



2017年6月7日放送

「深在性真菌症感染症の診断と治療」

大阪市立大学大学院 臨床感染制御学教授
掛屋 弘

本日は、深在性真菌症の診断と治療のポイントを概説します。

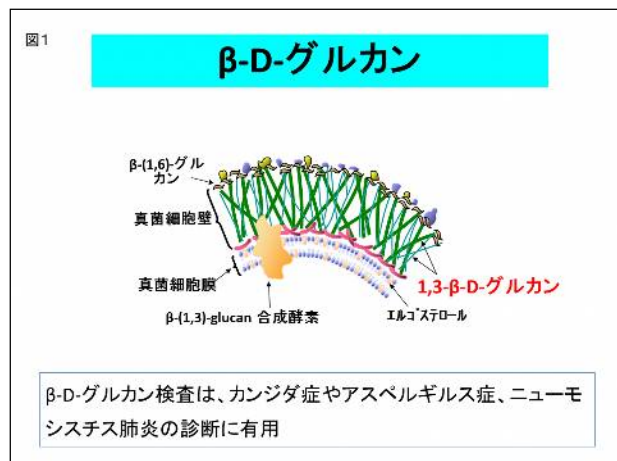
カンジダ症

深在性真菌症の中で最も頻度が高いのが、カンジダ症です。カンジダ症には、カンジダ属が血液から検出される「カンジダ血症」や血流を介して内臓に播種した「播種性カンジダ症」が挙げられます。カンジダ血症の主な原因は、血管内留置カテーテルです。腸管粘膜から血管に侵入する経路もあります。

カンジダ属には、*Candida albicans*、*C. glabrata*、*C. parasillosis*などが挙げられます。カンジダ症の診断には、真菌の分離が重要なのですが、カンジダ属はヒトの皮膚や口腔内、消化管の常在菌ですので、皮膚由来の検体や喀痰、便などの検体からカンジダ属が検出されるだけでは、感染症を発症していると判断することはできません。一方、血液や髄液などの無菌材料から真菌が分離される場合は、カンジダ属が原因真菌と診断することができます。

肝臓や脾臓に発症する内臓カンジダ症の場合は、肝生検等の局所組織に病理組織学的にカンジダを証明することで診断されますが、一般にそのような患者は全身状態が不良で、生検などの積極的な検査ができないことが多いです。

血液培養の検出率は高くありません。そのため、カンジダ症の補助診断



に、真菌の菌体成分を検出する血清診断法が利用されます。血清βグルカン検査は、真菌の細胞壁の構成成分である1,3-β-D-グルカンを検出する検査です(図1)。カンジダ属やアスペルギルス属、ニューモシスチスの細胞壁にはβグルカンが豊富に含まれており、血液検査でそれらの真菌症をスクリーニングすることができます。一方で、血清βグルカン検査には様々な偽陽性要因(表1)があることが知られています。βグルカンの数値が高い場合は、本当に深在性真菌症を発症する要因があるのかを検討して、総合的に診断する必要があります。

表1 β-D-グルカンの偽陽性要因	
• セルロース素材の透析膜を用いた血液透析	
• 血液製剤(アルブミン製剤、グロブリン製剤など)の使用	
• 環境中のβグルカン製剤による汚染	
• β-D-グルカン製剤の使用	
• <i>Alcaligence faecalis</i> による敗血症	
• 測定中の振動(ワコー法)	
• 非特異的(溶血検体、高グロブリン血症など)の出現	

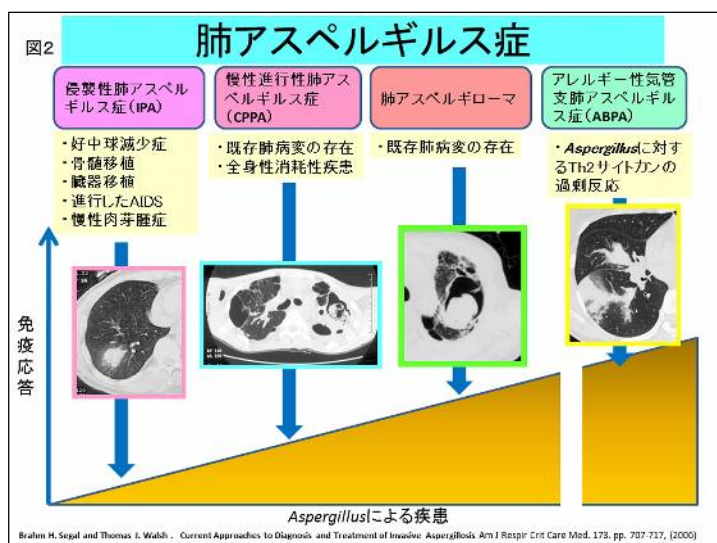
深在性真菌症のガイドライン作成委員会編「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」

その他に、カンジダのマンナンを検出する血清カンジダ抗原検査もありますが、検査の感度が限られるため、その評価には気をつけなければなりません。また、カンジダ属が血液から検出されたときには、眼科的な精査を行い、眼病変の合併の有無をチェックする必要があります。

カンジダ症の治療は、重症ではない場合は、アゾール系のフルコナゾールの使用を検討します。中等症～重症では、キャンディン系のカスポファンギンやミカファンギン、ポリエン系のアムホテリシンBリポソーム製剤を使用しますが、カンジダの属菌種や、肝機能、腎機能障害の合併の有無などの情報が、抗真菌薬の選択や投与量の決定に関わります。一方、カンジダ眼内炎を合併している場合には、硝子体への移行が良いフルコナゾールか、アムホテリシンBリポソーム製剤を積極的に選択します。

アスペルギルス症

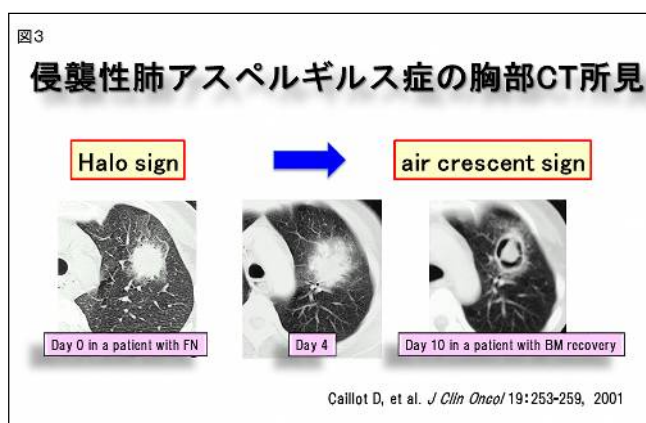
アスペルギルス症は、糸状菌である *Aspergillus* 属の胞子を吸入することで主に肺や副鼻腔に発症する深在性真菌症です。ヒトに病原性を有するアスペルギルス属には、*A. fumigatus*、*A. niger*、*A. terreus* などが挙げられます。近年、遺伝子研究の進展により、従来の分類されていた菌種の中に「隠蔽種」と呼ばれ



異なる菌種があることが知られています。隠蔽種には、薬剤感受性が異なり、強い病原性を有する菌種があることが話題になっています。

アスペルギルス症は、主に4つの病型、侵襲性肺アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症に分けられます。どの病型を呈するかは、宿主の免疫応答が関与します(図2)。侵襲性肺アスペルギルス症は、一般には長期の好中球減少症や骨髄移植、臓器移植等で免疫抑制薬やステロイド使用による高度に免疫力が低下した状態のヒトに発症します。

画像診断の特徴として、胸部CTでは、Halo sign や air crescent sign という特徴的な所見が知られています(図3)。Halo とは、月や太陽周囲の光の輪という意味で、結節影の中心が濃くて、その周囲が淡い所見が診られますが、Halo sign は、一般的に好中球が高度に減少しているときにみられます。好中球が回復した後は、周囲が切り取られ、中心に Lung ball がみられる air crescent sign を呈します。Crescent とは三日月のことです。侵襲性肺アスペルギルス症の特徴的な2つのサインをご紹介しましたが、その他の画像所見を呈することがあることも知られています。



肺アスペルギローマは、肺結核や COPD 等の既存の肺疾患を有するヒトの、肺の空洞の中に、真菌の塊 Fungus ball を形成する病態です。一般には少なくとも3ヶ月ほどの経過観察でも、画像検査で変化がみられず、症状も比較的安定しています。

一方で、慢性進行性肺アスペルギルス症は、同様な肺の基礎疾患を有するヒトに発症しますが、1ヶ月以上続く咳嗽や喀痰、血痰、発熱、体重減少等の慢性の症状があり、画像所見も新たな空洞性陰影が出現したり、空洞性陰影の拡大、胸膜肥厚の進行、空洞壁の肥厚などの、陰影の変化がみられ、徐々に病状が進行します。

今、ご紹介した3つの病型は、アスペルギルス属による感染症です。一方、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症は、アスペルギルス属に対するアレルギーが病態です。すなわちアスペルギルス属に対する過剰な免疫応答が関与します。喘息発作や咳嗽、発熱、粘液栓とよばれる気管の中に詰まっていた粘液の塊(粘液栓)を咳とともに排出するなどの症状があります。胸部CTでは、中枢性の気管支拡張や粘液栓が特徴的な所見です。

肺アスペルギルス症の確定診断には、喀痰や気管支鏡を用いた肺局所から得られた検体よりアスペルギルス属を検出するか、病理組織検査で特徴的な真菌を証明することでなされます。一方で、基礎疾患の状態が不良で、気管支鏡検査などの積極的な検査ができ

ないこともあります。実際の臨床の現場では、患者の免疫状態や画像所見、血清診断の結果を総合して、臨床診断例として治療を行うこともあります。

アスペルギルスの血清診断には、アスペルギルスの細胞壁の多糖体を検出するガラクトマンナン抗原検査と前述したβグルカン検査があります。ガラクトマンナン抗原検査にも幾つかの偽陽性の要因が知られていますので、注意が必要です。

アスペルギルス沈降抗体検査は、主に慢性の経過を呈する肺アスペルギローマや慢性進行性肺アスペルギルス症の診断に有用な検査です。残念ながら、2017年現在、アスペルギルス沈降抗体検査は保険収載されておらず、保険診療にて実施することができない状況にあります。

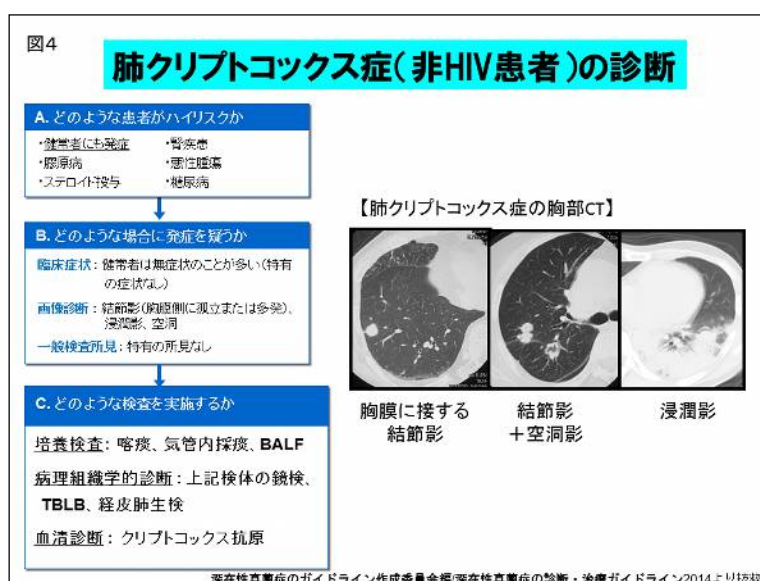
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の治療には、ステロイドを用いますが、それ以外の肺アスペルギルス症には、抗真菌薬を使用します。アゾール系のボリコナゾールが第一選択薬として推奨されています。その他、ポリエン系のアムホテリシンBリポソーム製剤がその代替治療薬、キャンディン系のカスポファンギンやミカファンギン、アゾール系のイトラコナゾールは、第2選択薬と位置づけられます。

クリプトコックス症

クリプトコックス症は、酵母様真菌であるクリプトコックス属による真菌症で、主に肺と脳に、肺クリプトコックス症やクリプトコックス脳髄膜炎をおこします。主にはAIDSや血液疾患、糖尿病や膠原病、腎疾患等の細胞性免疫不全を有するヒトやステロイドや免疫抑制薬投与に関連して発症する真菌症です。一方で、明らかな基礎疾患を有さない健常人にも発症することが、他の真菌症と異なる点です。健康診断の胸部X線検査で偶然発見されることがあります。

クリプトコックス症の主な原因真菌は、*Cryptococcus neoformans* です。その他、2000年前後より北米で話題となった *Cryptococcus gattii* の感染例と考えられる症例が、我が国でも報告されています。*Cryptococcus gattii* は、*Cryptococcus neoformans* よりさらに病原性が強く、今後の動向が注目されます。

クリプトコックス症の確定診断も、他の真菌症と同様に、真菌の培養検査や病理組織学的検査にて行われます(図4)。また、血清や髄液のクリプトコ



ックス抗原検査は、感度・特異度とも良好な検査で、クリプトコックス症のスクリーニング検査として信頼性の高い検査です。

肺クリプトコックス症の治療には、アゾール系のフルコナゾールやイトラコナゾール、ボリコナゾール、ポリエン系のアムホテリシンBリポソーム製剤で治療を行います。一方、クリプトコックス脳髄膜炎には、アムホテリシンBリポソーム製剤にフッ化ピリミジン系のフルシトシンを併用して治療を行います。

本日は、3つの代表的な深在性真菌症である、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と治療について概説しました。