

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014

国立感染症研究所真菌部

部長 宮崎 義継

●深在性真菌症と「ガイドライン」の特色●

本日は、今年の2月に改訂された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」について、編集委員の一人として主な改訂の概要を紹介いたします。

ガイドラインが対象としている深在性真菌症とはどのような感染症でしょうか。

深在性真菌症は、血流感染や、播種により全身に拡がった真菌症や、もともと内臓に病変が認められる真菌症を意味しており、侵襲性真菌症とも呼ばれます。いずれも一般的に重篤な疾患といえますので、早期診断・早期治療が求められます。わが国での頻度は、日本病理学会が発刊する日本剖検輯報、これはお亡くなりになった患者さんの剖検データですが、この剖検輯報の解析結果から、死亡時に4～5%の患者さんにみられると報告されています。約20～25死亡に1例の割合です。頻度が高い順に言うと、アスペルギルス症とカンジダ症、続いてクリプトコックス症、ムーコル症などとなっています。

そのほか、症例は少ないですが、ヒストプラズマ症やコクシジオイデス症など、海外で感染して日本国内で発症し診断される真菌感染症があり、これらは輸入真菌症とも呼ばれます。

深在性真菌症の診断・治療ガイドラインは、真菌症フォーラムという真菌感染症の研究會から2003年に初版が発表されました。新世代アゾール系抗真菌薬やキャンディン系抗真菌薬が使用できるようになったことから、2007年に改訂されています。それ以降、抗真菌薬の使用法に関するエビデンスと臨床経験が蓄積されてきましたので、今年、2014年にアップデートされました。このガイドラインの特色は、一般の臨床医にとって実用的な診療指針を目指したところからです。使いやすくするために外科、内科というような診療領域ごとに編集され、診断と治療をフローチャート化しているのは、現場で使いやすくするためです。

●「ガイドライン」構成の見直し●

それでは改訂された2014年版のガイドラインについて主な変更点を説明します。

まず構成の変更が2点あります。1つは、従来の内容に加えて、診断と治療のツールとして使用できるチェックリストや診断基準が追加されました。チェックリストには、カンジダ感染症チェックリストや、そのほか慢性進行性肺アスペルギルス症、小児の原発性免疫不全症、小児の血液・腫瘍性疾患、新生児のカンジダ症の5つの診断・治療チェックリストがあります。また、「癌と造血幹細胞移植患者のための侵襲性真菌感染症診断基準」が記載されています。これらチェックリストや診断基準は、深在性真菌症の診断と治療について、従来版よりさらに簡便にベッドサイドで活用できるツールとして作成されました。これらを使用することで、共通の基準で臨床研究が推進され、新しいエビデンス創成につながることも意図されています。

構成の変更点の2つ目は、診療領域の見直しを行ったことです。従来の外科領域と救急・集中治療領域、産婦人科領域の3つはカンジダ症が主たる対象であるため、今回は1つの領域に統合し外科系・救急・集中治療領域としました。

新たに追加した疾患領域として「輸入真菌症」と「感染制御」の2つがあります。「輸入真菌症」は海外で感染するものですから、疾患名と流行地域との関係をチャートに示しています。また、感染制御領域では、患者さんのリスクファクターに対応して発症しやすい主要な真菌感染症を示しているのが特徴です。

ほかに総論では、薬剤感受性の項目を追加し、薬剤感受性試験の標準的な実施方法や、MIC、すなわち最少発育阻止濃度の解釈、抗真菌薬耐性のブレイクポイントが示されています。病理組織やCT等の画像を多く掲載したことも変更点です。

●領域別改訂のポイント●

それでは、血液疾患領域、内科領域、外科系・救急・集中治療領域の3つの領域を例にとり、改訂されたポイントを紹介します。

まず、血液疾患領域は、診断治療のフローチャートが、2007年版とは大きく異なる構成になっています。従来のガイドラインはアスペルギルス症とかカンジダ症など、疾患別に診断・治療のフローチャートが作成されていました。2014年版でもこの血液疾患領域以外には疾患別フローチャートとなっているのに対し、この血液疾患領域では、①リスクファクターの評価、②発熱性好中球減少症の際に深在性真菌症をどの様に診断するか、③予防の適応、④治療方法の4つの観点から、血液疾患における真菌症診療指針を示しています。血液疾患の特徴は重篤な免疫抑制状態になることなので、移植患者さんでは抗真菌薬の予防投与を行うことが多いのですが、カンジダ症の予防とアスペルギルス症の予防を別に考えて、アスペルギルス症の予防にはポリコナゾールを使用する点などが今回アップデートされたことの1つです。

次に、内科領域です。内科領域では、従来通り疾患毎にフローチャートを作成し診療指針を示していますが、疾患として「慢性進行性肺アスペルギルス症」という新しい疾患名を使用しています。前回まで、「慢性壊死性肺アスペルギルス症」という疾患名を用いていましたが、この「壊死性」をより臨床経過を反映する「進行性」に変更したわけです。慢

性アスペルギルス症のうち抗真菌薬による治療が必要な疾患群については、世界的に疾患の概念が変わってきていることを考慮して「慢性進行性肺アスペルギルス症」としました。

本症に対する第1選択薬として、わが国で実施された無作為化臨床試験の結果を元に、ミカファンギンをポリコナゾールと共に第1選択としていることは2014年版の改訂点です。その他、脳髄膜炎として頻度が高いクリプトコックス症では、新興感染症であるクリプトコックス・ガッティ感染症について新たに記載しました。

内科領域ではほかに、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスチス肺炎、ムーコル症、トリコスポロン症を今回新たに追記しています。なお、トリコスポロン症については、世界的にエビデンスが少ないなかで、わが国の臨床研究成果を基に指針を提言しています。

3番目に、外科系・救急・集中治療領域です。外科系・救急・集中治療領域ではカンジダ症が対象となります。本領域で示されているカンジダ症の治療法では、原因菌種が不明な時とアルビカンス、グラブラータ、クルーゼイなど、原因菌種が判明した場合に分けて、それぞれ推奨する抗真菌薬を示していることが改訂の大きな特徴の1つです。

原因菌種が不明な時の標的治療にはキャンディン系抗真菌薬の推奨度が高くなっていることや、グラブラータやクルーゼイであると判明したときにはキャンディン系を推奨し、従来第1選択であったフルコナゾールは使用しないことを推奨するなど、多くの点が改訂されています。以上のようなカンジダ症に対する抗真菌薬の菌種別使い分けの推奨は、今回のガイドライン全体での改正点となっています。

ちなみに、カンジダ症は、臨床で診断される深在性真菌症の中で最も高頻度であることは経験的にもサーベイランスの結果からも明らかです。したがって、抗真菌薬の使用量も多くなることから、ガイドラインの改訂による抗真菌薬選択の変化が、カンジダ属の薬剤感受性の経時的変化にどのように影響するか、今後、注意深く観察する必要があると思われます。

また、今回、治療薬の推奨度という観点から、エビデンスよりも、わが国固有の医療事情を重くみて、これまでの推奨を変更したものがあります。それは、2007年版まではエビデンスに基づきアムホテリシンBを推奨していた疾患について、診療実態を重視してアムホテリシンBリポソーム製剤を推奨した点です。わが国の保健制度のもとでは忍容性の観点からリポソーム製剤を推奨するのが妥当と判断したためです。

最後になりますが、深在性真菌症に関してはまだまだ十分な診断・治療のエビデンスが少ない状況です。診療の指針として、また、日本の診療の現状に応じた、より良い診断・治療法のエビデンスを構築していくために、本ガイドラインを活用いただくことを願います。