



2017年3月29日放送

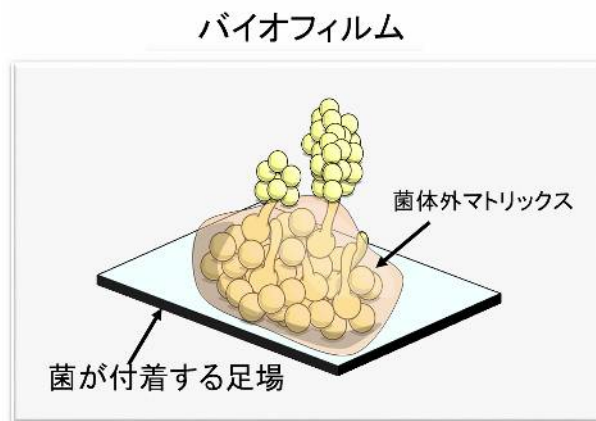
「真菌感染症とバイオフィルム」

国立感染症研究所 真菌部部長
宮崎 義継

本日は真菌感染症とバイオフィルムについて医療上重要で代表的な疾病について概説します。はじめに、バイオフィルムと真菌感染症について、それぞれ簡単に説明します。

バイオフィルム

先ずバイオフィルムについてです。バイオフィルムとは、細菌や真菌などの微生物が不特定の場所に接着し、菌体外マトリックスと共に存在しているもの、とすることができます。マトリックスは基質と訳されており、微生物自身が産生する、あるいは環境に存在する多糖類や蛋白質などの物質であり、微生物の細胞と細胞の間にある物質一般のことで、特に組成や成分は問いません。このバイオフィルムは生活環境のなかでも普通に存在していると考えられており、洗い場の隅のヌメリなども1例です。“フィルム”という言葉からは“表面を覆うもの”、と理解されがちですが実は、微生物とその他のものが混じり合ったもの全体であり、表面を覆う膜の意味ではないのです。



資料:大阪市大細菌学 金子幸弘教授

このバイオフィルムがヒトの体内で形成されると、治療が難しい厄介な感染症の原因となります。バイオフィルムが関与している感染症をバイオフィルム感染症とも呼びます。

バイオフィーム感染症の問題点

なぜバイオフィーム感染症が厄介なのでしょう？主な三つの理由を説明します。

第一点は、通常の浮遊状態の菌に対しては有効な薬が、バイオフィーム中の菌に対しては効きにくいことがあります。これはバイオフィーム中の微生物は自由に浮遊している微生物とは違って、増殖や代謝などの活動性が低くなっていることや、薬剤によってはバイオフィームの深部まで浸透しないものがあるためと考えられています。

第二点は、バイオフィームが体内で自然に分解されることは無いため、一旦、バイオフィームが形成されると、感染症を治すためにはバイオフィームを除去する必要があります。バイオフィームは、体内に留置、あるいは装着されている医療器具に形成されることが多いため、カテーテルなどを入れ替える事になります。

第三点目は、バイオフィーム自体が感染源となって病原体の播種がおこる場合がある点です。

このように、バイオフィームが関与する感染症は、真菌に限らず臨床的に取り扱いが難しくなります。

バイオフィーム感染症の問題点

1. 薬剤が効きにくいことがある
 - 薬剤が浸透しにくい
 - 薬剤感受性が変化する
2. バイオフィームが形成されると除去する必要がある
 - 抗菌薬の治療には限界がある。
3. バイオフィームから菌が播種し感染が増悪する

真菌感染症

つぎに真菌感染症全般についてですが、真菌感染症は、真菌が表皮に局限している、白癬を代表とする表在性真菌症と、真菌が体の奥深くまで侵入している深在性真菌症に大別できます。深在性真菌症とは、もともと内臓に病変が認められる真菌症や、血流感染、また播種により全身に拡がった真菌症、などを意味しており、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。

経験的に最も頻度の高い侵襲性真菌症はカンジダ症であり、わが国でも毎年約 1 万人程度のカンジダ血症が発症していると推計されます。また、病院でお亡くなりになった患者さんの剖検データが日本病理学会から日本剖検輯報として公表されており、約 20～25 死亡に一例の割合で深在性真菌症がみられると報告されています。このうち頻度の高いものが、カンジダ症とアスペルギルス症です。

真菌感染症

- 表在性真菌症
 - 真菌が上皮に留まっている
 - 白癬が代表的
- 深在性真菌症
 - 真菌が真皮より深層に侵襲している
 - 血流感染、播種性感染など重篤な場合も多い
 - わが国ではカンジダ症とアスペルギルス症の頻度が高い

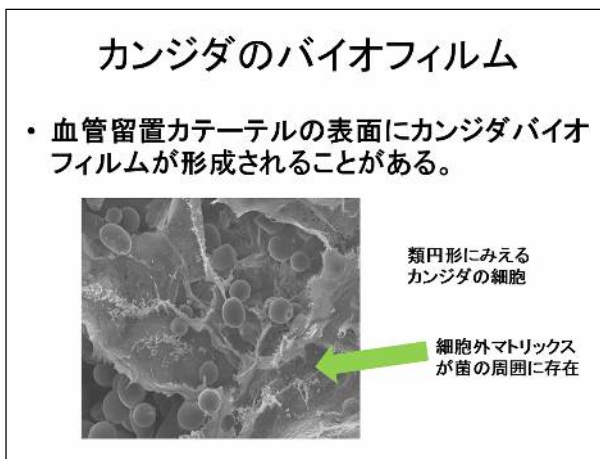
これらカンジダ症とアスペルギルス症は、ともに、バイオフィルムが関係する病型がある真菌症ですので、本日はこの二つについて述べます。

カンジダ症

まずカンジダ症ですが、カンジダ症のうちバイオフィルムが関与することが多いカンジダ血症を例に説明します。カンジダ血症は、カンジダが主に腸管から体内に侵入し、血流を介して全身に播種する病気です。

このとき、患者さんの血管にカテーテルが留置されていると、異物であるカテーテルを足場としてカンジダがバイオフィルムを形成します。

実験的に、カンジダをシリコン系ポリマーのディスク上で培養するとわずか数時間でバイオフィルム形成が確認できます。バイオフィルムの電子顕微鏡像をみると、マトリックスの中に散在するカンジダの細胞を観察することができます（写真）、ヒトの体内でも同じ現象が起きていると予測されます。



更に、このカンジダのバイオフィルム中のカンジダから、分裂した酵母細胞が血液の中に出て、カンジダを血流に供給し続けることとなります。血管留置カテーテル以外にも、各種の人工血管、人工関節など、外科的に体内に植え込んだ医療器具でもバイオフィルムが形成されます。以上が、バイオフィルムが関連するカンジダ血症の病態です。ほかに、尿道カテーテルが関与する尿路カンジダ症も知られていますが今回割愛します。

カンジダ血症の治療

続いてカンジダ血症の治療です。カンジダ血症と診断した患者さんの血管にカテーテルが留置されている場合は、原則として先ずカテーテルを抜去することが推奨されます。とは言っても、極めて重篤な患者さんではカテーテルが抜去できない事例があります。

その場合はカンジダの供給源たるバイオフィルムが体内に存在する可能性を考慮した、抗真菌化学療法を実施する必要があります。人工血管や人工関節などにカンジダの感染巣がある場合にも抗真菌薬で治療しますが、感染症が制御できない場合には人工物の除去や、入れ替えのための再手術が必要と

カンジダ血症の治療

- 感染源と想定される体内に留置しているカテーテル等の人工物を抜去・除去
- 抗真菌薬による化学療法
 - 感染源を除去できず、抗真菌薬のみで治療する場合、治癒は困難、治療期間の長期化

なる場合もあります。

カンジダ血症に対して使用する抗真菌薬は、菌種や好中球減少症の有無、感染部位や重篤度などによって、推奨される薬剤が異なりますが、カテーテル抜去が不可能な症例ではバイオフィルム中のカンジダに効果が期待できるキャンディン系とポリエン系が推奨されています。ただし、大規模な臨床試験は実施されておらず、基礎研究の結果を参考にした専門家の意見でありエビデンスレベルは高くありません。

アスペルギルス症

つづいてアスペルギルス症です。アスペルギルスのバイオフィルム感染症として、慢性肺アスペルギルス症の一つであるアスペルギローマがあります。

アスペルギローマは、肺内の空洞に形成される菌球（あるいはファンガスボール）として知られていますが、肺の中に、どの様に形成されるのでしょうか？

われわれの肺組織では正常な免疫機構が働いているかぎり、たとえ肺胞にアスペルギルスの孢子が到達しても、マクロファージや好中球等によって殺菌処理されアスペルギルス症が発症することは原則としてありません。ところが、免疫機構がうまく働かない場所があればアスペルギルスが肺内に居続けることができます。結核などの慢性炎症、あるいは喫煙によって破壊された肺の空洞の中は、まさに免疫機構が働かない場所と言えますので、肺の空洞ではアスペルギルスがバイオフィルムを形成すると考えることができます。アスペルギローマは空洞の壁（へき）に沿って形成され徐々に厚くなり、その一部が壁から空洞内に剥がれ落ち、それが核となりさらに大きく球状になります。

ではアスペルギローマの症状はどのようなものでしょう？アスペルギローマがあると肺の慢性炎症が続くため咳嗽や血痰がみられます。特徴的な症状としては大量咯血があり、咯血死する場合があります。このアスペルギローマの確実な治療法は外科的に摘除する事です。先のカンジダ血症でカテーテルを抜去する必要があったことと、相通ずる対処法だと考えることができます。しかし、摘除するのがカテーテルでは無く肺そのものなので、患者さんの肺機能等の制約から、必ずしも肺切除が適当でない患者さんも多くいらっしゃいます。その場合は、増悪したときに抗真菌薬で治療することになります。

アスペルギローマの患者さんの中には、何年にもわたって肺炎様の症状を繰り返す、慢性進行性肺アスペルギルス症の経過をとる場合があります。慢性進行性肺アスペルギルス症では、肺炎様の炎症を繰り返しながら、徐々に肺の線維化が進行して呼吸不全に

アスペルギローマ

- **アスペルギローマ 肺空洞と菌球(菌塊)からなる病変**



菌球 fungus ball

菌球は、肺空洞内に形成されたバイオフィルムの一種といえる。菌球内部はアスペルギルス菌体(菌糸)とその周囲の多糖類、蛋白質などから形成されており、菌球は体位によって空洞内を移動する。

- **症状** 咳嗽・血痰・咯血
- **治療** 確実な治療法は外科的な肺切除のみ

至ることがあります。

増悪したときの抗真菌薬については、わが国発のエビデンスとしてキャンデイン系抗真菌薬ミカファンギンと、アゾール系抗真菌薬ボリコナゾールの有効性が確認されており、ガイドラインで推奨されています。しかし、増悪緩解を繰り返すということは、1回の治療でアスペルギル症を完全には治療できないことを示しており、今後の治療法の開発が望まれます。

慢性進行性肺アスペルギルス症

- 増悪緩解を繰り返し肺の破壊が進行し呼吸不全に至る慢性アスペルギルス感染症
- 急性増悪時の治療
 - 抗真菌化学療法
- 現在の抗真菌化学療法による根本的な治癒は困難であり、研究開発が急務となっている真菌感染症のひとつ

以上、カンジダ血症と慢性肺アスペルギルル症のバイオフィルム感染症としての側面についてお話ししましたが、真菌のバイオフィルムを効果的に治療する薬剤は無いため、これからの研究開発が期待されています。