

## 深在性真菌症の診断と治療・予防

神戸大学医学部附属病院 感染制御部  
時松一成

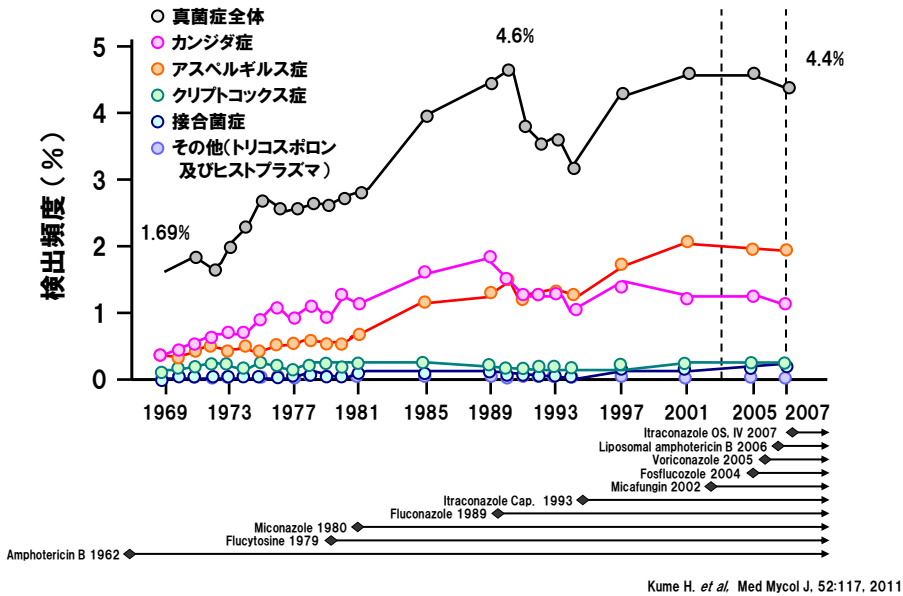
## 深在性真菌症の特徴



	感染症の治療・感染制御の基本事項	真菌感染症の特徴
治療	感染症の病原体が何かを診断する	診断が困難 ⇒ <b>診断が遅れる</b> ・病原体の採取が難しい(基礎疾患が重篤) ・同定が難しい
	適切な抗菌薬を使用する	使用できる抗真菌薬は限られており、副作用や薬剤相互作用を有するものが多い ⇒ <b>適切と思われる治療にも抵抗性</b>
制御	病原体に感染しないよう予防する	環境中の常在(真)菌が多く、中にはヒトに定着しているものもある ⇒ <b>環境真菌、内因性感染</b>
	耐性微生物が出現しないよう注意する	薬剤耐性機序が明らかになっていない ⇒ <b>適切な抗真菌薬使用法が確立されていない</b>

阪神真菌症フォーラム

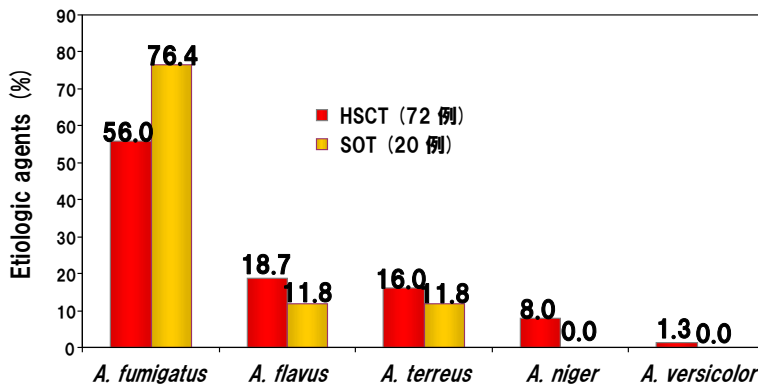
病理剖検例における日本の深在性真菌症検出頻度の年次推移



阪神真菌症フォーラム

移植患者での侵襲性アスペルギルス症の原因菌種

- Prospectively collected data about the incidence of invasive aspergillosis among 4,621 hematopoietic stem cell transplants (HSCT) and 4,110 solid organ transplants (SOT) at 19 sites in the United States, during a 22 month period from 1 March 2001 through 31 December 2002
- The aggregate cumulative incidence of aspergillosis in the first 12 months after transplantation was:
  - 0.5% of autologous HSCT and 2.9% of allogeneic HSCT
  - 0.1% of renal, 0.3% of liver, 0.8% of heart, and 2.4% of lung transplants



Adapted from: Morgan J. et al. : interim results of a prospective multicenter surveillance program. Med Mycol. 43 (suppl 1): S49, 2005.

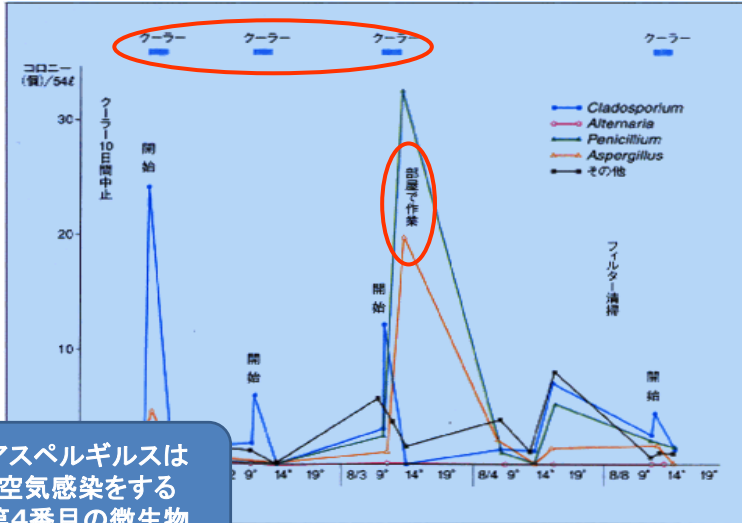
## ポイント！ アスペルギルス菌種の同定の重要性

- 37℃ および 27℃
- 少なくとも1週間培養(2-4週見るのが望ましい)
- シクロヘキシミド含有の培地はさける  
サブロー培地<ポテトデキストロール培地

## ポイント！ 環境因子にも留意する

- 換気設備や空調の不備はリスク因子
- ICU入室はリスク因子
- 重症のインフルエンザ感染症やサイトメガロウイルス感染症後もリスク因子

## クーラー使用前後における室内空中浮遊真菌



アスペルギルスは  
空気感染をする  
第4番目の微生物

参天製薬ホームページ [http://www.santen.co.jp/al/al\\_kabi1.html](http://www.santen.co.jp/al/al_kabi1.html)  
国立衛生試験所衛生微生物部 高島 浩介  
参考文献/鳥居 新平: J.Antibact. Antifung. Agents 14, 183, 1986



# 浮遊真菌

アスペルギルス症は空気感染対策、特に建築物工事における対策



工事個所の密閉・遮蔽後



1m<sup>3</sup>に14-25個の  
アスペルギルスの孢子

97.2% *A.fumigatus*  
3.9% *A.niger*  
3.9% *A.terreus*

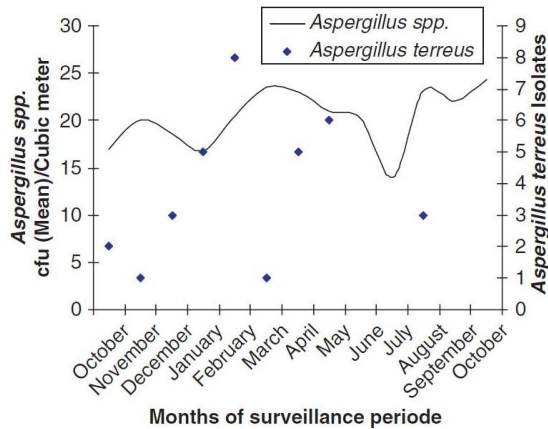


Fig. 1. Concentration of airborne *Aspergillus* spp. and *Aspergillus terreus* conidia (inside and outside) over the 12-month surveillance period (2004-2005).

Blum G, et al. A 1-year *Aspergillus terreus* surveillance study at the University Hospital of Innsbruck: molecular typing of environmental and clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 14, 1146-1151, 2008

1年間に34株が環境(病院内4株)から、15株が患者検体から分離された。遺伝子パターンに一致性はなかった。鼻腔66例(3.7%)からアスペルギルス属が分離された。*A.terreus* は1株のみ。IAは全体で1例のみ。

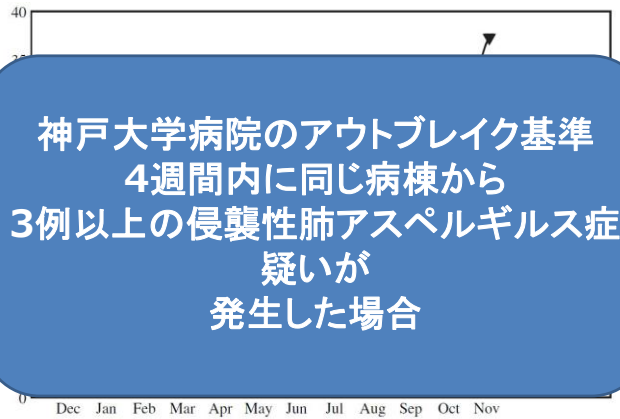


Figure 1. Seasonal variation of *Aspergillus* spp. mean concentration in samples collected inside (▽) and outside (▼) the main building between December 2007 and November 2008. Comparison:  $P < 0.05$ .

- 4919環境株を調査、環境分離菌は季節的変動が大きかった。A. terreusは9株(0.2%)しか検出されなかった。
- 240人(855検体)の鼻腔の監視培養を行った。10例で陽性、その後のアスペルギルス症の発症には関係が見出せなかった。

Ruping MJGT, et al. J Hospital Infect 78: 226, 2011

**TABLE 3. Variables selected for prediction of invasive pulmonary aspergillosis by multivariate logistic regression analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease and clinical isolation of *Aspergillus* from lower respiratory tract (LRT) samples**

	Wald	p	OR	95% CI Inferior	Superior
ICU admission	4.758	0.029	2.406	1.093	5.294
1. ICUの入室					
2. 3か月以内の入院					
3. 3か月以内のステロイド剤の前治療(700mg)					
4. 入院後のステロイド治療					
5. 入院3か月以内の抗菌薬					
Constant	66.327	0.000	0.034		

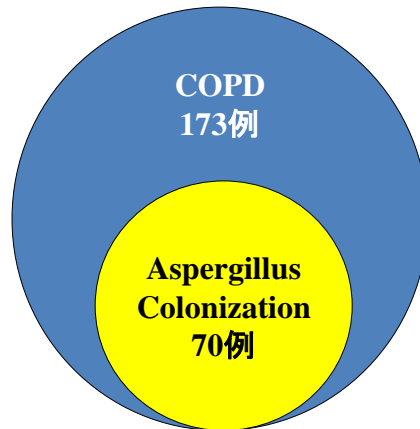
ICU, intensive-care unit.

<sup>a</sup>In the 3 months prior to admission.

<sup>b</sup>From admission to the first clinical isolation of *Aspergillus* from LRT samples.

BMC Infect Dis. 2013; 13: 29

## COPD患者とアスペルギルス



Barberan J et al: J Infect 65, 447-452, 2012

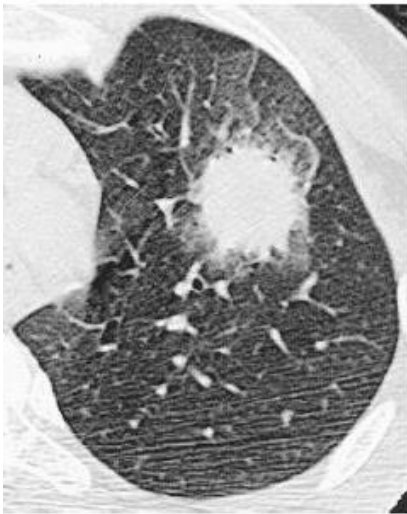
### ポイント！ 環境因子にも留意する

- 換気設備や空調の不備はリスク因子
- ICU入室はリスク因子
- 重症のインフルエンザ感染症やサイトメガロウイルス感染症後もリスク因子

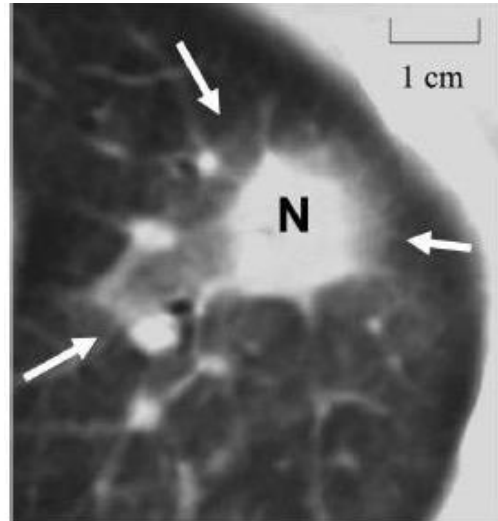
## ポイント！ 気管支鏡検査の重要性

- 診断の精度をあげるために必要な場合が多い
- 専門医のいる施設では安全に行える
- 少なくとも、感染症の診断には有用である
- 非血液疾患ではより積極的に考慮する

## CT Halo sign



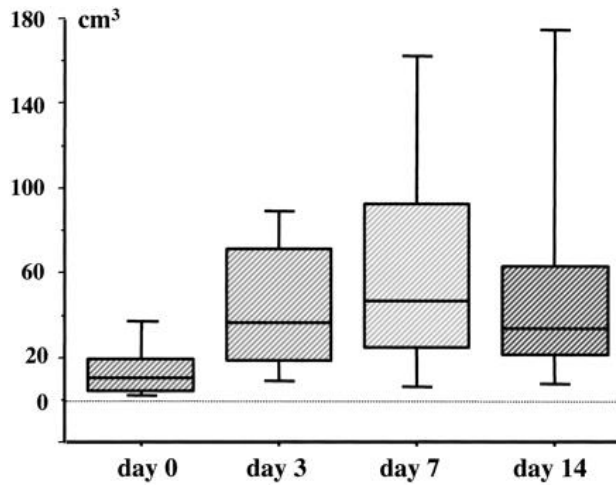
Caillot D: J Clin Oncol 19:253-9, 2001.



Green RE : CID 44: 373-9, 2007.



阪神真菌症フォーラム



Evolution of the thoracic aspergillary volume. From day 0 to days 3, 7, and 14, the volume significantly increased approximately three- to four-fold ( $P < .01$ ). Conversely, the volume remained stable between day 7 and day 14 ( $P = .6$ ).

*D. Caillot et al. J Clin Oncol, 2001;19: 253-259*

阪神真菌症フォーラム

**Characteristics of 71 Sequential Thoracic CT Scans in 25 Patients With IPA**

Time after IPA diagnosis, days	Day 0	Day 3	Day 7	Day 14
	0	2-5	6-10	11-19
<b>halo sign</b>	<b>100%</b> (24/24)	<b>68%</b> (8/13)	<b>22%</b> (4/18)	<b>19%</b> (3/16)
<b>low- or nonspecific images</b>	None	<b>31%</b> (4/13)	<b>50%</b> (9/18)	<b>18%</b> (3/16)
<b>air-crescent signs</b>	None	<b>8%</b> (1/11)	<b>28%</b> (5/18)	<b>63%</b> (10/16)
<b>volume of aspergillary lesions, cm³</b>	11 (0.1-57)	<b>37</b> (9-119)	<b>47</b> (4-167)	<b>34</b> (2-202)

*D. Caillot et al. J Clin Oncol, 2001;19: 253-259*

## 診断カテゴリー

### Proven (確定診断)

病巣から培養(+), または病理組織(+)

### Provable (臨床診断)

リスク因子+臨床症状  
特徴的な画像所見(+)**かつ**真菌学的検査(+)

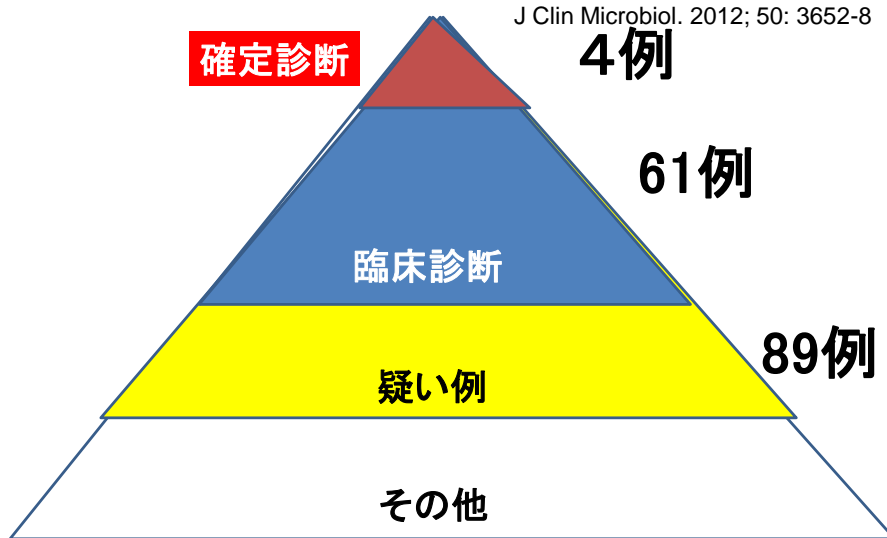
### Possible (疑い例)

リスク因子+臨床症状  
特徴的な画像所見(+)**または**真菌学的検査(+)

真菌学的検査 = 血清学的補助診断、PCR、呼吸器検体からの培養または病理学的所見

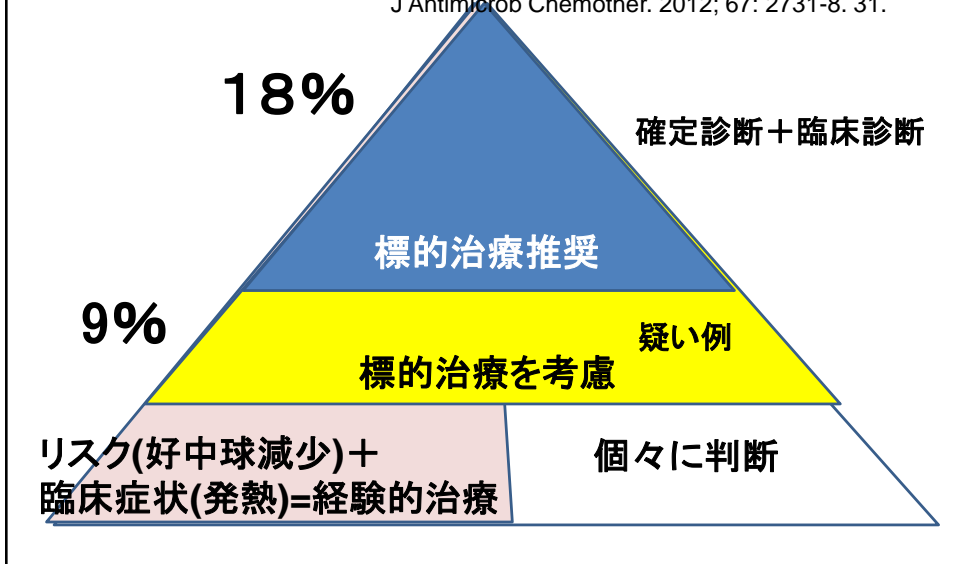
## 抗真菌薬が投与された423例

J Clin Microbiol. 2012; 50: 3652-8



# カテゴリー別の死亡率

J Antimicrob Chemother. 2012; 67: 2731-8. 31.



# ガラクトマンナン抗原検査

Table 4. Pooled sensitivity and specificity of the galactomannan assay for diagnosis of invasive aspergillosis (IA).

Studies	Cases of proven IA				Cases of proven or probable IA			
	TP/(TP+FP)	Pooled sensitivity (95% CI)	TN/(TN+FP)	Pooled specificity (95% CI)	TP/(TP+FN)	Pooled sensitivity (95% CI)	TN/(TN+FP)	Pooled specificity (95% CI)
All	163/229	0.71 (0.68-0.74)	3601/4055	0.89 (0.89-0.90)	250/407	0.61 (0.59-0.63)	2839/3060	0.93 (0.92-0.94)
Studies limited to patients								

- 1.0-0.5が用いられていた
- 血液悪性腫瘍を主な対象とした27の研究のメタアナリシス検討では、感度61%、特異度93%であった
- しかし、この解析におけるガラクトマンナン抗原のカットオフ値は0.5-1.5と様々であった
- カットオフ値を0.5とした3つの研究のメタアナリシスの結果は、感度79%、特異度86%であり、特異度を下げることなく、感度が向上した

NOTE: BM, bone marrow transplantation; EORTC/MSG, European Organization of the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group; FN, no. of cases with false-negative result; FP, no. of cases with false-positive result; TN, no. of cases with true-negative result; TP, no. of cases with true-positive result.

Clin Infect Dis 2006; 42:1417

## BALF中のガラクトマンナン抗原 (COPD)

- 血清と比較してBALFでのガラクトマンナン検査の感度が高い

Crit Care. 2012;16: R138

Table 2 Results of BALF and serum GM detection and isolation of *Aspergillus* from LRT in critically ill COPD patients.

	BALF GM ( 95%CI) (cut-off 0.8)	BALF GM ( 95%CI) (cut-off 0.5)	Serum GM ( 95%CI) (cut-off 0.5)	Isolation of <i>Aspergillus</i> from LRT ( 95%CI)
Sensitivity (%)	88.9 (76.8 to 101)	88.9 (76.8 to 101)	77.8 (61.8 to 93.8)	66.7 (48.6 to 84.8)
Specificity (%)	100 (100 to 100)	47.1 (27.9 to 66.3)	100 (100 to 100)	100 (100 to 100)
PPV (%)	100 (100 to 100)	47.1 (27.9 to 66.3)	100 (100 to 100)	100 (100 to 100)
NPV (%)	94.4 (85.6 to 103.2)	88.9 (76.8 to 101)	89.5 (77.7 to 101.3)	85.0 (71.3 to 98.7)
TCR (%)	96.1 (88.7 to 103.5)	61.5 (42.8 to 80.2)	92.3 (82.1 to 102.5)	88.5 (76.2 to 100.8)

For probable IPA and control patients (n = 26).

BALF, bronchoalveolar lavage fluid; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GM, galactomannan; IPA, invasive pulmonary aspergillosis; LRT, lower respiratory tract; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; TCR, total consistent rate.

## 好中球減少患者に対する気管支鏡検査

- IPAは、ムーコル症など他の感染症や感染症以外の呼吸器疾患との鑑別が必要な場合がある
- 非血液疾患では、診断的価値は高い
- 呼吸器専門医や呼吸器内視鏡専門医と相談し、可能な限り気管支鏡検査を実施し、培養検体および組織検体の採取を検討する

## 非血液疾患でのガラクトマンナン抗原

- 臓器移植を対象とした3つの研究(カットオフ値は0.5-1.0)を検討したメタアナリシスでは、感度22%、特異度84%と、血液疾患を対象としたものと比べ低い感度を示した。  
Pfeiffer CD. Clin Infect Dis 2006; 42:1417.
- COPDなどの非血液疾患では、IPAでの血中のガラクトマンナン抗原の検査の感度は血液疾患領域に比べ低いと報告された。  
Clin Infect Dis 2007, 45: 205-216  
Guinea J. Med Mycol. 2008; 46: 575-9

## 気管支鏡検査

- 本症を疑う場合は、可能な限り気管支鏡検査を実施し、培養検体および組織検体の採取を行う。
- 気管支肺胞洗淨液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中のガラクトマンナン抗原の測定は診断に有用である(保険適応外)。

## ポイント！ 気管支鏡検査の重要性

- 診断の精度をあげるために必要な場合が多い
- 専門医のいる施設では安全に行える
- 少なくとも、感染症の診断には有用である
- 非血液疾患ではより積極的に考慮する

## 侵襲性肺アスペルギルスの治療

## 診断カテゴリー

### Proven (確定診断)

病巣から培養(+),または病理組織(+)

### Provable (臨床診断)

リスク因子+臨床症状  
特徴的な画像所見(+)**かつ**真菌学的検査(+)

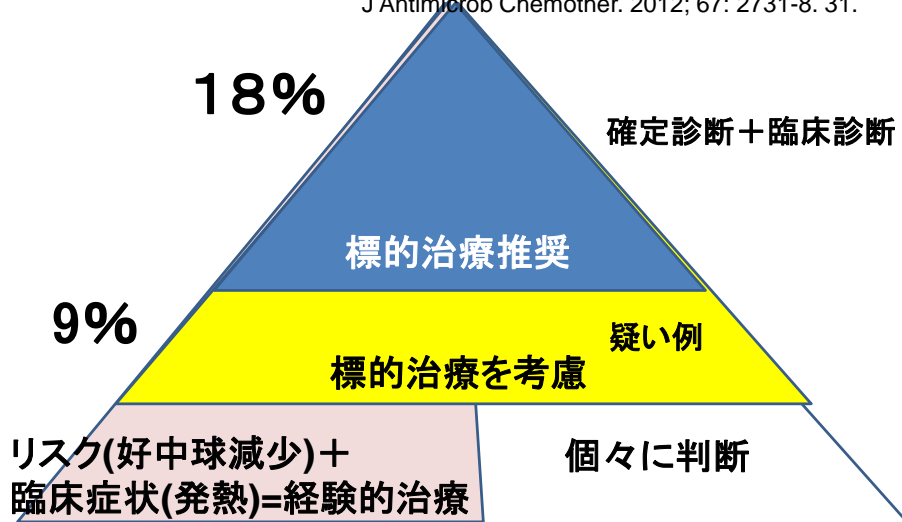
### Possible (疑い例)

リスク因子+臨床症状  
特徴的な画像所見(+)**または**真菌学的検査(+)

真菌学的検査=血清学的補助診断、PCR、呼吸器検体からの培養または病理学的所見

## カテゴリー別の死亡率

J Antimicrob Chemother. 2012; 67: 2731-8. 31.



## 侵襲性肺アスペルギルス症の治療薬

	標的治療	経験的治療
第一選択薬	VRCZ	L-AMB
	L-AMB	CPFG
		MCFG
代替薬	CPFG	VRCZ
	MCFG	ITCZ
	ITCZ	

## 標的治療：抗真菌薬のエビデンス（1）

- ・ VRCZとAMPH-B ランダム化比較試験(227 例)

対象 proven/ probableのIPA  
 12 週目の有効率(生存率)  
 VRCZ群 53%(71%) AMPH-B群 32%(58%)  
 N Engl J Med. 2002; 347: 408-15
- ・ L-AMBの低用量 高用量 ランダム化比較試験(96例)

対象 proven/ probableのIPA  
 12週目の有効率(生存率)  
 3mg/kg/day(低用量) 50%(72%)  
 10mg/kg/day(高用量) 46%(59%)  
 Clin Infect Dis. 2007; 44: 1289-97



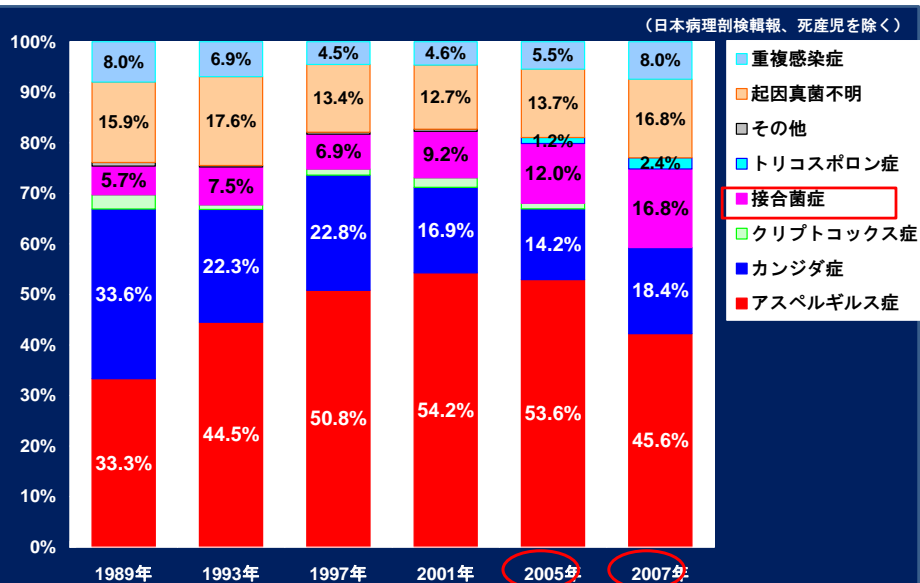
## 標的治療：抗真菌薬のエビデンス（２）

- CPFG の前向き観察試験(61 例)  
6週生存率 66% 12週生存率 53%  
J Antimicrob Chemother. 2009; 64: 1274-81
- MCFGの前向き観察試験  
第一選択薬の有効性 6/12(50%)  
サルベージ療法 9/22( 40.9%)  
J Infect. 2006; 53:337-49
- ITCZの前向き観察試験(31例)  
12日間点滴静注し→ 経口カプセル薬に変更 12週間投与  
有効率 48% Clin Infect Dis. 2001; 33: e83-90

## 発熱性好中球減少症に対する経験的治療

薬剤	比較薬	有効性	有害事象	文献
L-AMB	AMPH-B	同等	軽減	N Engl J Med. 1999
CPFG	L-AMB	同等	軽減	N Engl J Med 2004
MCFG	CPFG	同等	-	Leuk Lymphoma 2009 Ann Hematol 2012
VRCZ	L-AMB	非劣性の証明が できず		Engl J Med 2002 * J Infect Chemother. 2013
ITCZ	AMPH-B	同等	軽減	Ann Intern Med 2001

# 侵襲性真菌症のピットホール

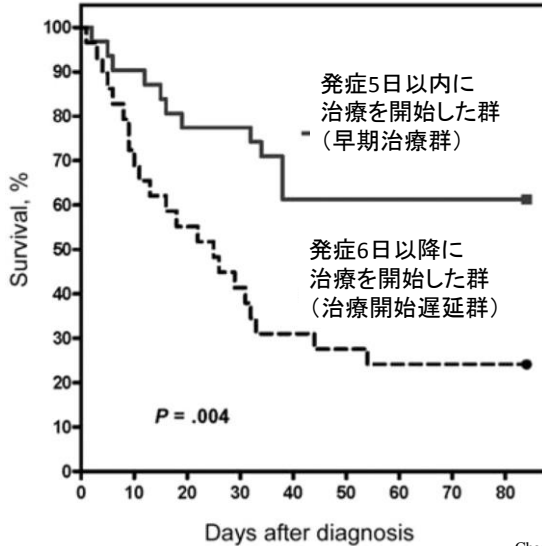


備考：各年次の白血病剖検例における内臓真菌症例数は、435例(1989年)、319例(1993年)、246例(1997年)、260例(2001年)183例(2005年)および135例(2007年)である。

日本医科大学 客員教授 久米 光先生 監修

## ムーコル症の治療

接合菌症に対するAMPH-B製剤の早期治療開始群と治療遅延群の生存率の比較  
( $P=.004$ , by log-rank test).



発症 6日以降に治療を開始した群(治療遅延群)では死亡率が2倍も高い。

侵襲性肺アスペルギルス症 ムーコル症は、確定診断を待たず、治療を開始する

Chamilos G, *et al.* Clin Microbiol Infect.47 : 503-509, 2008

## 阪神真菌症フォーラム

### 侵襲性肺アスペルギルス症か、接合菌症か、その臨床的特徴は？

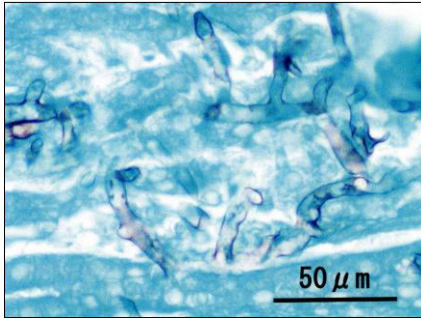
	肺接合菌症 (n=16)	侵襲性肺アスペルギルス症 (n=29)	単変量解析 P	多変量解析 P
糖尿病の既往	8/16 (50%)	5/29 (17%)	0.03	
副鼻腔炎の合併	5/16 (31%)	0/29 (0)	0.004	0.026
顔面腫脹	4/16 (25%)	0/29 (0%)	0.01	
VRCZ予防投与	9/16 (56%)	4/29 (14%)	0.005	0.023
10個以上の結節影	7/11 (64%)	3/17 (18%)	0.02	0.012
胸水	10/16 (63%)	8/24 (33%)	0.01	0.042

Table 1, 2より、抜粋改変

Halo sign, masses, cavities, air-crescent signは、両群とも差がなかった。

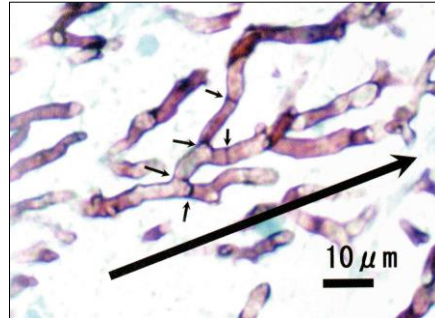
Chamilos G, Predictors of Pulmonary Zygomycosis versus Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Cancer. Clin Infect Dis. 41:60-66, 2005

## ムーコル症とアスペルギルス症



明らかな隔壁がみられず、鈍角に分岐する菌糸が空洞状で太さが不均一

**ムーコル(接合菌)症**



隔壁があり、Y字状に分岐する菌糸の太さが均一で、同方向に伸びる

**アスペルギルス症**

## 肺ムーコル症の胸部CT所見

- 侵襲性肺アスペルギルス症に類似
- 40%に空洞を認め、halo signやair crescent signを認めることがある

McAdams HP, et al: AJR 168: 1541-1548, 1997

- Reversed halo signは、侵襲性肺アスペルギルス症よりも頻度が高い

Wahba H, et al: CID 46: 1733-1737, 2008

## まとめ

- 侵襲性アスペルギルス症の診断はリスク因子＋真菌学的検査が重要である。
- 血液疾患、非血液疾患にかかわらず、IPAの確定診断例、臨床診断例では標的治療を開始する。
- 疑い例も、診断のための検査を行いながら標的治療を開始する。
- 標的治療では、VRCZとL-AMBが第一選択薬となるが、それぞれの特質や副作用に注意する。
- 第一選択薬が無効の場合、原因菌種の特定は、さらに重要になる。ピットフォール