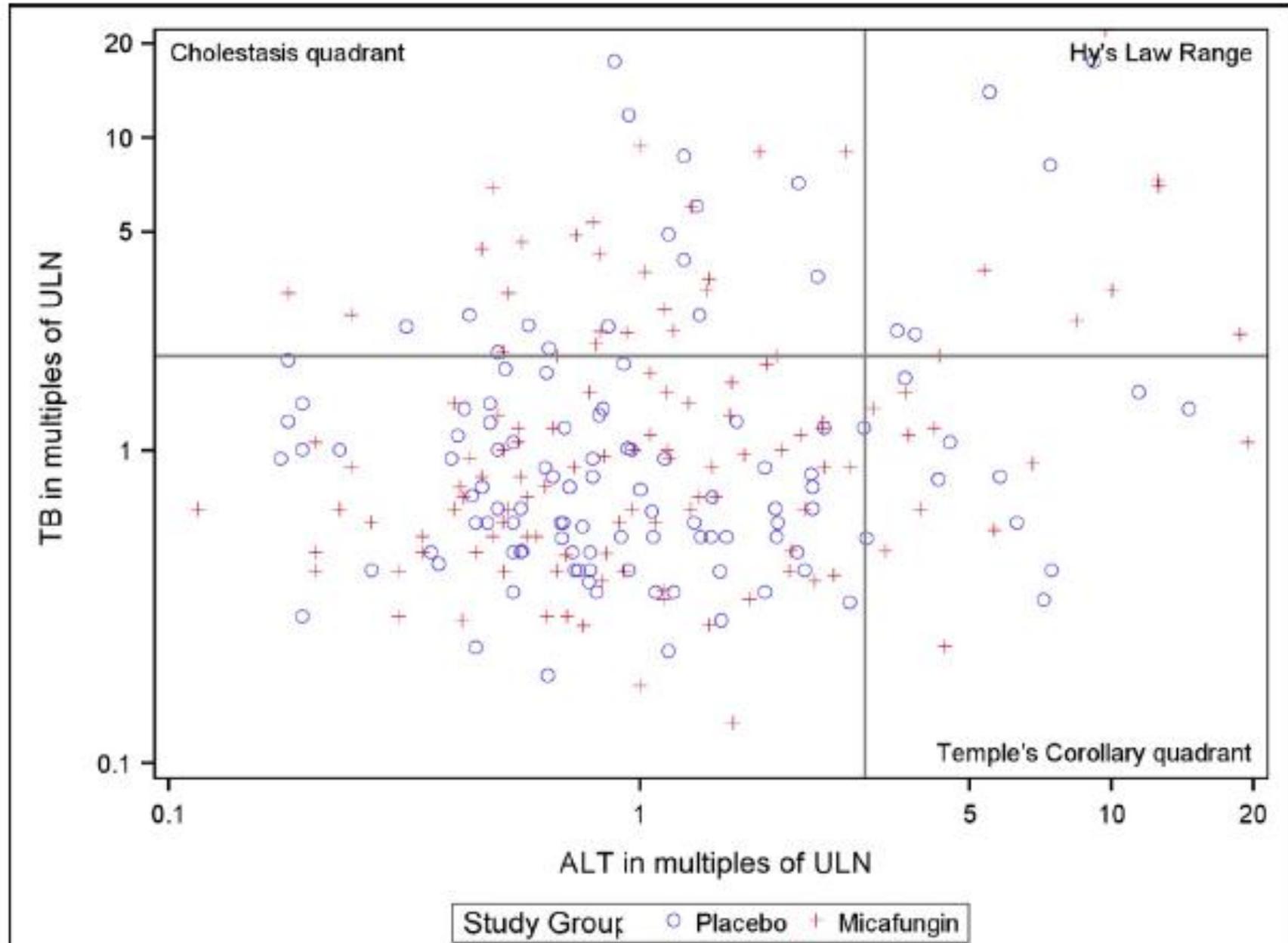
β -Dグルカンの推移



No. at risk	0	3	7	14	28
Miconazole	118	116	112	110	101
Placebo	116	115	113	108	92

(*) $p=0.97$, given by the generalized estimating equation model for comparisons between groups.

安全性



肝酵素の変動はミカファンギン群とプラセボ群で同じだった

結果のまとめ

- 本研究において、ICUの重症患者に対するミカファンギンのエンプリックな投与は生存率の改善に寄与しなかった
- ランダム化後に発症した真菌症はミカファンギン投与群で有意に少ないという結果であった
- その他のアウトカムについても改善は認めず、subgroup解析でも同様の結果であった（SOFAスコア>8点では、ミカファンギン群で有意差はないが良い傾向にあった）

Discussion

- 本研究でのprimary endpointの両群差は8%であり、パワー不足は否めないが、イベント発生率は予想していた範囲内である
 - SOFAスコアが高い群 (>8点) では、ミカファンギン群で良好な傾向があった
- より重症群に限れば、ミカファンギンの効果が出る可能性もある

Discussion

- そもそもこのような重症度の高いカンジダ感染リスクが高いとされる患者群が、敗血症を発症したとしても、カンジダ感染症である確率は低い（本研究では10%程度）
- Candida colonizationは、カンジダ感染の指標となりうるのか？
 - エンピリック治療の指標とはならない J Infect. 2010;61(5):403-409.
 - 指標とすると抗真菌薬使用が増える J Clin Microbiol. 2003;41(12):5645-5649.
 - 本研究でも、candida colonizationが多くともミカファンギン治療の恩恵は受けられず

Discussion

- β -Dグルカンは、カンジダ感染の指標となるのか？

- β -Dグルカン値は、multiple colonizationでも上昇する可能性

- カンジダ菌血症の患者と、multiple colonizationを持つ患者の、 β -Dグルカン値は有意な違いは認められなかったという報告あり
Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(9):1100-1109.

- β -Dグルカン値はミカファンギン治療に影響を受けず

- 真菌治療のガイドとはならない？ Intensive Care Med. 2015;41(11):1931-1940.

Clin Infect Dis.
2012;55(4):521-526.

Discussion

- 本研究のミカファンギンのAUCの中央値は78.6だった
- これはこれまでのICU患者の報告と類似

Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(8):4403–4409.

- AUCは健康な人と比較して50%、ICU以外の患者との比較では25%減少しているということから、重症患者ではより高用量が必要かもしれない

Limitation

- 急性壊死性膵炎の術後で、腸管リークのあるような侵襲性カンジダ症のハイリスク患者の割合が少ない
- ミカファンギンの血中濃度モニタリングをDay 1以降行っていないので、投与用量が適切であったかはわからない
- 侵襲性カンジダ症の診断についてはできるだけ均一化したがる、フォローアップ中のカンジダ症の診断は各施設の手順であり、様々であった可能性がある
- そもそも用いた定義では見逃す可能性も

Conclusions

- 好中球減少がないICU由来の敗血症と診断された、重症で、カンジダのコロナイゼーションが見られる、多臓器不全がある患者に、エンピリックにミカファンギンを投与した場合、プラセボと比較して、真菌症なしでの28日間の生存率減少は認められなかった

私見

- 半分以上がカテコラミンを使用している重症度の高い患者群ではあるが、ミカファンギンのエンピリック投与は予後の改善を得られなかった
- しかし本研究でも10%程度に培養で証明されたカンジダ感染を認めているため、ガイドラインでの記載通り、カンジダ発症リスクが高く、敗血症性ショックとなつて、明らかな細菌感染がない場合は、エンピリックにミカファンギンは投与する
- 発熱のみで敗血症を呈していない場合は、培養検出まで待ってもいいのかもしれない（カンジダのコロニー形成や β -Dグルカンでは判断が難しい）