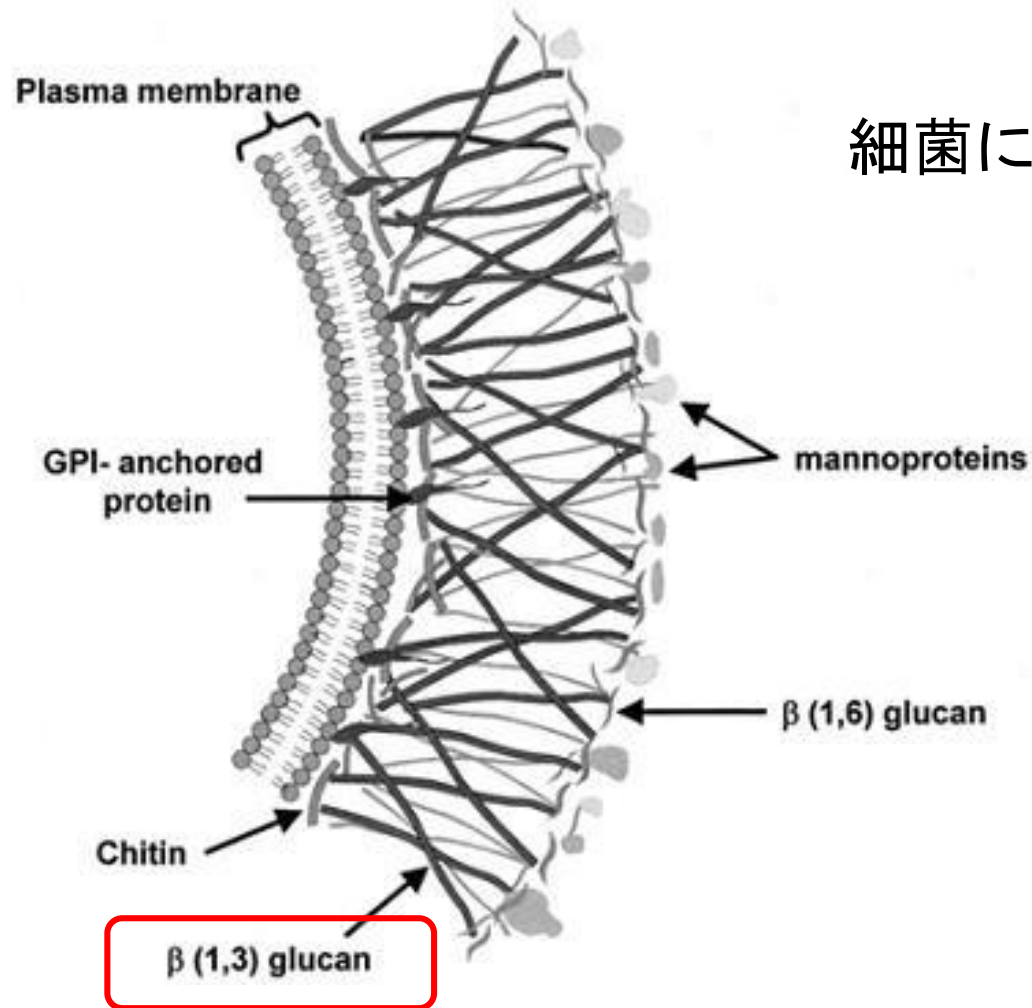


真菌感染症

2015年11月30日
原三信病院 血液内科
青木 孝友

真菌の細胞壁



発熱時に測定する β Dグルカンです。

真菌感染症のカテゴリー

真菌感染症

深在性真菌感染症（内臓真菌症）

日和見感染症がほとんど

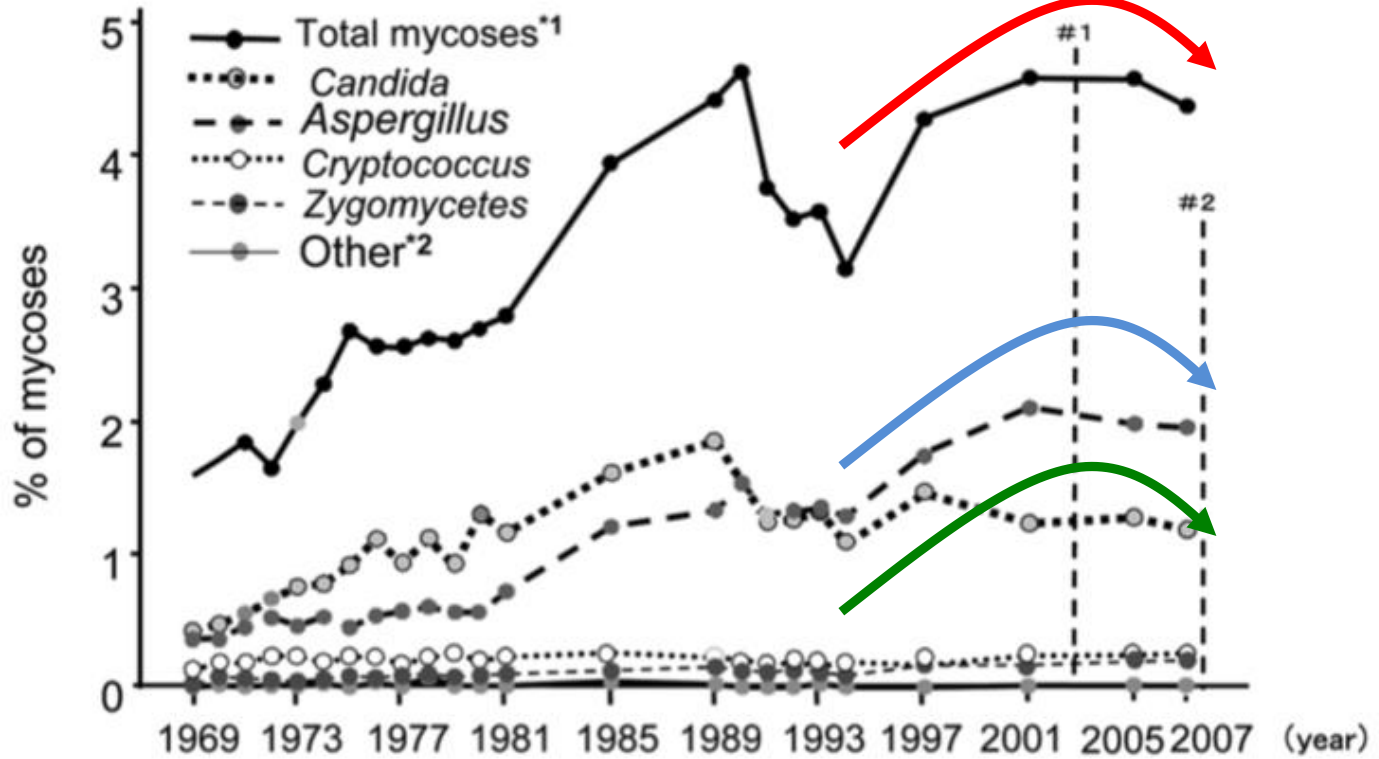
深部皮膚真菌感染症（深在性皮膚真菌症）

表在性真菌感染症（浅在性真菌症）

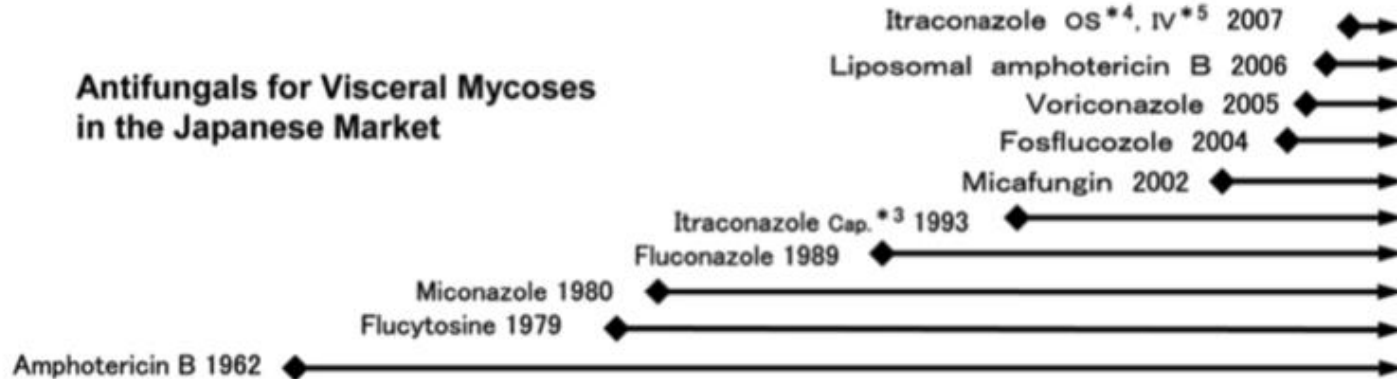
主な日和見感染型深在性真菌症

疾患名(原因菌別)	代表的な病型	病原菌種
カンジダ症	<ul style="list-style-type: none">・消化管カンジダ症・肺カンジダ症・尿路カンジダ症・カンジダ髄膜炎・肝脾カンジダ症・カンジダ心内膜炎・播種性カンジダ症・カンジダ眼内炎	Candida albicans C. tropicalis C.parapsilosis C. glabrata etc...
アスペルギルス症	<ul style="list-style-type: none">・肺アスペルギローマ・侵襲性肺アスペルギルス症・慢性壊死性肺アスペルギルス症・アレルギー性気管支肺アスペルギルス症・播種性アスペルギルス症	Aspergillus fumigatus A. flavus etc...
クリプトコッカス症	<ul style="list-style-type: none">・肺クリプトコッカス症・クリプトコッカス髄膜炎	Cryptococcus neoforemans
接合菌症(ムコール症)	<ul style="list-style-type: none">・鼻脳型接合菌症・肺接合菌症	Rhizopus spp Mucor spp etc...
トリコスポロン症	<ul style="list-style-type: none">・播種性トリコスポロン症・夏型過敏性肺臓炎	Trichosporon asahii etc...
ニューモシスチス感染症	<ul style="list-style-type: none">・ニューモシスチス肺炎(カリニ肺炎)	Pneumocystis jirovecii

深在性真菌症の疫学



Antifungals for Visceral Mycoses in the Japanese Market



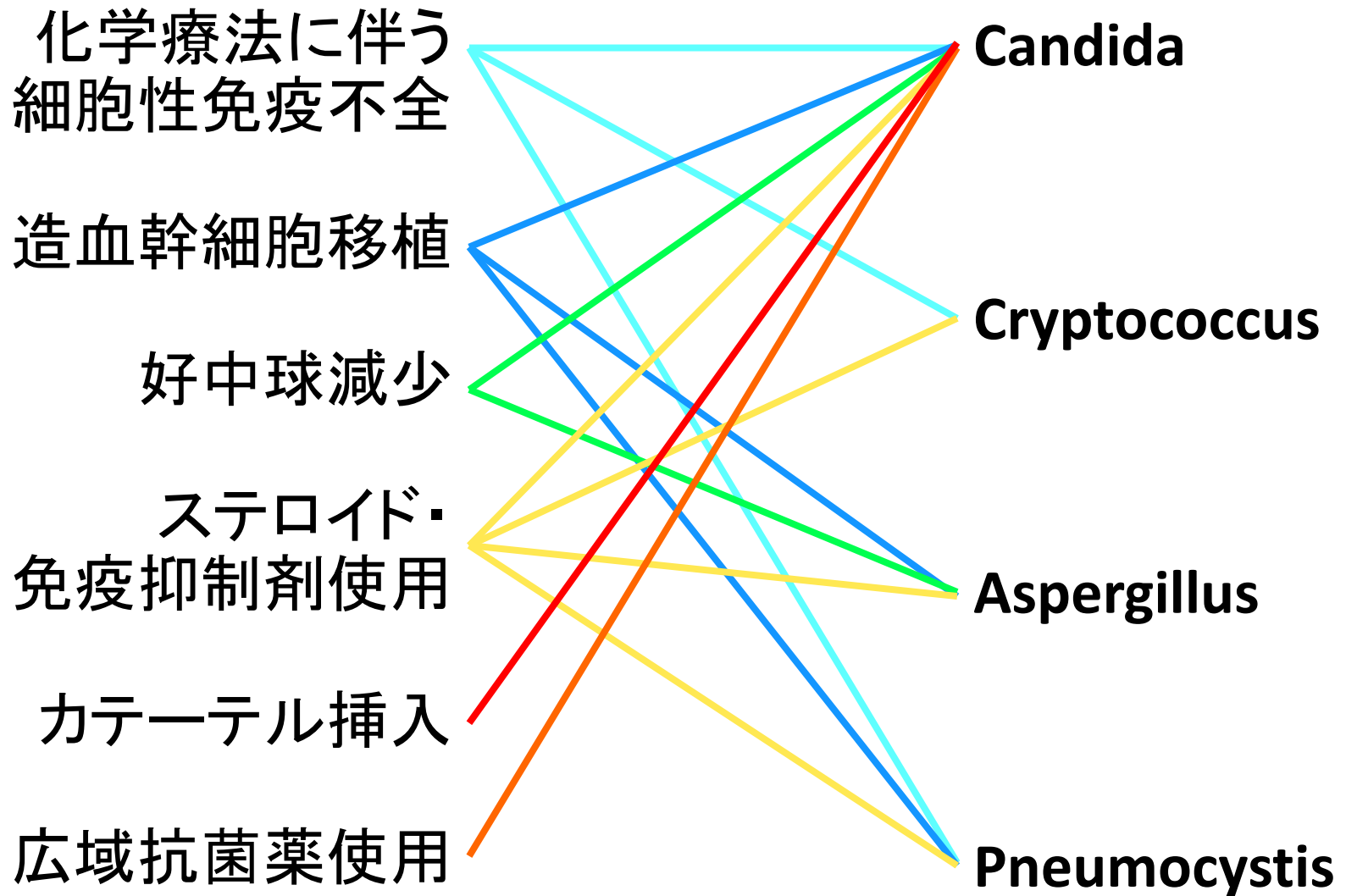
各種病原真菌の主な生息環境

病原真菌		生息環境
日和見感染型 深在性真菌症	<i>Aspergillus spp</i>	土壌、腐朽・枯死植物、建築材料、水、空調・換気装置、食品
	<i>Cryptococcus neoformans var. neoformans</i>	トリ(特に鳩)の糞およびそれを含む塵埃、腐朽・枯死植物、果物、木材
	<i>Cr neoformans var. gatti</i>	ユーカリの樹木
	接合菌	土壌、腐朽・枯死植物、食品、飼料
	<i>Fusarium spp</i>	土壌、植物、水
	<i>Trichosporon spp</i>	土壌、植物、水、木材、家屋、ヒト(腸管・糞便)
	<i>Candida spp</i>	ヒト(腸管・糞便、口腔、皮膚、膣、尿路)
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	ヒト(上気道)

主な真菌症のリスク因子

真菌症		リスク因子		
疾患	環境的要因	遺伝的・生理学的要因	病理学的要因 (基礎疾患)	医原的要因 (医療処置)
カンジダ症			好中球減少症、食細胞機能不全、悪性腫瘍(特に血液腫瘍)、多発外傷、重度熱傷、細菌感染、高APACHEスコア、GVHD	造血細胞移植、臓器移植、留置カテーテル(特に血管内)、広域抗菌薬、ステロイド、抗癌剤、免疫抑制剤、非経口栄養(特にTPN)、外科手術(特に開腹手術)、長期ICU、人工呼吸器、血液透析
アスペルギルス症	感染源(汚染空気、水など)への暴露	アトピー性素因	好中球減少症、食細胞機能不全(特に慢性肉芽腫症)、結核(特に空洞形成)、高APACHEスコア、GVHD	ステロイド、抗癌剤、免疫抑制剤、造血細胞移植、臓器移植
クリプトコッカス症	感染源(鳩の糞など)への暴露(吸入)		細胞性免疫不全(AIDS、リンパ腫)	ステロイド
接合菌症		栄養不足(とくに蛋白)	好中球減少症、糖尿病(特に糖尿病性ケトアシドーシス)、造血異常、熱傷	血液透析(鉄キレート使用)
	感染源(汚染家屋)		好中球減少症、悪性腫瘍	造血幹細胞移植、抗癌

Factors affecting the risk of fungal infections



深在性真菌症の診断法

診断法		有用性				
		カンジダ症	アスペルギルス症	クリプトコッカス症	ムコール症	
血液疾患では組織診断が困難であることが多い。						
補助診断法	血清診断	特異抗原検出	△	血液領域○ 呼吸器領域△	◎	-
		特異抗体検出	△	呼吸器領域○	-	-
		βDグルカン測定	◎*2	△*2	×	×

◎:非常に有用。可能であれば試みるべき。

○:有用。試みる価値あり。

△:病態により有用な場合がある。

×:通常あまり有用ではない。

—:推奨できる検査法は知られていない。

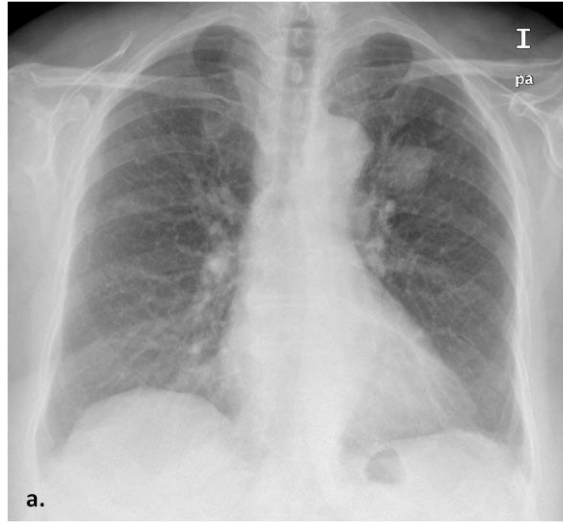
*1:菌種の同定は通常困難。

*2:ムコール、クリプトコッカスを除く多くの真菌症で上昇する。原因真菌の鑑別は不能

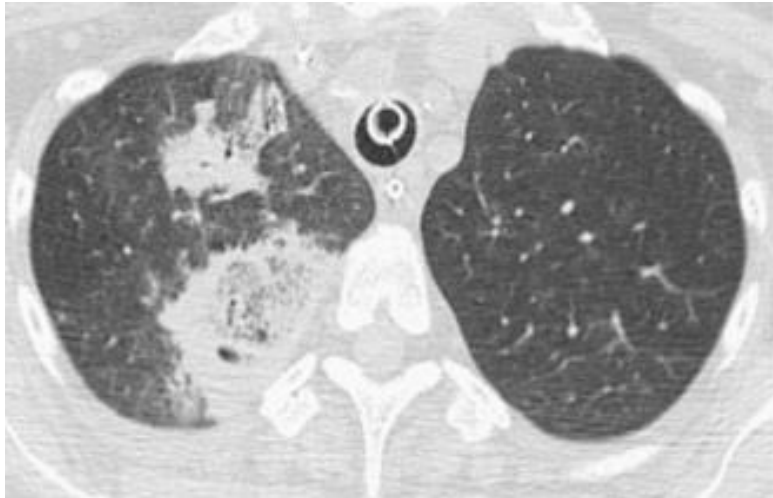
画像診断



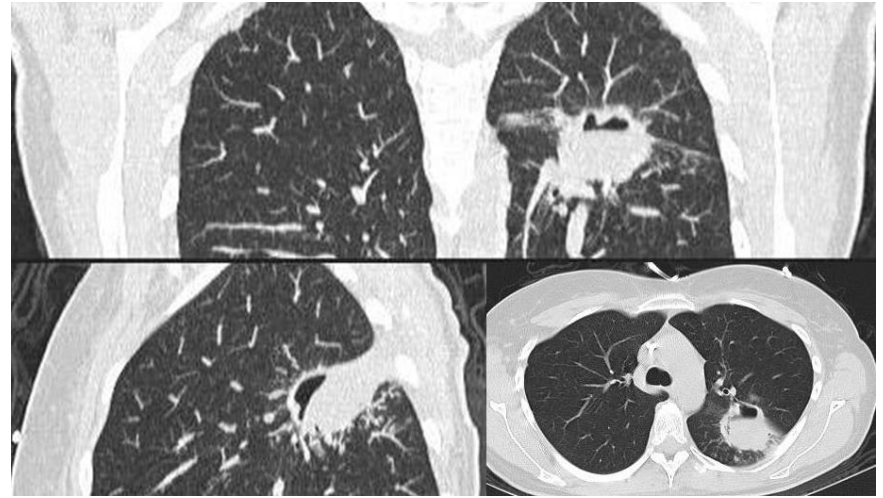
halo



空洞形成



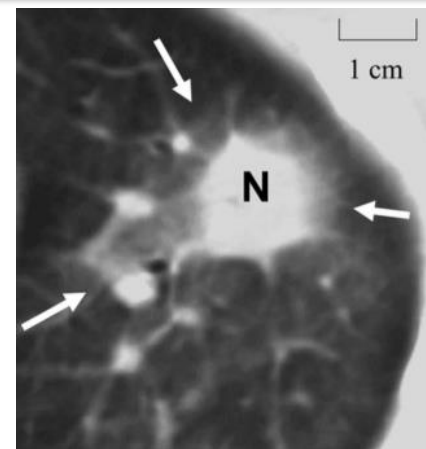
reversed halo



mucor

画像診断(アスペルギルス症)

○ 侵襲性肺アスペルギルス症



血管侵襲性

→血管閉塞に伴う梗塞を伴う

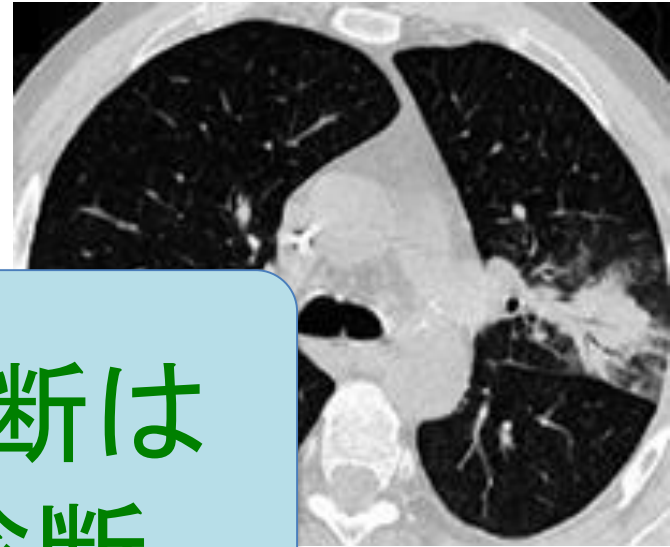
→浸潤影周囲にスリガラス影(halo sign)

→halo signは抗菌薬の良好な反応性を示唆

* halo signは特異的な所見ではない。

- 出血を伴った肺癌やムコール、カンジダでも認める。
- 頻度は落ちるが敗血症性肺塞栓でも認める。

画像診断(クリプトコッカス症,ムコール症)



画像診断は 補助診断

肺クリプトコッカス症

肺野末梢に多発結節、単結節
浸潤影もある
約40%に空洞
haloも認めることがある
粟粒所見の症例もある

肺ムコール症

アスペルギルスの画像と類似
約40%に空洞
haloやair crescent認めることがある
reversed haloはIPAよりも頻度が高い

治療法、予防法とその実際

クラス	薬剤	略号	剤型	商品名	上市年
ポリエン系	アムホテリシンB	AMPH	注射剤	ファンギゾン [®]	1962
	アムホテリシンB リポソーム製剤	L-AMB	注射剤	アムビゾーム [®]	2006
ピリミジン系	フルシトシン	5-FC	錠・顆粒剤	アンチコル [®]	1979
アゾール系	ミコナゾール	MCZ	注射剤	フロリード [®]	1986
	フルコナゾール	FLCZ	カプセル剤	ジフルカンカプセル [®]	1989
			注射剤	ジフルカン静注 [®]	1989
	イトラコナゾール	ITCZ	カプセル剤	イトリゾールカプセル [®]	1993
			経口液剤	イトリゾール内溶液 [®]	2006
			注射剤	イトリゾール注 [®]	2006
	ホスフルコナゾール	F・FLCZ	注射剤	プロジフ [®]	2004
	ボリコナゾール	VRCZ	錠剤	ブイフェンド錠 [®]	2005
注射剤			ブイフェンド静注 [®]	2005	
キャンディン系	ミカファンギン	MCFG	注射剤	ファンガード [®]	2002
	カスポファンギン	CPFG	注射剤	カンサイダス [®]	2012

真菌への作用機序により上記のように分類される。

抗真菌薬の作用機序

カンディン系

細胞壁1,2-β-Dグルカン合成阻害
ファンガード

ポリエン系

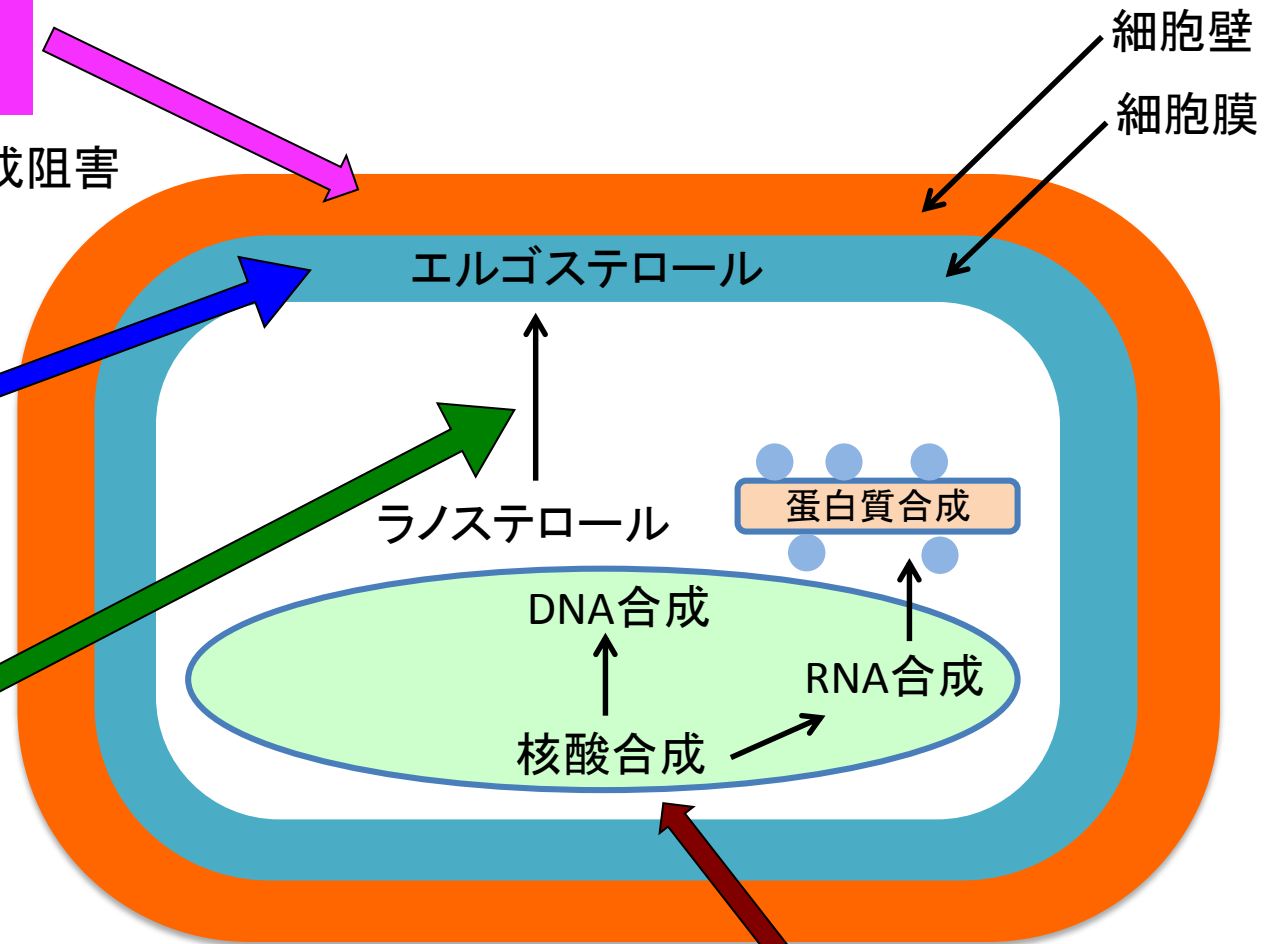
エルゴステロールに
直接結合して細胞膜
を破壊
アムビゾーム

アゾール系

ステロール14-脱メチル化酵素阻害による
エルゴステロール合成阻害
フルコナゾール、ブイフェンド、イトリゾール

フルシトシン

DNA合成やタンパク
質合成を阻害



抗真菌薬の注意点

FLCZ:フルコナゾール(経口薬、点滴)

カンジダ予防として100-200mgの経口内服。
副作用の比較的少ない抗真菌薬。肝障害は比較的認める。

ITCZ:イトラコナゾール/イトリゾール(カプセル、内用液、点滴)

カプセル剤は胃内の酸度が高くないと吸収されない→食直後に内服
内用液は空腹時に最も吸収される。
胃腸症状が頻度高い。

VRCZ:ボリコナゾール/ブイフェンド(内服、点滴)

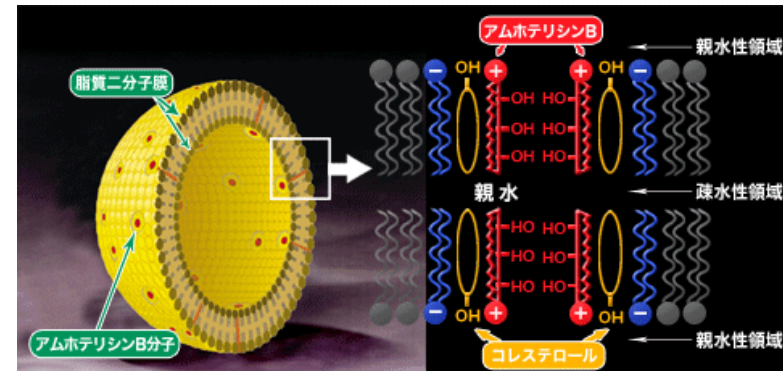
一過性の視覚異常(羞明、色視症、色覚異常、視力障害)
FLCZとの間に肝障害が交差しない。
注射剤では腎障害のリスクがある(溶解剤)
血中濃度の上昇しない症例が存在する。

MCFG;ミカファンギン/ファンガード(点滴)

一般に安全性が高いと考えられている。
肝障害は比較的認める。

L-AmB:リポソーマルアムフォテリシンB/アムビゾーム(点滴)

アムフォテリシンB(AMPH)のリポソーム製剤→AMPHの毒性を軽減
AMPH→腎毒性、発熱、悪寒、頭痛、胃腸症状、低K、低血圧



アゾール系抗真菌剤の薬物相互作用

トリアゾール系抗真菌剤 肝チトクロームP450代謝

- ITCZ (CYP3A4)
- VRCZ (CYP2C19, 2C9, 3A4)
- FLCZ (CYP2C9, 2C19, 3A4)
 - ビンカアルカロイド系
 - シクロフォスファミド
 - イリノテカン
 - ダサチニブ, ニロチニブ

抗がん剤の代謝阻害により薬理作用が過剰発現

深在性真菌感染症の対策

- ① 環境や食事の管理
- ② 免疫不全状態の評価
- ③ 真菌感染症の予防
- ④ 経験的治療
- ⑤ 早期治療
- ⑥ 標準治療

防護環境

病棟内鉢植えからのAspergillus terreus集団感染

Aspergillus terreus infections in haematological malignancies: molecular epidemiology suggests association with in-hospital plants

1994～96年 インスブルック大学病院個室入院
陽圧換気, Laminar air flowなし
骨髄抑制中にA. terreusを発症し, AMPB(®アムビ
ゾーム)治療するも死亡した血液疾患患者9例
患者倦怠から採取したA.terreusをRAPD (randomly
amplified polymorphic DNA) 法によりDNA解析

ヤシの木とゴムの木の土壌から検出されたA.
terreusと一致

防護環境

- 本邦では、いわゆる無菌室の整備が進んでおり、多くの施設でAML寛解導入療法にも使用されている。
- HEPAフィルター・LAF装置の整備によって、同種移植では、アスペルギルス感染率・TRMが低下する。

Barmed RA. J Hosp Infect 1989:89

Passweg JR. Bone Marrow Transplant 1998:1231

Humphreys H. J Hosp Infect 2004:93

- 白血病では、HEPAフィルターの有用性を検討した16施設のメタアナリシスで有用性は示唆されたものの、エビデンスの提示はできなかった。

Eckmanns T. J Infect Dis 2006:1408

防護環境

- 隔離予防策に関するCDCガイドライン(2007)では、固形臓器移植患者やその他の免疫不全感じゃについて、防護環境の有益性を支持する報告はないと、記載されている。
- 病院周辺で工事があるとアスペルギルス感染症が増加する、鉢植えの植物からアスペルギルス感染が起こりえる、という事実は、環境が深在性真菌証の戦慄に重大な影響を及ぼすことを示している。

深在性真菌症ハイリスク患者では、可能な限り防護環境での治療が望ましい。

深在性真菌症における改訂版EORTC/MSG基準

EORTC / MSG 診断基準 2008

Proven
(確定診断)

病巣部生検

or

無菌組織・検体・培養

Probable
(推定診断)

宿主
因子

&

臨床的
基準

&

真菌学的
基準

Possible
(疑い診断)

宿主
因子

&

臨床的
基準

深在性真菌症発症ハイリスクは？

EORTC / MSG 診断基準 2008

宿主 因子

- 長期の好中球減少 (<500/ μ L, 10日間超えて)
- 同種造血幹細胞移植後
- ステロイドの長期使用
(プレドニゾン換算 \geq 平均0.3mg/kg, 3週間超えて)
- T細胞性免疫を抑制する薬剤を90日以内に使用
(CsA, TNF α 阻害剤, アテムツマブ, プリンアナログなど)
- 遺伝性重症免疫不全症

治療プロトコールごとの好中球減少期間

好中球数 $<500/\mu\text{L}$ の期間(一部白血球数 $<1000/\mu\text{L}$)

1. 同種移植 (PB/BM/CB: 15/19/24日間: 造血細胞移植マニュアル第3版)
2. 自家移植 (11日間: 造血細胞移植マニュアル第3版)
3. 急性骨髄性白血病
 - (1) AMLの寛解導入 (DNR/IDA群: 27/29日間: JALSG-AML201 CR到達例のみ)
 - (2) FLAG-M (18日間: IJH 2007:86)
 - (3) AMLの地固め療法 HD-AraC (14日間: JALSG-AML201 C群中央値)
 - (4) AMLの地固め療法
Anthracycline/AraC (12~13日: JALSG-AML201 C群中央値)
1. 悪性リンパ腫
 - (1) CHOP療法 (高齢G-CSF不使用) 5日間: Leuk Lymphoma 2003:1503

Invasive aspergillosis in patients with AML

Table 1. Univariate analysis of 140 cases of invasive aspergillosis.

	N of cases (%)	N of deaths (AMR %)	P value
Year of observation			
2004	31 (22%)	7 (23%)	0.27
2005	29 (21%)	12 (41%)	
2006	56 (40%)	14 (25%)	
2007	24 (17%)	5 (21%)	
AML stage			
1 st induction therapy	85 (61%)	16 (19%)	< 0.001
Complete remission	4 (3%)	0	
Relapse/resistance	51 (36%)	22 (43%)	
Site of infection			
Lung	126 (90%)	32 (25%)	0.38
Sinuses	6 (4%)	2 (33%)	
Disseminated ¹	6 (4%)	2 (33%)	
Other ²	2 (2%)	2 (100%)	
Certainty of diagnosis			
Proven	35 (25%)	10 (29%)	0.82
Probable	105 (75%)	28 (27%)	
Aspergillus subtype ³			
<i>A. flavus</i> ⁴	14 (25.5%)	4 (29%)	0.71
<i>A. fumigatus</i>	31 (56%)	11 (35%)	
<i>A. niger</i>	8 (14.5%)	2 (25%)	
<i>A. terreus</i>	2 (4%)	0	
Previous neutropenia			
Yes	130 (93%)	34 (26%)	0.34
No	10 (7%)	4 (40%)	
Severity of neutropenia			
Moderate	7 (5%)	2 (29%)	0.88
Severe	123 (95%)	32 (26%)	
Mean duration of neutropenia			
< 10 days	40 (31%)	6 (15%)	0.05
≥ 10 days	90 (69%)	28 (31%)	
Recovery from neutropenia ⁵			
Yes	105 (77%)	7 (7%)	< 0.001
No	31 (23%)	28 (90%)	

寛解導入療法中が危険

Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study

	N of cases (%)	N of deaths (AMR %)	P value
Antifungal prophylaxis			
Topical	20 (14%)	4 (20%)	0.55
Systemic	101 (72%)	30 (30%)	
None	19 (14%)	4 (21%)	
Systemic anti- <i>Aspergillus</i> prophylaxis			
Yes ¹	68 (67%)	23 (34%)	0.19
No	33 (33%)	7 (21%)	
Empirical or pre-emptive therapy			
Yes	128 (91%)	34 (26%)	0.61
No	12 (9%)	4 (33%)	
Empirical versus pre-emptive therapy ²			
Empirical	87 (68%)	25 (28%)	0.61
Pre-emptive	41 (32%)	10 (24%)	
Empirical/pre-emptive drug ²			
Caspofungin	27 (21%)	8 (30%)	0.61
L-AmB	54 (42%)	12 (22%)	
Voriconazole	25 (20%)	6 (24%)	
d-AmB	14 (11%)	6 (43%)	
Other ³	8 (6%)	2 (25%)	

単変量解析で

- 真菌症予防投与の有無
 - Empiric/preemptive治療
- ⇒ IA死亡に有意差なし

深在性真菌症ハイリスクの定義

	IDSA ガイドライン 2010	NCCN ガイドライン 2014 ver2	FN診療 ガイドライン 2012*	深在性真菌症 ガイドライン 2014
AML寛解導入	◎	◎	◎	◎
急性白血病地固め		◎ (エビデンス不足)	◎	○
同種移植	◎	◎	◎	◎
急性GVHD		◎		◎
自家移植		◎ (口内炎+)	◎ (口内炎+)	○
Neu<500が10日以上				◎
ステロイド長期投与				○
免疫抑制剤投与				○

* 日本臨床腫瘍学会

深在性真菌症ハイリスク(まとめ)

● AMLの寛解導入療法

● 同種移植

● その他

◆ AML 非寛解・再発

◆ 急性GVHD発症例

◆ 好中球 $<500/\mu\text{L}$ 長期間継続(10日以上)

◆ AMLの地固め療法

◆ 自家移植(特に口内炎+)

◆ ステロイド長期投与中

◆ 免疫抑制剤投与後

抗真菌薬予防投与

抗真菌薬の予防投与により同種移植では真菌感染症、真菌感染症関連の死亡率、全死亡率が低下することがメタアナリシスで示された。

急性骨髄性白血病の化学療法においては全死亡率の低下は示されなかったが、真菌感染症、真菌感染症関連死亡率は有意に減少した。

J Clin Oncol. 2007 Dec 1;25(34):5471-89

ハイリスク群ではカンジダ症の予防が推奨される(海外FLCZ400mg/日本100-200mg)アスペルギルス症が高頻度の施設ではアスペルギルス症の予防も検討する。同種移植でGVHD発症例はアスペルギルス症のリスク→予防の必要性↑粘膜障害を伴う治療やG-CSFサポートなしの自家移植では予防の必要性↑好中球期間が7日未満と想定される低リスクでは予防投与は推奨されない。

予防内服の期間

明確な根拠はない。

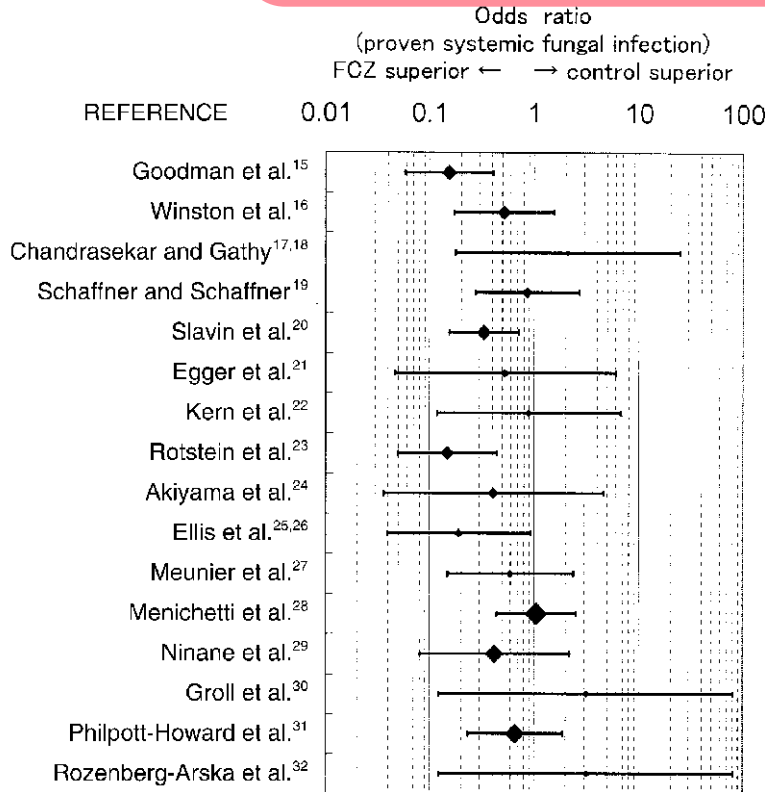
化学療法、自家移植では好中球が回復するまで、同種移植ではGVHDがコントロールされ免疫抑制剤が終了するまで、とされる。

抗真菌剤予防投与(FLCZ) 非移植患者

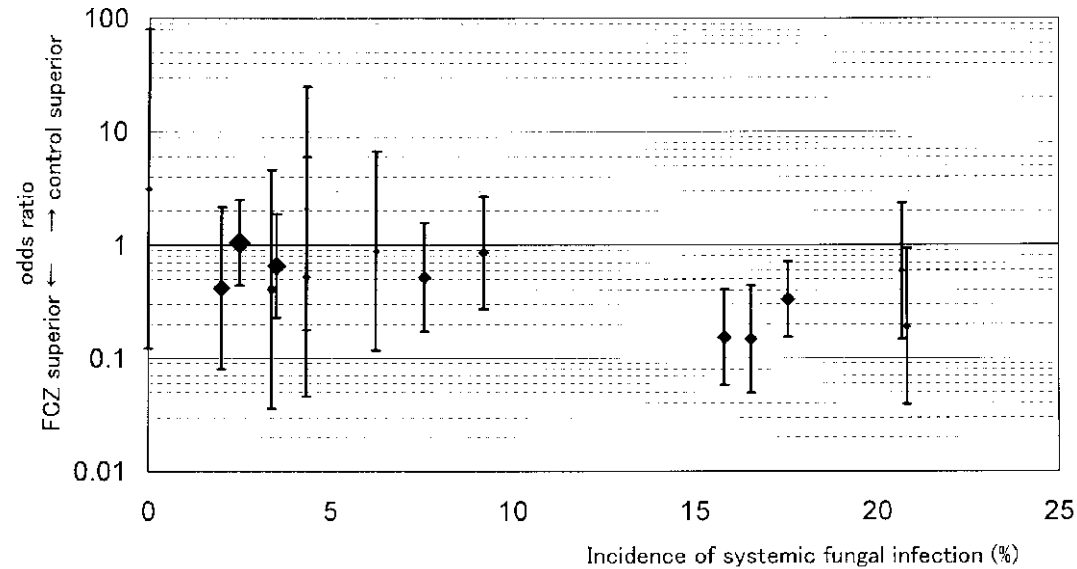
目的: 非移植患者のFLCZ予防効果を明らかにする.

方法: 化学療法後の好中球減少者を対象としたFLCZ予防投与に関する16比較試験のメタアナリシス.

対象群は, 予防投与なし・プラセボ・非吸収性抗真菌剤



結果: IFI発症率 相対危険度(95%CI)



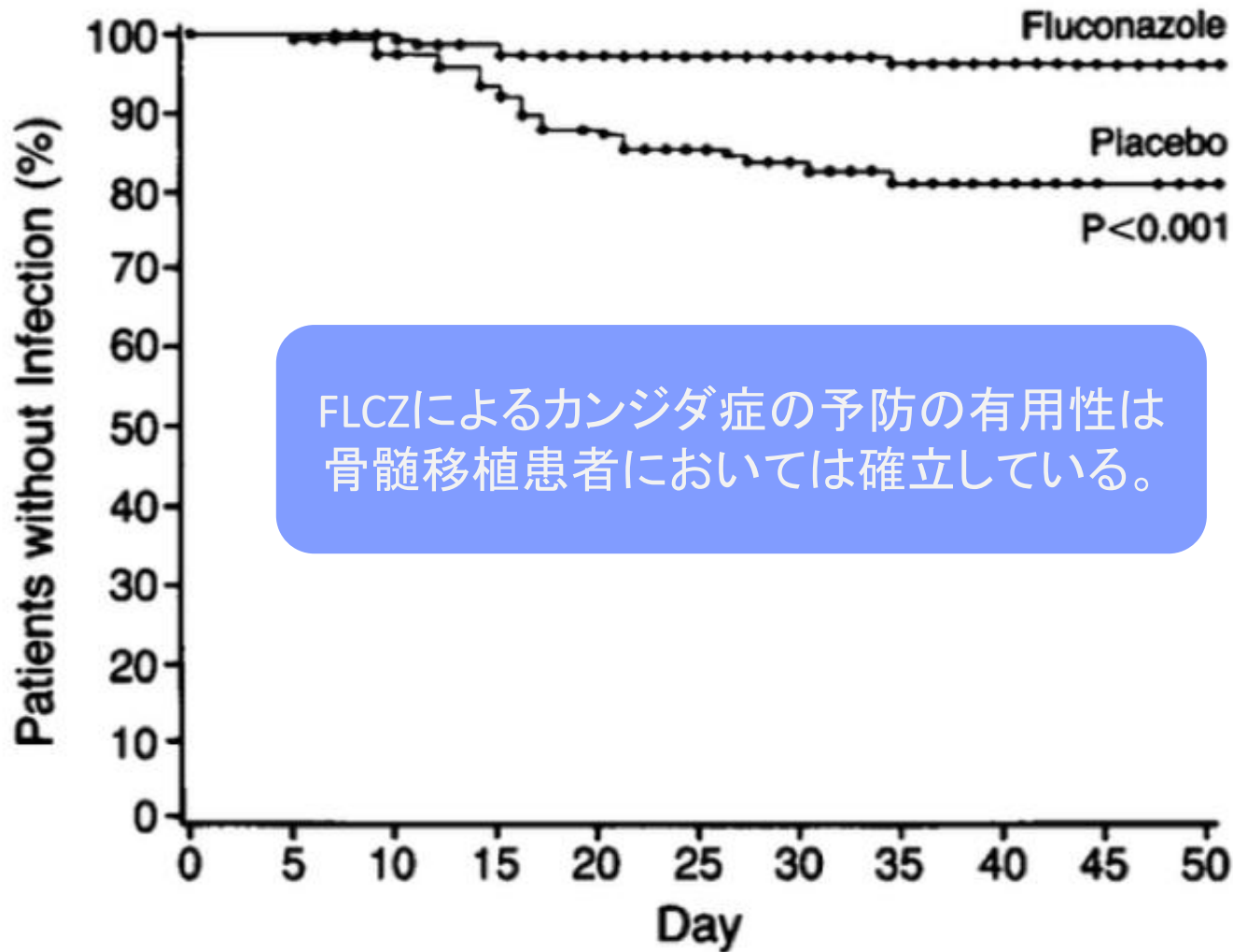
結果: 侵襲性真菌症 (IFI) 発症率
相対危険度 (95%CI)

全症例 0.42 (0.31-0.57)
非移植例 0.85 (0.47-1.55)

高リスク群では予防効果が期待出来る。しかし、高齢者や粘膜障害があれば低リスクでも予防が必要。

抗真菌剤予防投与(FLCZ)移植患者

フルコナゾールは400mg/日投与されていることに注意。
本邦では100~200mg/日が多い。



FLCZによるカンジダ症の予防の有用性は
骨髄移植患者においては確立している。

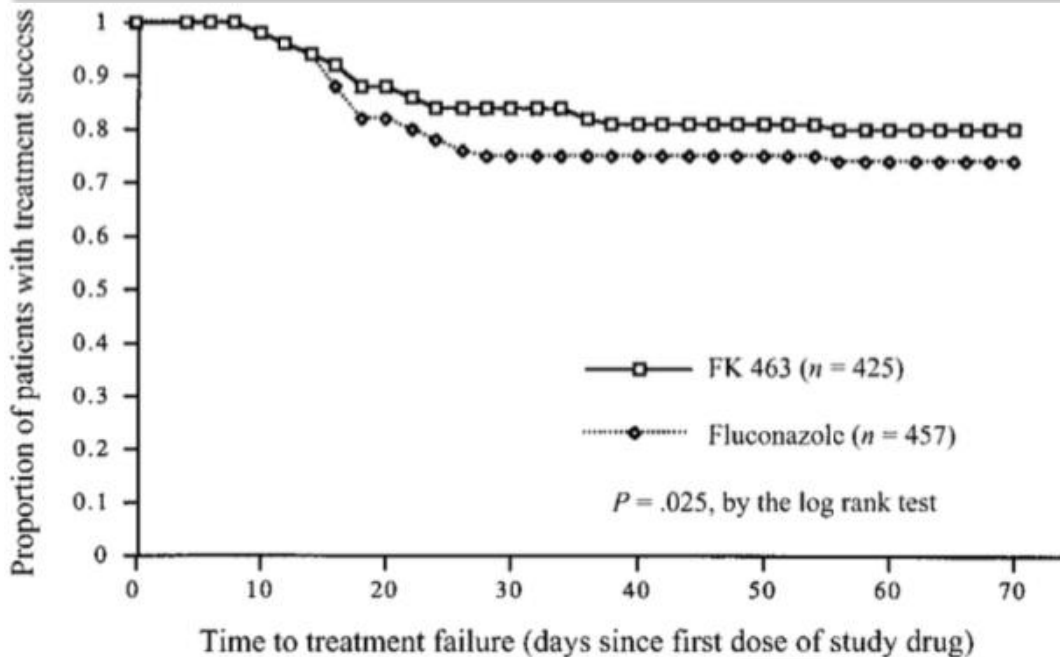
抗真菌剤予防投与(ITCZ)

- ・FLCZはアスペルギルスに対しては無効
- ・アスペルギルスに対して活性のあるITCZによる予防の検討
- ・海外の臨床試験ではITCZ-OSは400mg/日、本邦は200mg/日。

	Fluconazole	Itraconazole
Mycologically proven systemic infections		
<i>Aspergillus</i> , fatal	3	0
non-fatal	1	0
<i>C. albicans</i> , non-fatal	0	1
<i>C. tropicalis</i> , fatal	1	0
<i>C. krusei</i> , non-fatal	1	0
Mycologically proven mucosal infections		
No. of proven cases*	11	4
From which were isolated:		
<i>C. albicans</i>	5	2
<i>C. glabrata</i>	2	2
<i>C. norvegensis</i>	1	0
<i>C. tropicalis</i>	1	0
<i>Candida</i> (unidentified species)	8	0

ITCZとFLCZを比較したメタアナリシスの結果では、ITCZ内用液を用いた予防群ではFLCZ群と比較して優れた深在性真菌症の予防効果が得られ、侵襲性アスペルギルス症の発症を抑制する傾向が見られるも、副作用の発現率がFLCZよりも多かった。

抗真菌剤予防投与(MCFG) 移植患者

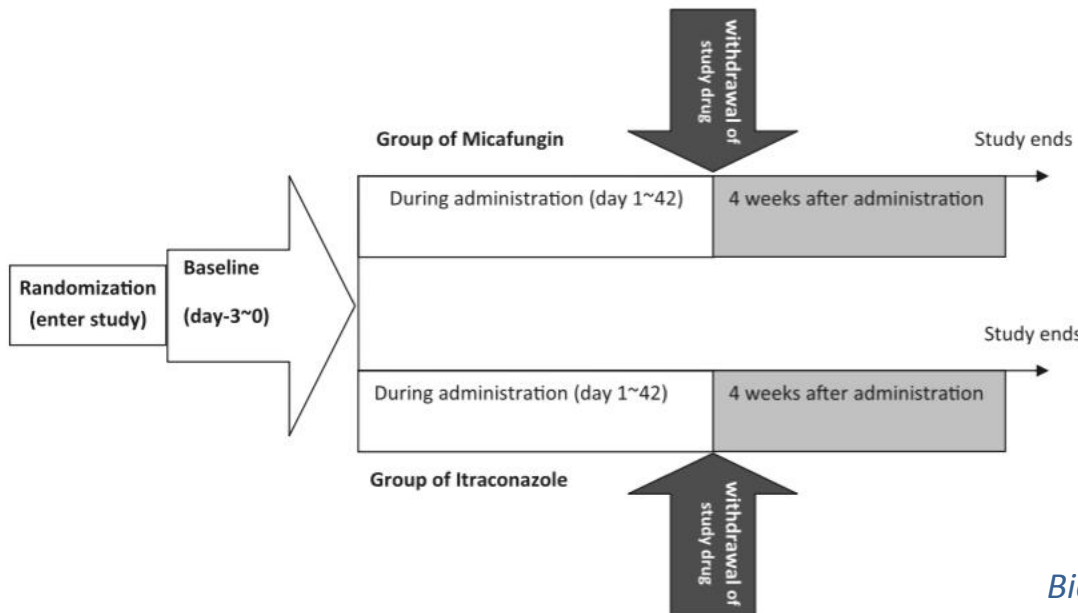


50mg/日のミカファンギン

400mg/日のFLCZ

RCT

CID 2004:39 (15 November) • 1407

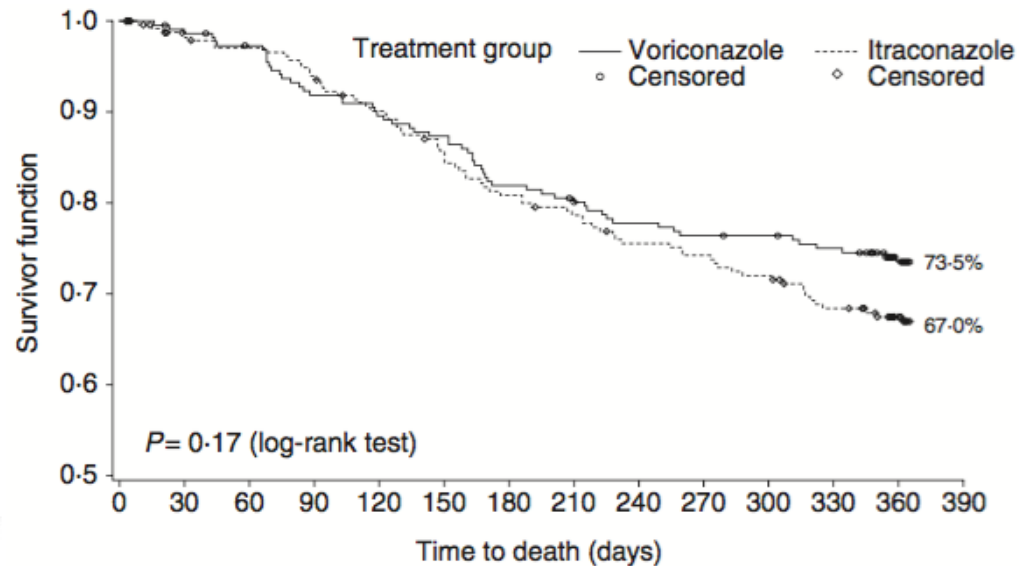
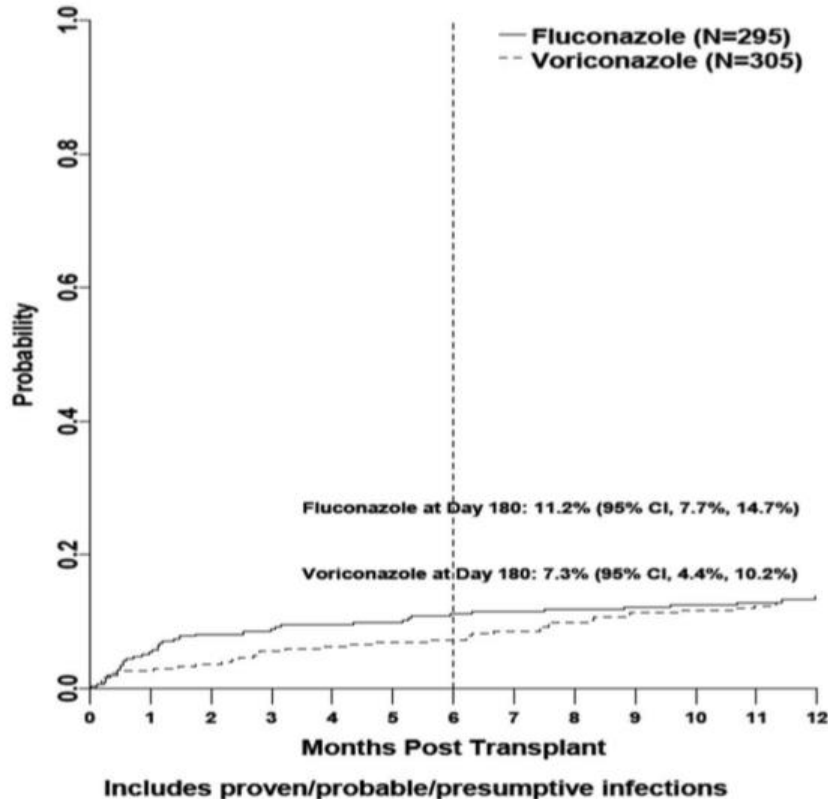


MCFGはHSCT患者においてITCZ内用液と同等の深在性真菌症に対する予防効果を示し、忍容性はITCZ内用液より高いとされた。

Biol Blood Marrow Transplant 18: 1509-1516 (2012)

抗真菌剤予防投与(VRCZ) 移植患者

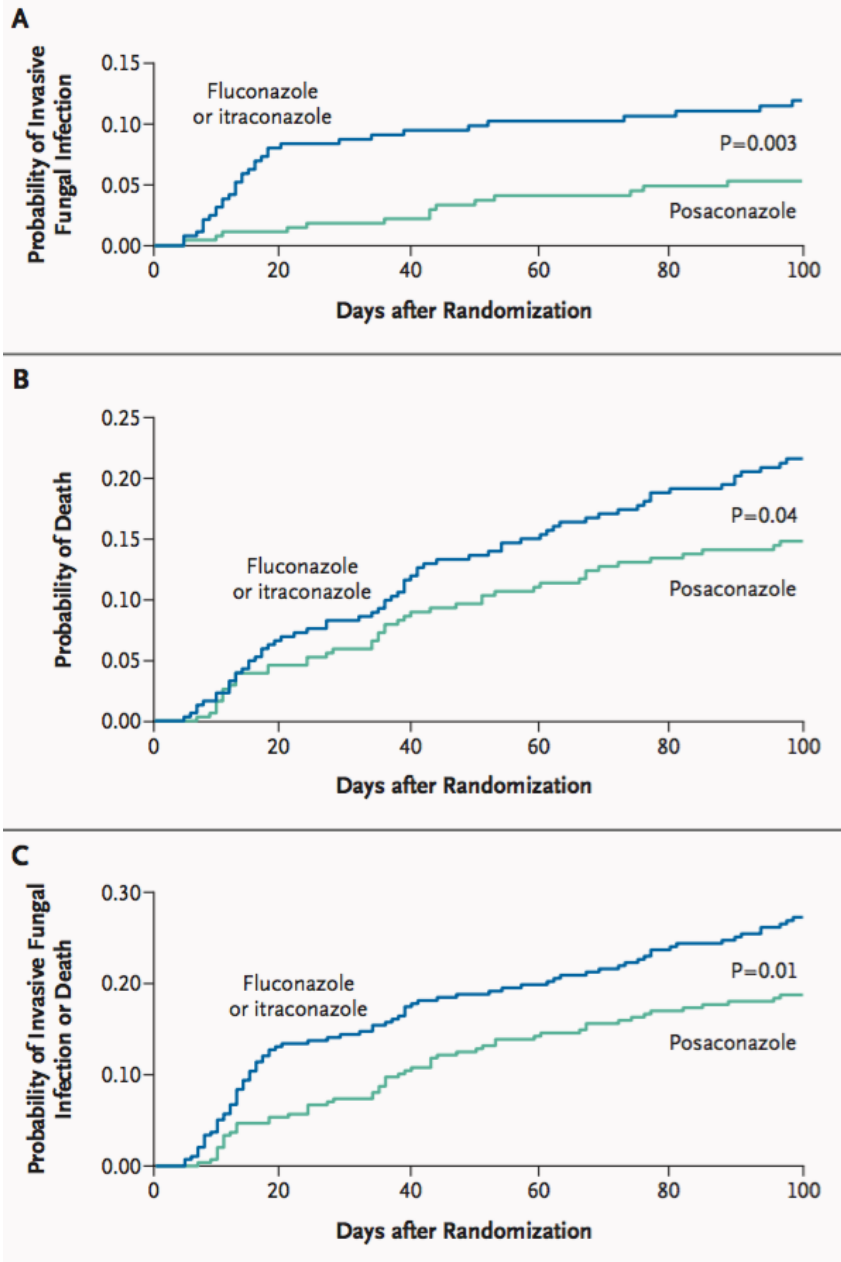
- ・同種移植後の深在性真菌症発生予防
- ・本邦では2015年8月に「造血幹細胞移植における深在性真菌症の予防」で承認取得
- ・カルシニューリン阻害薬の併用に注意を要する。



Br J Haematol. 2011 Nov;155(3):318-27

Blood. 2010;116(24): 5111-5118)

抗真菌剤予防投与(posaconazole)



ORIGINAL ARTICLE

Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia

Oliver A. Cornely, M.D., Johan Maertens, M.D., Drew J. Winston, M.D., John Perfect, M.D., Andrew J. Ullmann, M.D., Thomas J. Walsh, M.D., David Helfgott, M.D., Jerzy Holowiecki, M.D., Dick Stockelberg, M.D., Yeow-Tee Goh, M.D., Mario Petrini, M.D., Cathy Hardalo, M.D., Ramachandran Suresh, Ph.D., and David Angulo-Gonzalez, M.D.*

- ・RCT
- ・304人がposaconazole,240人がFLCZ,58人がITCZ
- ・AMLとMDSに対して化学療法後の好中球減少患者が対象。
- ・深在性真菌症の発生予防効果が高く、全生存率を改善させることが報告された。

本邦では未発売！

N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):348-59

PCP(ニューモシスチス肺炎)予防

- ・メタアナリシスの結果からは発症リスクが3.5%以上ある場合にST合剤による予防が推奨される。
- ・同種移植、ALL、ATLLなどは発症リスクが高く予防投与が推奨される。
- ・プリンアナログやATGなどの細胞性免疫を抑制する治療、PSL換算で20mg/日を4週間以上投与される患者、自家移植患者でも予防投与が考慮される。
- ・R-CHOPなどリツキサン併用化学療法でも予防が行われることが多い。

予防方法はいくつかバリエーションがある。

ST合剤(バクタ®)

1日1錠 連日

4錠分2 週に2回

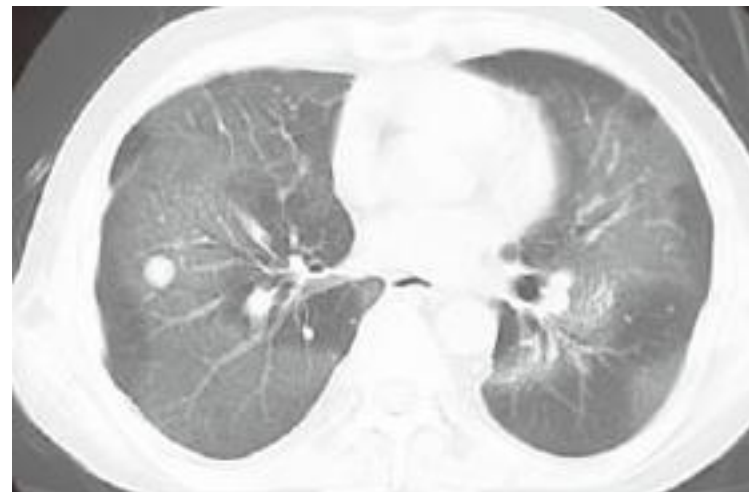
2錠分2 週に3回

ペンタミジン

300mg 1ヶ月に1回吸入

アトバコン

1500mg 1日1回内服



経験的治療、早期治療、標準治療

同種造血細胞移植患者において侵襲性肺アスペルギルス症などの深在性真菌感染症が早期診断が非常に困難である一方、診断が確定した場合が非常に予後不良となる。疑われた時点で早期に治療を開始することが重要。

✓ 経験的治療(empiric therapy)

発熱性好中球減少症において抗生剤無効の場合に抗真菌薬を使用する考え方

→「抗生剤が無効なのだから、多分カビだろう。アスペだとやばいからVRCZにしよう」

✓ 早期治療(pre-summptive therapy, pre-emptive therapy)

・真菌感染症を疑う症状または画像所見が陽性の場合に行う→pre-summptive therapy

・真菌マーカーが陽性の場合→pre-emptive therapy

・造血幹細胞移植では多くの場合発熱を伴うので「FNの対応+CTやマーカーのfollow」

→「週1回ガラクトマンナン抗原を計っておこう。発熱がなくても抗原上昇すればカビだ！」

→「週1回はβDグルカン計っておこう。説明つかない肝障害はカンジダかもしれん！」

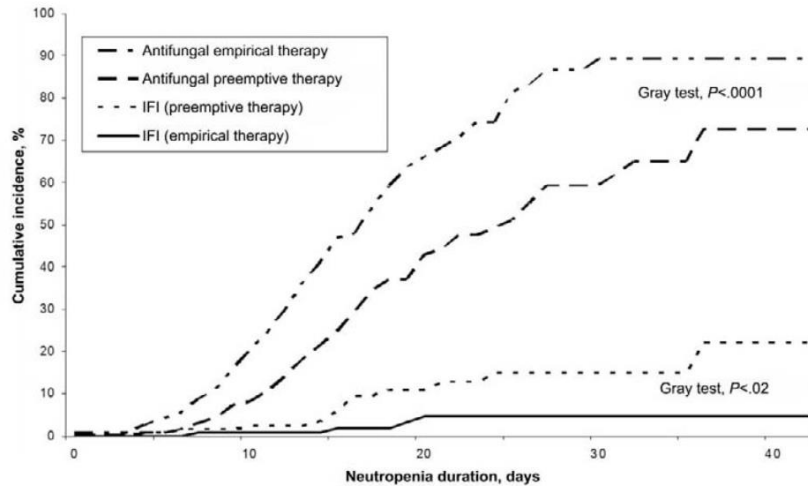
→「FNだけど抗生剤効かん。カビかな？真菌マーカーとCTをとろう。」

✓ 標準治療(standard therapy)

培養や生検などで起炎菌が同定できた場合。同定菌に対しての抗真菌薬。

→「肺炎をTBLBしたらムコールだった！急いでアムビゾーム！！」

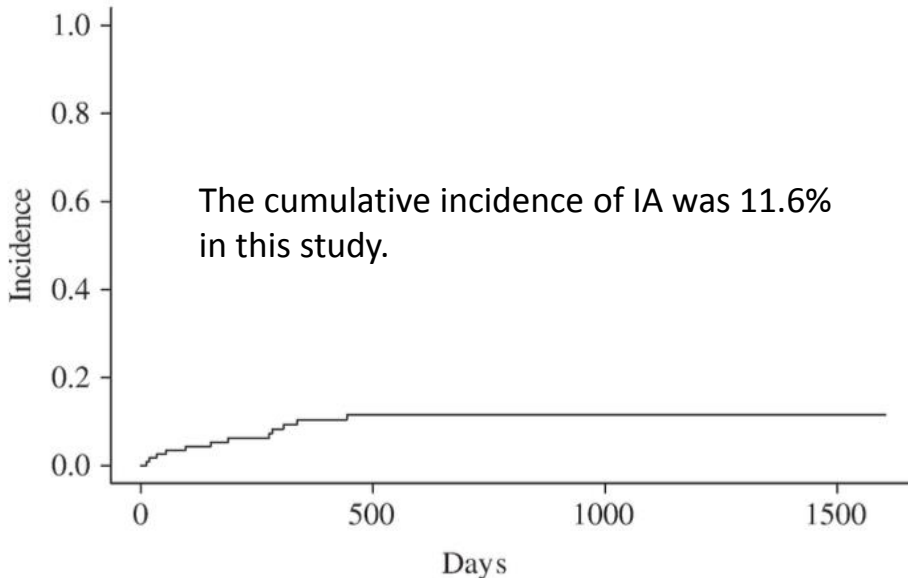
経験的、早期治療は確立された方法か？



Con

真菌マーカーモニタリングの方法や頻度、早期治療として投与する薬剤・投与量などについてのエビデンスは乏しく、まだ確立した方法とは言えない。欧州で行われたFN患者における経験的治療と早期治療の無作為化比較試験では、早期治療群の方が抗アスペルギルス薬の総投与量が少なかったが、侵襲性アスペルギルス症の発症率は有意に高かった。

lin Infect Dis. 2009; 48: 1042-1051.



Pro

アスペルギルス抗原や胸部CTを指標にした早期治療を同種移植後早期に行うことにより、侵襲性アスペルギルス症の発症率や予後を増悪させることなく、抗アスペルギルス薬の総投与量が有意に減少した。

J Antimicrob Chemother. 2007 Aug;60(2):350-5

経験的治療と早期治療の優劣は、現時点では明らかではなく、患者背景や施設における侵襲性アスペルギルス症の頻度を参考にして選択する必要がある。

侵襲性カンジダ症

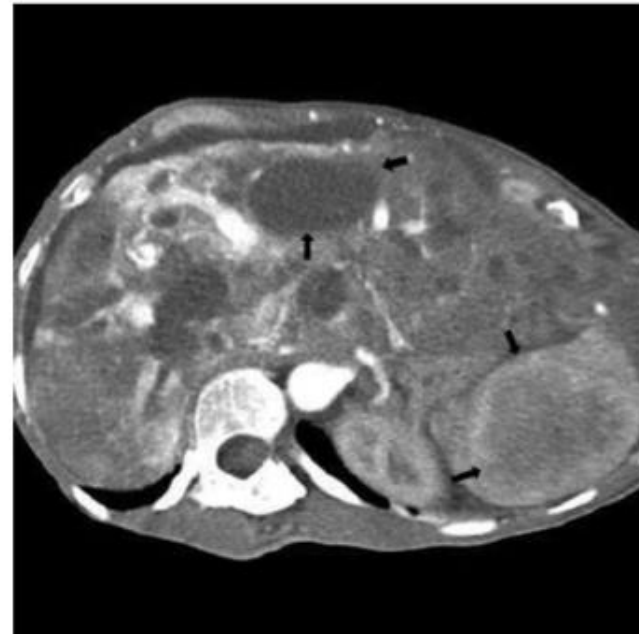
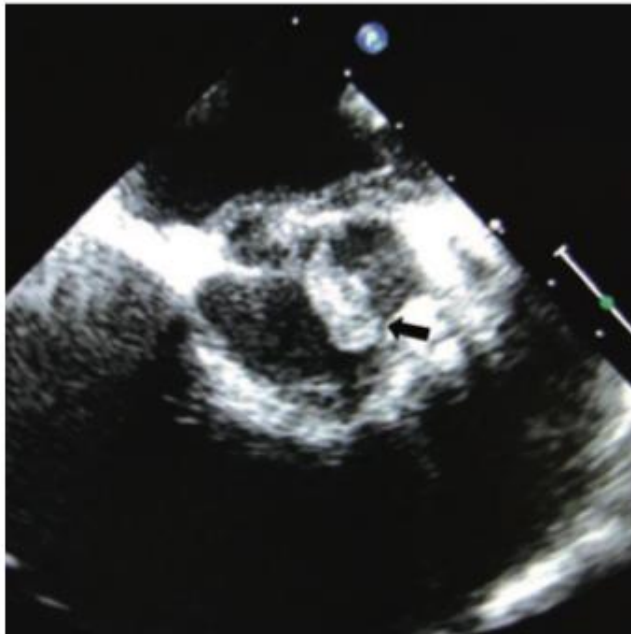
カンジダ血症と慢性播種性カンジダ症の2つが重要。

Candida albicansが最も多い原因真菌だったが、近年、non-albicansも増加。
C.glabrata, C.kruseiはFLCZ耐性、C. parapsilosisはキャンディン系への感受性低い。

改訂版EORTC/MSG診断基準を用いることが多い。

遷延性好中球減少症、同種造血細胞移植、ステロイド、中心静脈カテーテルがリスク

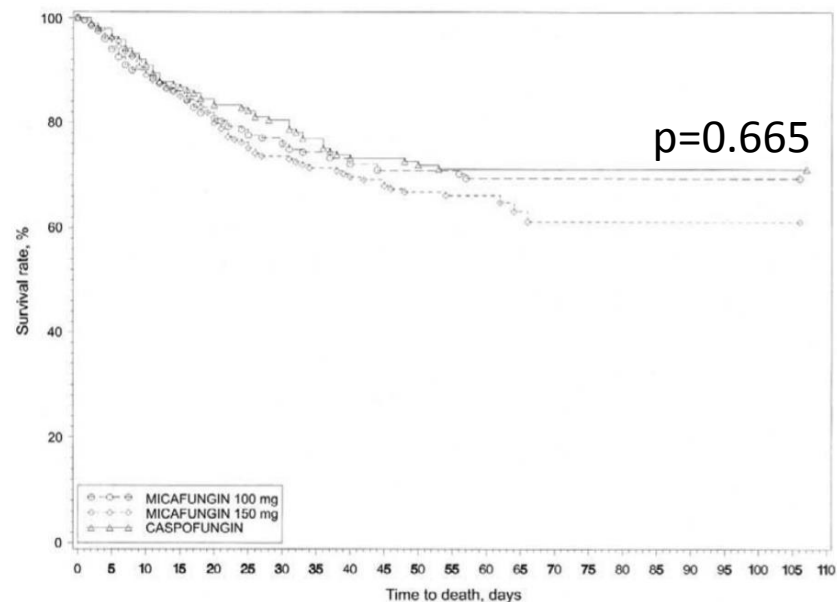
β Dグルカンはカンジダ血症の75%で陽性となる。血液培養より早期に陽性となる場合もある。
カンジダ血症を来した患者の16%に眼球感染症をきたしたという報告がある。



侵襲性カンジダ症

好中球減少患者におけるカンジダ血症の**推奨治療**に関してはエビデンスが少ない。カンジダ血症の治療に関する大規模無作為比較試験がいくつか行われているが、大多数は好中球減少を伴わない患者を対象としている。

FAILURE OR RELAPSE	CASPOFUNGIN	AMPHOTERICIN B
	(N=109)	(N=115)
	no. (%)	
Failure at end of therapy	29 (26.6)	44 (38.3)
Persistently positive cultures	9 (8.3)	10 (8.7)*
<i>Candida albicans</i>	3	8
<i>C. glabrata</i>	1	0
<i>C. krusei</i>	0	1
<i>C. parapsilosis</i>	5†	0
<i>C. albicans</i> and <i>C. lusitaniae</i>	0	1
New metastatic candida lesions	4 (3.7)	5 (4.3)
Brain	1	0
Eye	0	1
Liver, spleen, or both	2	2
Lung (biopsy proven)	0	1
Joint	0	1
Skin	1	0
Persistent signs or symptoms despite negative cultures	6 (5.5)	5 (4.3)
Toxic effect requiring change in antifungal therapy	3 (2.8)	19 (16.5)‡
Withdrawal from study after ≤4 days (no definite improvement, failure, or other indeterminate)	7 (6.4)	5 (4.3)
Relapse 6 to 8 weeks after treatment	7 (6.4)	8 (7.0)
Recurrent candidemia	3 (2.8)	2 (1.7)
<i>C. albicans</i>	2	1
<i>C. glabrata</i>	0	1
<i>C. tropicalis</i>	1	0
Recurrent nonblood infection	2 (1.8)	0
<i>C. albicans</i>	1	
<i>C. glabrata</i>	1	
Symptoms treated with systemic antifungal therapy	1 (0.9)	6 (5.2)
New abscess (culture not positive, no treatment administered)	1 (0.9)	0



Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):883-93

N Engl J Med. 2002 Dec 19;347(25):2020-9

キャンディン系はポリエン系と比較しても、少なくとも同等以上の治療成功率が期待でき、副作用は少ないという利点がある。2009年ISDAではキャンディンとL-AmBが推奨。

侵襲性アスペルギルス症 (Invasive Aspergillosis:IA)

遷延性好中球減少,同種造血幹細胞移植,ステロイドやGVHD の合併に加えて,施設や工事現場などの環境要因などが侵襲性アスペルギルス症のリスクファクターとなる。このようなリスクを有する例では,まずアスペルギルス症を疑って,画像診断と血清診断の両方を行っていくことが重要。

感染巣からの菌学的ないし病理組織学的診断が得られた場合と定義されている。しかし、好中球減少患者では組織生検が行えない場合が多く,生前の確定診断例は少ない。

病巣からの菌学的ないし病理組織学的診断は陰性あるいは未施行であるが,臨床的に本症を強く疑う症例,すなわちリスクファクターを有する宿主で,真菌症を疑わせる臨床症状があり,**典型的な画像所見と血清診断(血中アスペルギルス抗原・ガラクトマンナン抗原)が陽性**の場合にprobable IAと臨床診断例とする。

アスペルギルス抗原検査法として,感度が高いEIA 法(プラテリア)を用いることが重要で,OD index のカットオフ値を従来の 1.5 から 0.5 まで下げて用いることで,臨床的有用性が高くなる。しかし,偽陽性・偽陰性についても注意,臨床症状や CT 所見なども含めて総合的に判断する必要がある。

- ・消化管 GVHD 合併時にはアスペルギルス 抗原が偽陽性となる頻度が高い。
- ・抗アスペルギルス作用のある抗真菌薬使用例では偽陰性となりやすい。

リスク要因があり、真菌を疑う状況

Probable IA= CTでの所見あり+血清診断が陽性

侵襲性アスペルギルス症 (Invasive Aspergillosis:IA)



Course of Therapy in the Modified Intention-to-Treat Population

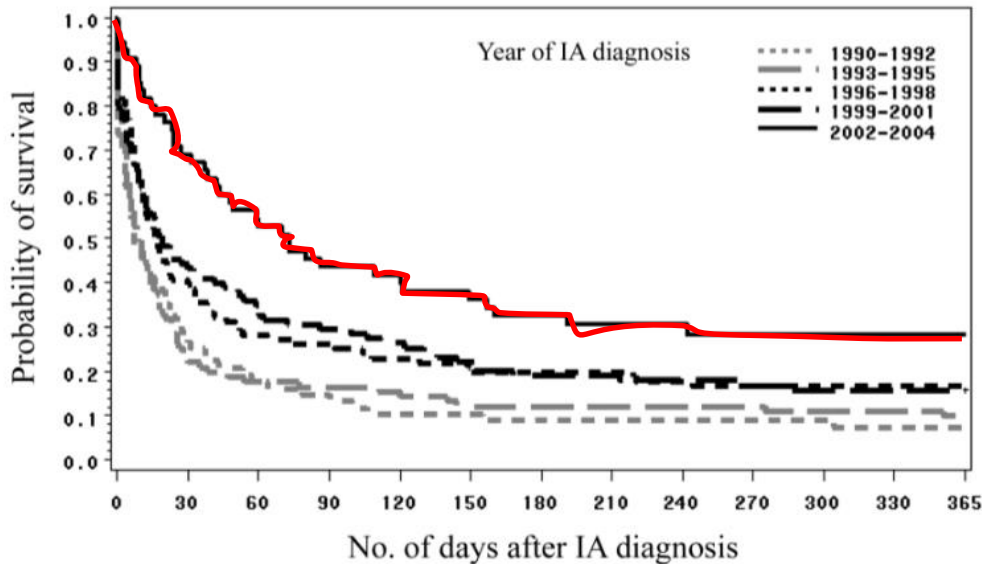
The median duration of voriconazole treatment was 77 days (range, 2 to 84), of which intravenous therapy accounted for a median of 10 days (range, 2 to 78). The mean daily doses were 7.87 mg per kilogram (range, 4.48 to 10.87) during the intravenous phase and 416 mg (range, 200 to 750) during the oral phase. Other licensed antifungal therapy was given to 52 patients in the voriconazole group. The first other licensed antifungal therapy was amphotericin B deoxycholate in 20 patients, a lipid formulation of amphotericin B in 14, itraconazole in 17, and a combination in 1.

The median duration of amphotericin B treatment was 10 days (range, 1 to 84), and the mean daily dose was 0.97 mg per kilogram (range, 0.27 to 1.50). During the first 14 days of therapy, administration of amphotericin B was suspended for more than 1 day in 13 patients. Other licensed antifungal therapy was given to 107 patients in the amphotericin B group.

Weeks

IAに対してはVRCZが第一選択薬となる。副鼻腔や中枢神経への移行性も良好。
しかし...

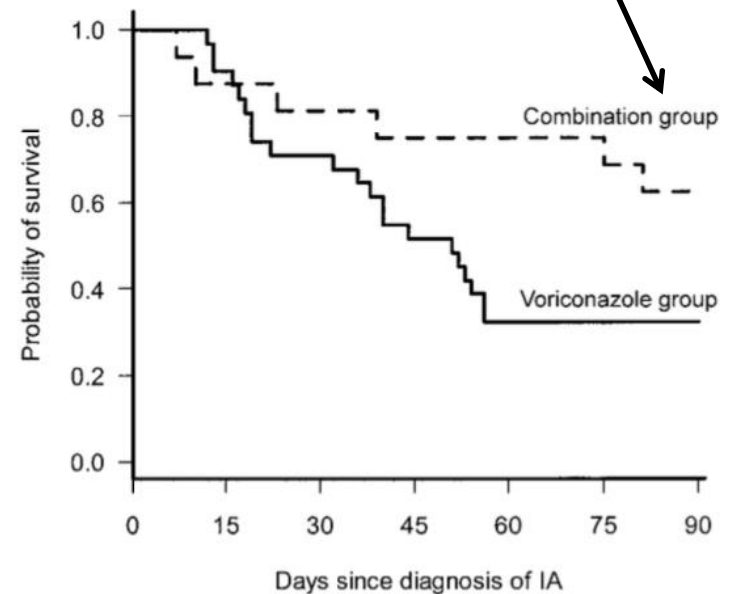
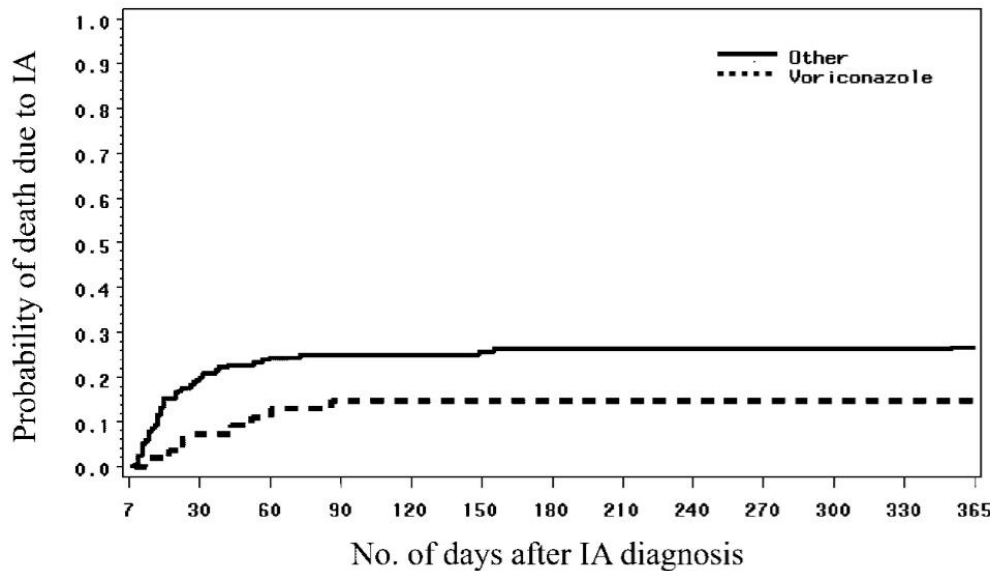
侵襲性アスペルギルス症 (Invasive Aspergillosis: IA)



VRCZにより治療成績の向上は認められるが、それでも同種移植後に発症したIAの予後は不良である。



重症例では併用療法も検討される。
VRCZ + caspofungin
L-AmB + caspofungin



侵襲性アスペルギルス症 (Invasive Aspergillosis:IA)

IAに対する経験的治療

抗菌薬に対しては多数のRCTあり。しかし、至適タイミングや投与薬剤、投与量、投与期間などに関する十分なエビデンスは確立していない。

通常は4~7日間以上持続する広域抗菌薬不応性FNに対して、L-AMB,CPFG,MCFG,VRCZ,イトラコナゾール(itraconazole: ITCZ)などが投与されている。抗菌薬選択にあたっては予防投与が行われている場合、予防薬と系統の異なる薬剤を選択する。

L-AMBは、国内でFNに対する治療薬として保険適応が認可されており、欧州のガイドラインでは、A-Iレベルで推奨されている。接合菌も含む幅広い抗真菌活性を持つため、糸状菌感染症を疑う症状・所見がありアスペルギルス抗原が陰性の場合にはL-AMBを考慮する。

MCFGについてはFN患者における無作為化比較試験が行われていない。しかし、同系統薬剤であるCPFGのエビデンスをもとに、欧州のガイドラインでは、B-IIレベルで推奨されている。

ITCZ注射剤は、海外FN患者における無作為化比較試験において従来型のAMPH-Bと同等の治療成功率と副作用の軽減が確認され、欧州のガイドラインでは、B-Iレベルで推奨されている。

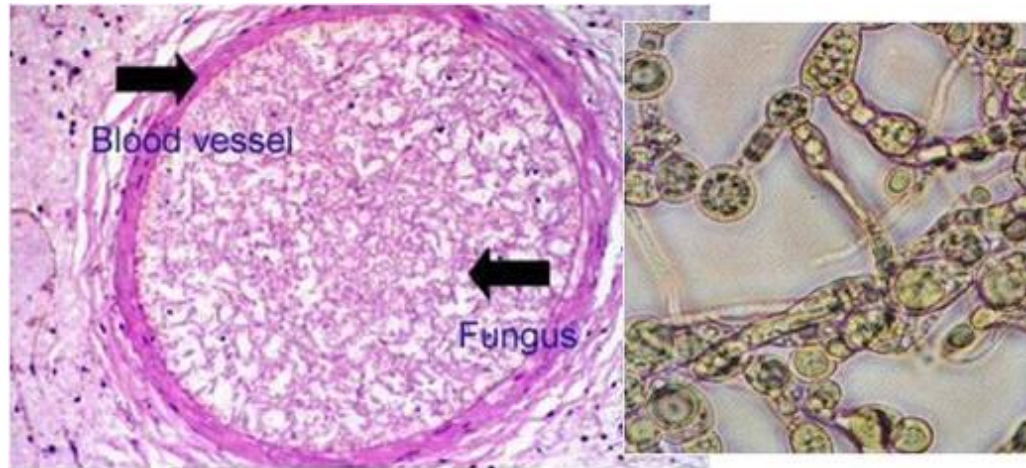
VRCZは、海外のFN患者における無作為化比較試験においてL-AMBとの非劣性を証明できず、FNとしての保険適応が取得できなかった。欧州のガイドラインでは、B-Iレベルで推奨されている。

接合菌症 (Zygomycosis)

zygomycosis

zygomycosisは真菌感染の3~4%を占め、Mucor症は全体の約20%を占めるとされている。zygomycetes綱mucorales目によって起こることが多いためzygomycosis=mucormycosisと考えるケースがほとんどである。Rhizopus、Rhizomucor、Absidia、Basidiobolusなどの様々な真菌種による感染症の総称と考えるべきである。近年はCunninghamella bertholletiaeの増加が目立ってきている。

Organism isolated	No. (%) of all patients
<i>Rhizopus</i> species	218 (47)
Not speciated	125 (27)
<i>R. oryzae</i>	55 (12)
<i>R. rhizopodiformis</i>	20 (4)
<i>R. microsporus</i>	11 (2)
<i>R. nigricans</i>	7 (2)
<i>R. stolonifer</i>	1 (1)
<i>Mucor</i> species	85 (18)
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	34 (7)
<i>Apophysomyces elegans</i>	27 (6)
<i>Absidia</i> species	25 (5)
<i>Saksenaëa</i> species	21 (5)
<i>Rhizomucor pusillus</i>	19 (4)
<i>Entomophthora</i> species	13 (3)
<i>Conidiobolus</i> species	10 (2.2)
<i>Basidiobolus</i> species	9 (2)
<i>Cokeromyces</i> species	3 (0.6)
<i>Syncephalastrum</i> species	1 (0.2)



接合菌症 (Zygomycosis)

大気中に浮遊している胞子を肺あるいは副鼻腔に吸入するルートが最も多い。
外傷や熱傷に伴う皮膚への直接浸潤。
食品などと一緒に菌を経口的に摂取することによる消化管への侵入。

Mucorr sppの肝膿瘍



病型: 肺型、鼻-脳型、消化管型、皮膚型

血管に侵入し梗塞、壊死を形成する。

基礎疾患:

著明な好中球減少、HSCT、ステロイド投与、糖尿病(ケトアシドーシス)、デフェロキサミン、熱傷
VRCZのbreakthrough感染症。

症状・検査

発熱、咳嗽、胸痛、気道出血などIPAと類似。進行は早い。副鼻腔に進展した場合は眼窩、顔面、口蓋を破壊し中枢神経に侵入。

肺では非特異的なconsolidationや結節、空洞を認める。副鼻腔症状、多発性結節がIAとの鑑別に有用との報告あり。肺CTにおけるreversed haloが比較的多く見られるとの報告もある。

特異的な血清診断なし。βDグルカンも上昇しない。血行性播種している状況でも血培陽性率は低い。診断は病理診断が重要→出血傾向などから困難な場合がほとんど。

治療

進行は急激なため確定診断を待つことなく臨床像から疑って積極的に治療を開始する。

L-AmB, posaconazole をできる限り大量で使用する。日本ではposaconazoleは使用できない。
アムビゾーム® 3-5mg/kgかそれ以上で。併用療法も検討。

トリコスポロン症

Trichosporon sppは菌種は多いが、深在性真菌症のほとんどがT. asahiiによる。夏型過敏性肺臓炎の原因菌でもある。土、水、植物などに生息。ヒトでは腸管内や皮膚に常在している。酵母の一種。

細胞壁に(1→3)-βDグルカンをもつ。

細胞膜にクリプトコッカスと共通の抗原性を持つマンナンを持つ。

腸管あるいは血管内留置カテーテルなどの皮膚、肺などからの侵入が想定されている。

基礎疾患：全身状態不良患者に多い。好中球減少症、移植、ステロイド、AIDS、熱傷など。

キャンディン系薬剤投与時におけるbreakthrough感染症の報告がある。

症状・検査：

播種性カンジダに類似。皮膚病変として潰瘍を伴う多発性の斑丘疹、膿疱性水疱や結節がある(約70%)。肺病変では咳嗽、気道出血、呼吸困難。βDグルカンは多くの場合陽性。クリプトコッカス抗原もしばしば陽性。

診断：

培養による菌の検出。

生検では他の酵母様真菌との鑑別がしばし困難。

治療：

アゾール系が中心。VRCZが第一選択。キャンディンは無効。AmBは感受性が菌種により異なるがMIC次第では使用することもある。



フザリウム症

糸状菌 *Fusarium* sppによる感染症。
医療施設内では水周りに多いという報告。
近年、先進諸国で増加傾向。
診断、治療に関して信頼できるevidenceやガイドラインはない。



日和見感染症。好中球減少症、GVHD、熱傷、臓器移植など。

厳密な感染ルートは解明されていない。もともとは皮膚感染症。空気中に浮遊する胞子を吸い込んで感染、留置カテーテルからの真菌血症から全身に播種などが想定されている。

皮膚に播種性病変を形成しやすい(約70%)
多発性有痛性紅斑、斑丘疹、中心性壊死。

血液培養が高率に陽性(約60%)
 β Dグルカンも多くの場合陽性。

薬剤感受性は菌種や菌株により異なる。
全体的に有効性は低い。

VRCZ, L-AmB、posaconazoleなど。
evidenceが少ない！

