



2020年12月21日放送

「深在性真菌感染症の診断と治療」

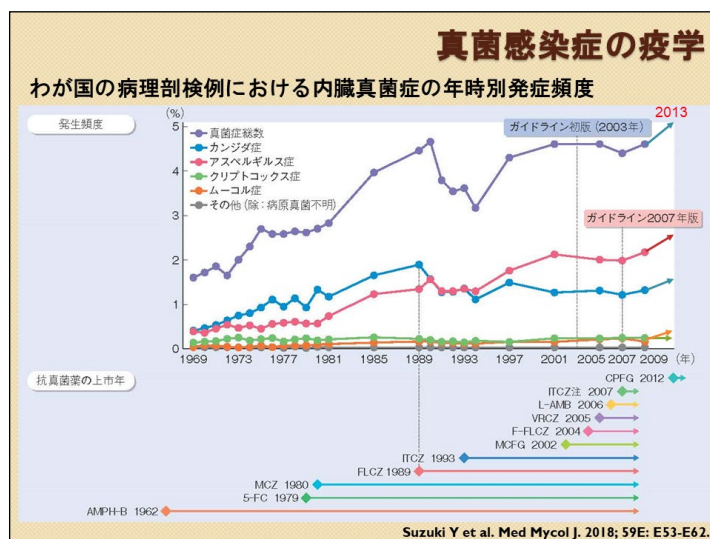
虎の門病院 臨床感染症科部長 荒岡 秀樹

はじめに

本日は「深在性真菌感染症の診断と治療」についてお話しさせていただきます。真菌感染症は理解しづらいという話をしばしば耳にします。大きく分けて3つの理由があるようです。1つ目は、真菌の名前が多くあってよくわからないというものです。確かに多くの真菌の具体的な名称があり、かつ最近その呼称が一部変更になっています。しかし、臨床現場でよく遭遇する真菌はごく限られたものがほとんどです。稀なものは後回しにして、臨床現場でよくみるものだけに絞って理解しましょう。2つ目は、抗真菌薬の使い分けがよくわからないというものです。実は抗真菌薬は抗菌薬と比べると、種類はそんなに多くありません。3つ目は病気のイメージがわからないというものです。これも多くのパターンがあることは事実ですが、稀なものは後回しにして、基本形だけ頭にいれると理解が進みます。

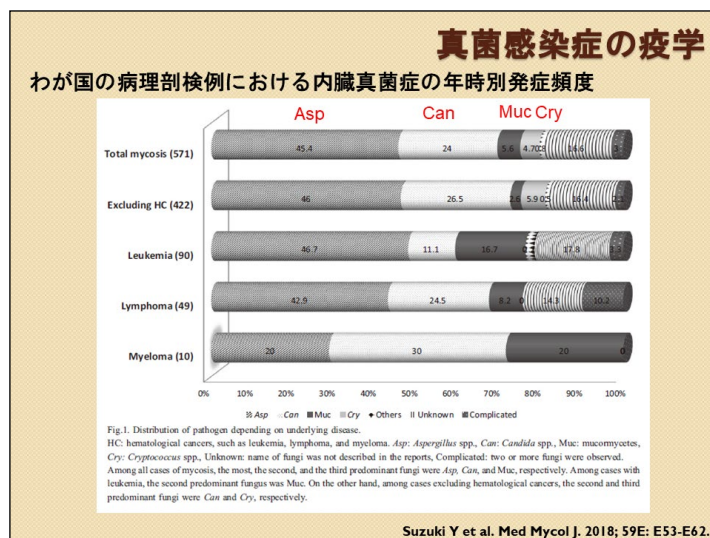
真菌感染症の疫学

本日はまず、真菌感染症の疫学の話から始めたいと思います。グラフは北里大学の久米先生らのグループがまとめられた我が国の病理剖検例における内臓真菌症の年次別発症頻度を示したものです。もともと *Candida* が最も多く、*Aspergillus* がそれに続いていましたが、フルコナゾールが発売された1989年から



Candida が減少しています。1993 年以降は *Aspergillus* が第 1 位になり、つづいて *Candida* となっています。2013 年のデータでは、剖検例全体の 5%程度に何らかの内臓真菌症を認め、*Aspergillus*、*Candida* の順で、はじめて *Mucor* が第 3 位、*Cryptococcus* が第 4 位となっています。

次の棒グラフをご覧ください。*Mucor* が第 3 位となった原因は、血液悪性腫瘍患者の疫学が大きく影響していることがお分かりになると思います。血液悪性腫瘍患者を除くと、第 3 位が *Cryptococcus*、第 4 位が *Mucor* となっています。いずれにしても、*Cryptococcus*、*Mucor* の分離頻度はそれほど多くなく、*Aspergillus* と *Candida* が多くを占めることがわかります。



では、実際の病院内における真菌感染症の疫学はどのようになっているのでしょうか。少々古いデータになりますが、イタリアの ICU18 箇所、18 か月の観察研究の結果が参考になります。延べ 5561 患者を観察し、うち 105 人が侵襲性真菌感染症を発症しています。105 人の疾患の内訳ですが、92 人が *Candida* 血症、12 人が肺 *Aspergillus* 症でした。つまり、侵襲性真菌感染症を 100 人が発症すると、90 人が *Candida*、10 人が *Aspergillus* というイメージです。そして、死亡率は *Candida* が約 40%、*Aspergillus* が約 60%でした。これは実臨床の感覚とぴったり合致します。

まとめますと、日常臨床で遭遇する侵襲性真菌感染症は *Candida*、*Aspergillus* の順で、血液悪性腫瘍患者などを中心とした高度免疫不全患者では *Aspergillus*、*Candida* の順ということになります。

真菌感染症の疫学
病院内における真菌感染症の疫学

- イタリアの ICU18 箇所、18ヶ月の観察研究
- AURORA Project
- 延べ5,561患者
- 105人が侵襲性真菌感染症
- 92人が酵母(全て*Candida*血症) > 13人が菌糸(うち12人が肺Aspergillosis)
- 死亡率は酵母40.2% < 菌糸61.5%

殆ど酵母
菌糸は死亡率↑

Infection 2013; 41: 645-53.

微生物学的分類から整理する真菌感染症

つづきまして、微生物学的分類から真菌感染症を整理してみます。

真菌を大きく、酵母 (Yeast)、菌糸 (Mold) とその他にわけて考えます。酵母の代表

例は *Candida* と *Cryptococcus* です。他には、*Trichosporon* や *Rhodotorula* などがありますが、分離頻度は高くありません。菌糸の代表例は *Aspergillus* です。他には、*Mucor*、*Fusarium*、*Scedosporium* などがあります。その他のカテゴリーには、以前は原虫に分類されていた *Pneumocystis*、*Histoplasma* や *Penicillium* といった二相性真菌が入ります。

そして、それぞれの菌種がどのような臨床像を呈するか、どの臓器に感染しやすいかを理解すると全体像をつかむことができます。酵母のうち、*Candida* は血液培養から検出する頻度が多く、稀な *Trichosporon* や *Rhodotorula* も同様です。*Cryptococcus* は肺や中枢神経が好発部位です。菌糸のうち、*Aspergillus* は肺や副鼻腔が好発部位です。*Mucor* や *Scedosporium* も同様の振る舞いを示します。なお、*Scedosporium* は「津波肺」の原因真菌としても有名です。一方、*Fusarium* は血液培養でつかまることが多く、皮膚に病変をつくる頻度も多いとされます。皮疹が診断のつかりとなる真菌症は他にも知られており、*Trichosporon* や *Candida* がその代表例です。その他のカテゴリーの *Pneumocystis* は肺が好発部位です。よって、深在性真菌症を診療する際に、血液培養や胸部 CT が検査としては重要になり、皮疹を伴っているような症例では皮膚生検も有用であることがわかります。

微生物学的分類から整理する真菌感染症

真菌感染症の理解を深めるために

□酵母 Yeast	□菌糸 Mold	□その他
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida</i> <small>血液</small> • <i>Cryptococcus</i> <small>肺・中枢神経</small> • <i>Trichosporon</i> <small>血液</small> • <i>Rhodotorula</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> <small>肺・副鼻腔</small> • <i>Mucor</i> • <i>Fusarium</i> <small>血液</small> • <i>Scedosporium</i> <small>肺</small> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pneumocystis</i> <small>肺</small> • 二相性真菌 (<i>Histoplasma</i>, <i>Penicillium</i>)

治療薬から整理する真菌感染症

次に、治療薬の側面から真菌感染症を整理してみます。

抗真菌薬は大きく、ポリエン系薬、アゾール系薬、カンディン系薬、ピリミジン誘導体に分けることができます。ポリエン系薬はアムホテリシン B とリポソーマル・アムホテリシン B が上梓されていますが、副作用などの面から現在はリポソーマル・アムホテリシン B が使われることがほとんどです。アゾール系薬はフルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾールに加え、2020 年にボサコナゾールが上梓されました。本邦未承認ではありますが、これに加え Isavuconazole のデータも報告されるようになってきました。カンディン系薬はカスポファンギンとミカファンギンが代表薬ですが、本邦未承認の Anidulafungin もあります。ピリミジン誘導体の代表薬はフルシトシンです。

それぞれの抗真菌薬は作用部位が異なります。カンディン系薬は細胞壁を阻害し、ポリエン系薬やアゾール系薬の正確な作用機序は異なりますが、ともに細胞膜を構成するエルゴステロールに働きかけます。ピリミジン誘導体は DNA 合成やタンパク質合成を直接阻害します。現時点での有用性を示すデータは一部のみですが、抗真菌薬併用療法を実施するときにはどの組み合わせが適しているかの参考材料となります。*Cryptococcus*

症に対する、ポリエン系薬とピリミジン誘導体の併用は有用性が確立している数少ない1例です。

抗真菌薬のスペクトラムや各真菌症の第一選択薬は成書で確認されることをお勧めいたしますが、大枠を理解しておくといでしょう。リボソーマル・アムホテリシンBは酵母、菌糸、二相性真菌とスペクトラムが広く、多くの真菌に活性を持ちます。逆に苦手とされる菌種を覚えておくといと思います。具体的には *Scedosporium*, *Aspergillus terreus*, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Candida lusitaniae* が代表例です。フルコナゾールは酵母に活性を有しますが、菌糸には活性を有しません。また、酵母でもフルコナゾールが効果を示さない菌種も存在します。主に *Candida albicans* と *Cryptococcus* を標的に使用されることが多いでしょう。イトラコナゾールは酵母と一部の菌糸、そして二相性真菌に活性を有するのが特徴です。ボリコナゾールは酵母と菌糸に活性を有しますが、*Mucor* に活性を有しません。ポサコナゾールは酵母に加え広く菌糸に活性を有するのが特徴です。キャンデイン系薬は酵母のなかの *Candida* と菌糸のなかの *Aspergillus* に活性を有しますが、*Cryptococcus* や *Mucor* に活性を有しません。ピリミジン誘導体は単独で用いられることはなく、酵母に対し他剤と併用で用いられることがほとんどです。

微生物学的分類から整理する真菌感染症			
それぞれの抗真菌薬の利点・欠点を理解する			
	酵母	菌糸	特記事項
リボソーマル・アムホテリシンB	○	○	苦手な菌種 <i>Scedosporium</i> , <i>Aspergillus terreus</i> <i>Trichosporon</i> , <i>Fusarium</i> <i>Candida lusitaniae</i>
フルコナゾール	○	×	
イトラコナゾール	○	△	
ボリコナゾール	○	○ <i>Mucor</i> ×	要Therapeutic Drug Monitoring
ポサコナゾール	○	○	
カスポファンギン	○	○	髄液移行×
ミカファンギン	<i>Cryptococcus</i> ×	<i>Mucor</i> ×	<i>Candida</i> と <i>Aspergillus</i> 用
フルシトシン	○	×	

本日は時間の関係上お話しできませんが、真菌感染症を考えるうえで宿主因子は重要です。一般的に真菌感染症は免疫不全患者で生じますが、一部健常人でも発症することがあります。また、例えば同じ *Aspergillus* でも宿主要因によって侵襲性肺アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、*Aspergilloma*、アレルギー性気管支肺 *Aspergillus* 症と様々な病態を取ることが知られています。そして、それぞれ治療戦略も異なってきます。

おわりに

以上、「深在性真菌感染症の診断と治療」についてお話しいたしました。米国 (IDSA)、欧州などから各種ガイドラインが発刊されていますので、各疾患の治療法などの詳細はそちらをご参照ください。また、日本からは、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」日本医真菌学会から「侵襲性カンジダ症」「アスペルギルス症」「クリプトコックス症」の診断・ガイドライン、「日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン 2019」、「日本造血細胞移植学会 真菌感染症の予防と治療」などが発刊されており、日常臨床で使いやすい指針となっています。

番組ホームページは <http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。