

第4回大阪真菌症研究会 平成23年2月26日

## 「血液領域の深在性真菌症 ～最近の話題～」

帝京大学医学部附属溝口病院第4内科  
吉田稔

### 深在性真菌症：診断

#### EORTC/MSGの診断基準2002年版と2008年版

- Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: an International Consensus. [Clin Infect Dis 34: 7-14, 2002](#)
- Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. [Clin Infect Dis 46: 1813-1821, 2008](#)

#### 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007

- 深在性真菌症のガイドライン作成委員会、編 協和企画、2007; 1-127

## 診断カテゴリー

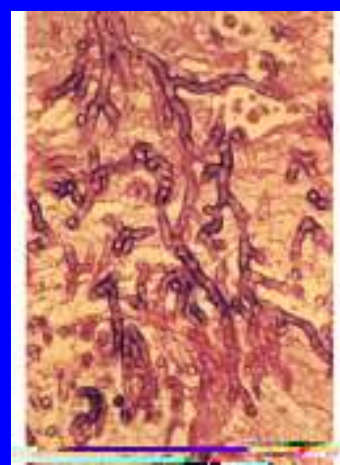
・Proven fungal disease/infection (確定診断例): 病巣から培養または生検ないし病理組織で真菌が確認された確定診断例。実際には侵襲的な検査が実施されない事が多いために症例は少ない。

・Probable fungal disease/infection (臨床診断例): 宿主因子と臨床的基準と菌学的基準の3つが揃った症例で、臨床的には確定診断例にほぼ準じた症例である。

・Possible fungal disease/infection (疑い例): 宿主因子と臨床的基準があるが、菌学的基準が証明出来ない症例。以前は宿主因子があり、臨床的基準か菌学的基準のいずれかがある症例であった。我が国の疑い例は現在も臨床的基準か菌学的基準のいずれかがあればよい。

## Proven fungal disease/infection

感染巣から無菌的に採取された生検標本や針吸引検体から真菌が組織病理学的検査ないし培養で陽性、あるいは真菌血症



## Probable invasive fungal disease/infection



## 宿主因子 (Host factors)

好中球減少

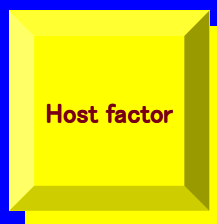
3週以上のステロイド投与

- 38° C以上の高熱または  
36° C以下の低体温に
- ・ 過去に真菌症
  - ・ AIDS
  - ・ 免疫抑制剤投与
  - ・ 過去に10日以上的好中球減少

4日以上 of 広域抗菌薬に不  
応性の発熱

GVHD

2002



好中球減少

3週以上のステロイド投与

同種造血幹細胞移植

T細胞性免疫抑制薬投与

重症免疫不全

2008

## 臨床的基準 (Clinical features)

### 下気道感染

下記のCT画像のうち一つ:  
辺縁鮮明な結節±haloサイン  
Air crescentサイン  
空洞

### 副鼻腔感染

副鼻腔炎を示す画像所見+以下のうち一つ:  
急性局所痛  
黒色痂皮を伴う鼻潰瘍  
副鼻腔から眼窩を含む骨性バリアを越える伸展

### 中枢神経感染

少なくとも以下のうちひとつ:  
画像での巣状病変  
MRIまたはCT所見での髄膜増強像

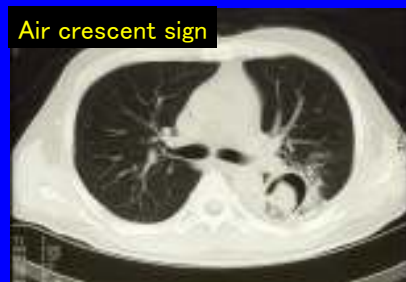
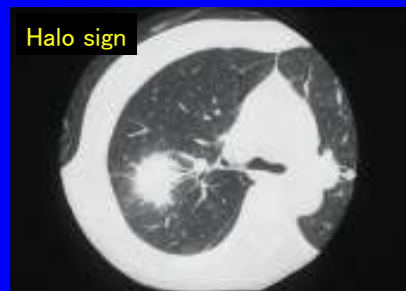
### 播種性カンジダ感染

2週間以内のカンジダ血症に少なくとも以下のうちひとつを満たす:  
肝ないし脾内の末梢性の標的様の小膿瘍 (bull's-eye病変)  
進行性の網膜の滲出性病変眼

Clinical  
feature

2008

## 侵襲性肺アスペルギルス症の代表的な画像所見



## 侵襲性肺アスペルギルス症の代表的な画像所見



多発浸潤影



胸水

## 菌学的基準 (Mycology)

BALや喀痰から糸状菌が培養

血液, BAL, CSFでの抗原

副鼻腔吸引液から糸状菌の鏡検

Mycology

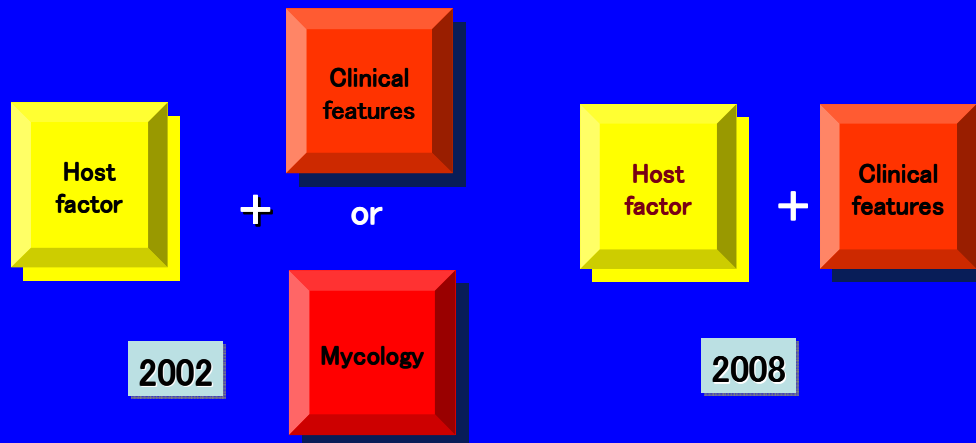
血清  $\beta$ -D-glucan

2008

BALでの糸状菌の鏡検

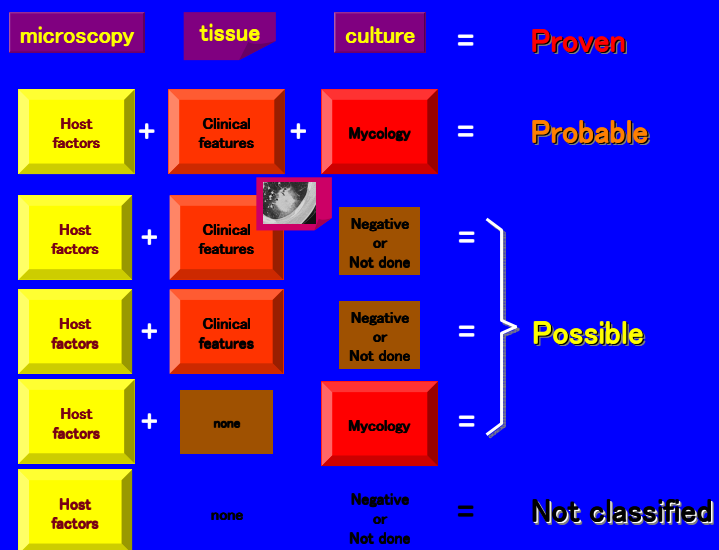


## Possible invasive fungal infection

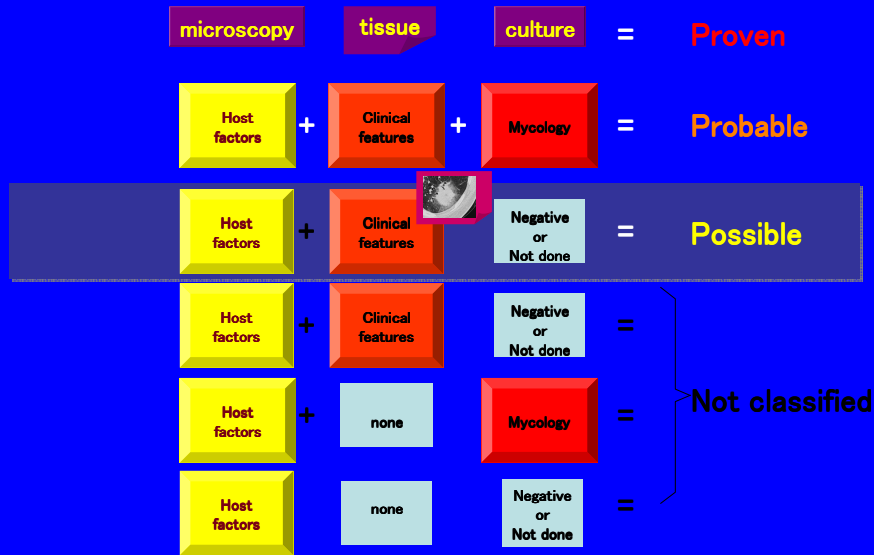


臨床現場ではこれ以外でも真菌感染症を疑うべき症例は多い！

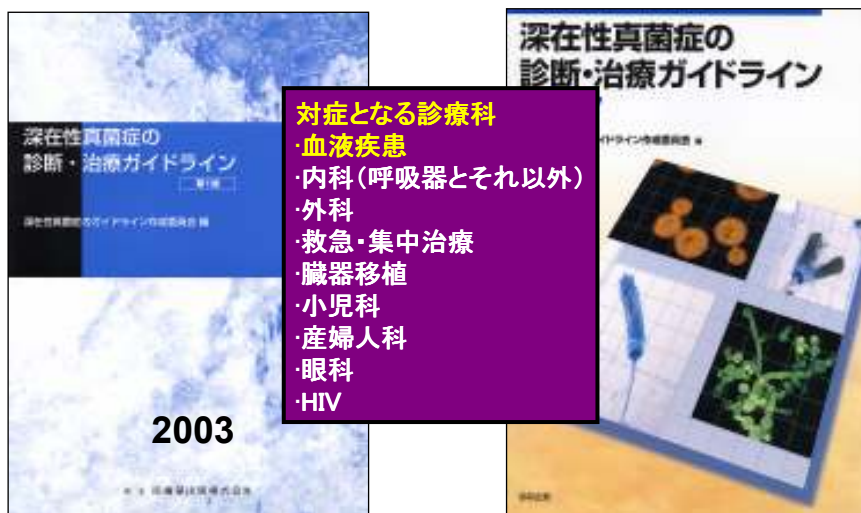
## Invasive fungal infection – 2002年版



## Invasive fungal disease – 2008年版



## 我が国の深在性真菌症のガイドライン



## β-D-グルカン

真菌の細胞壁に広く存在する多糖体

(接合菌にはない)

菌種の鑑別は出来ない

我が国で普及している測定法

ファンギテックGテストMK

β-グルカンテストワコー

感度: ファンギテック > ワコー

特異度: 疑陽性あるいは非特異反応

欧米での展開:

Fungitellの登場とエビデンスの蓄積

FDAの認可とガイドラインへの採用



## β-グルカン測定法の比較

Test kits	Fungitec G test MK	β-Glucan Test-WAKO	Fungitell
Lysate	<i>Tachypleus tridentatus</i>	<i>Limulus polyphemus</i>	<i>Limulus polyphemus</i>
Pretreatment	Alkaline	Dilution and Heating	Alkaline
Method	Chromogenic Kinetic	Turbidimetric Kinetic	Chromogenic Kinetic
Control	Pachyman ( <i>Poria cocos</i> )	Curdlan ( <i>Alcaligenes faecalis</i> )	Pachyman ( <i>Poria cocos</i> )
Sensitivity	3.9 pg/mL	6 pg/mL	31.25/mL
Cut off	20 pg/mL	11 pg/mL	80 pg/mL
CSBG Cut off	36.0 pg/mL	204.6 pg/mL	

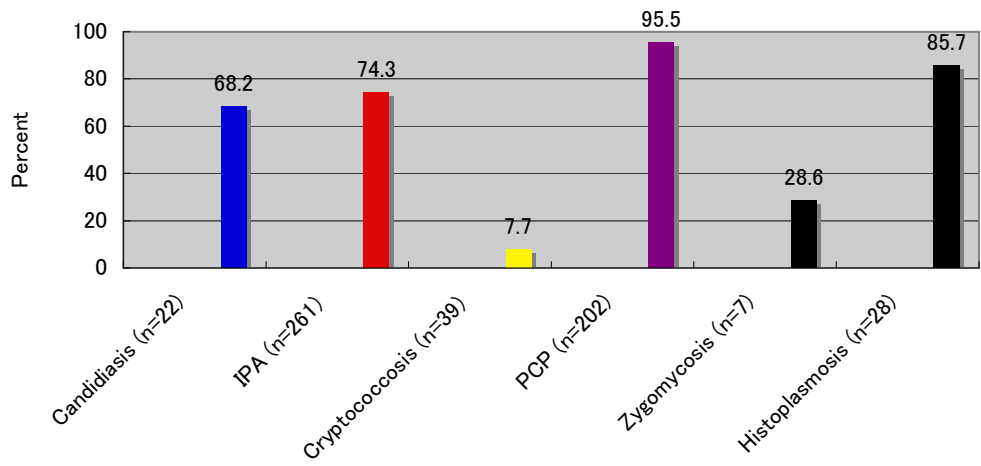
CSBG: Candida Standard β-glucan



### 米国 Associates of Cape Cod社における作業工程

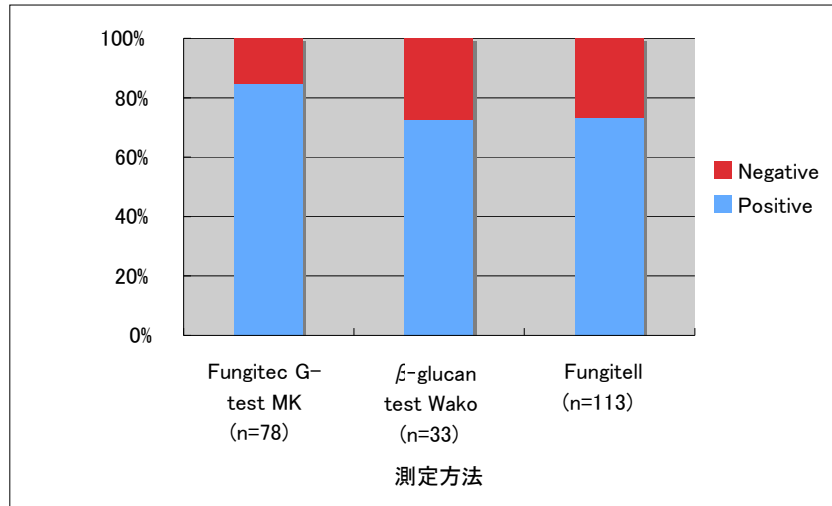


### 肺真菌症におけるBDGの感度



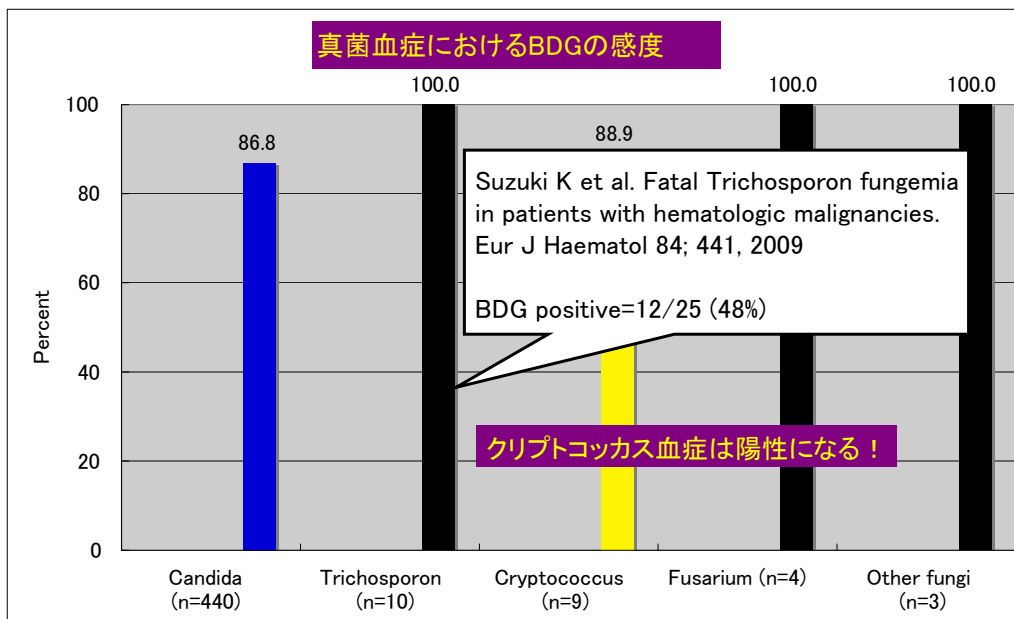
Yoshida M, et al ISHAM 2009

IPAでのβ-glucanの陽性率  
測定法別の集計



M Yoshida. β-D-Glucan Testing, in Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention, Springer, 2010

真菌血症におけるBDGの感度



Yoshida M, et al ISHAM 2009

## 深在性真菌症：治療

### IDSAのアスペルギルス症ガイドライン2008

- ・ Treatment of Aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327–60

### IDSAのカンジダ症ガイドライン2009

- ・ Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503–35.

### 接合菌症の治療指針

- ・ Recent Advances in the Management of Mucormycosis: From Bench to Bedside. *Clin Infect Dis* 2007; 48: 1743–51.

### IDSAのFNガイドライン2011

- ・ Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56–e93

## 侵襲性肺アスペルギルス症の治療 (IDSA 2008)

### 初期治療

VRCZ 4 mg/kg/日 (12時間毎)  
(loading dose 1日目 6 mg/kg)

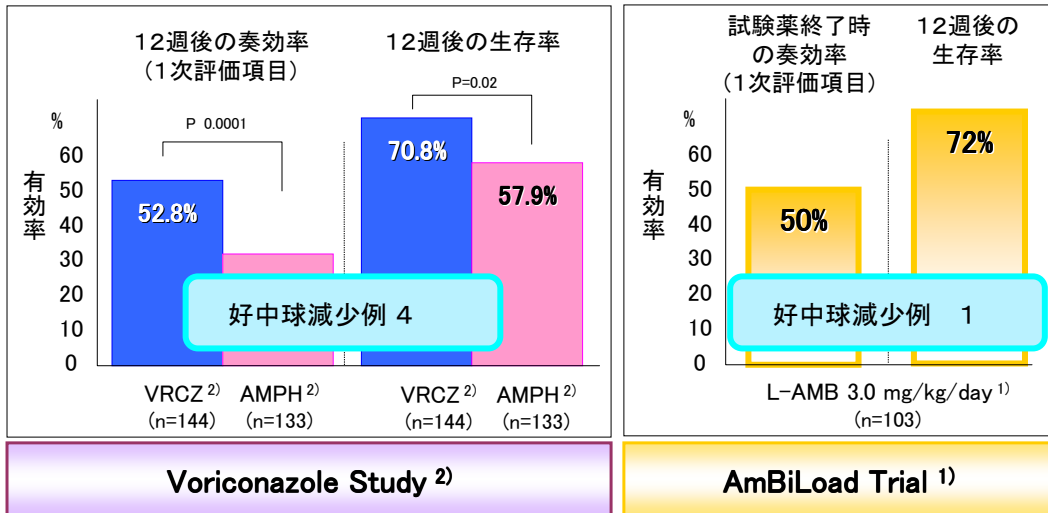


### 代替治療

リボソームAMPH 3~5 mg/kg/日  
ABLC 5 mg /kg/日  
CPFG 50 mg/日 (loading dose 1日目 70 mg/日)  
MCFG 100~150 mg/日 (投与量は確立されていない)  
PSCZ 800 mg/日 (分4、安定したら分2)  
ITCZ注射剤200mg /日 (loading dose 400 mgを2日間)

ABLC、CPFG、PSCZは本邦未発売

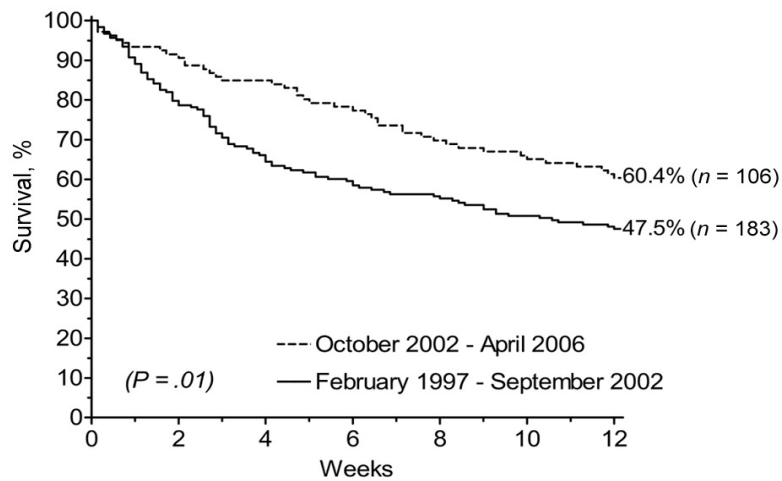
## 侵襲性アスペルギルス症を対象とした無作為化比較試験



1. Cornely OA. Clin Infect Dis. 2007; 44: 1289-1297  
 2. Herbrecht R. et al. NEJM. 347, 408-415, 2002

### Factors Associated with Overall and Attributable Mortality in Invasive Aspergillosis

Yasmine Nivoix, Michel Velten, Valérie Letscher-Bru, Alireza Moghaddam, Shanti Nataraian, Amel Cécile Fohrer, Bruno Lioure, Karin Bilger, Philippe Lutun, Luc Marcellin, Anne Launoy, Guy Freys, Jean-Pierre Bergerat, and Raoul Herbrecht



Y Nivoix, et al: Clin Infect Dis 2008;47:1176

## 抗真菌薬のEmpiric therapy (IDSA 2008)

初期治療

リポソームAMPH 3 mg/kg/日

CPFG 50 mg/日 (loading dose 1日目 70 mg/日)

ITCZ注射剤200mg/日

VRCZ 4 mg/kg (12時間毎) (loading dose 1日目 6 mg/kg)



CPFGは日本で申請中

## 新規抗真菌薬による経験的治療の大規模比較試験

薬剤	症例数	有効率(%)	IFI発症率(%)
AMPH vs L-AMPH	687	49 vs 50	8.7 vs 5.0
AMPH vs ITCZ	384	38 vs 47	2.7 vs 2.7
L-AMPH vs VRCZ	837	31 vs 26*	5.0 vs 1.9*
L-AMPH vs Caspofungin	1095	34 vs 34	4.3 vs 5.2

\*同等性証明できず、しかし有意にIFI発症少ない

Wingard JR Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl 1): S38

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007  
 ～Empiric therapy～

アスペルギルス症:

リポソームAMPH 2.5 mg/kg/日 ( A I )

MCFG 150～300 mg/日 (AII)

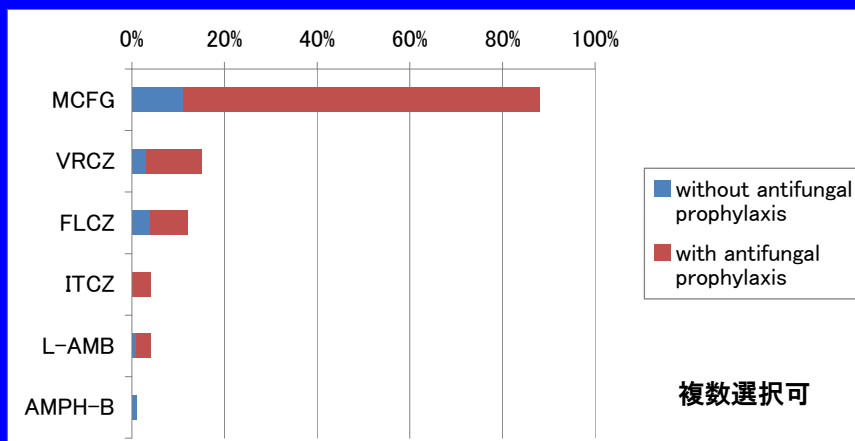
ITCZ注射剤200mg/日 ( A I ) (loading dose 400 mgを2日間)

VRCZ 8 mg/kg/日 (loading dose 1日目 12 mg/kg ) (BI)

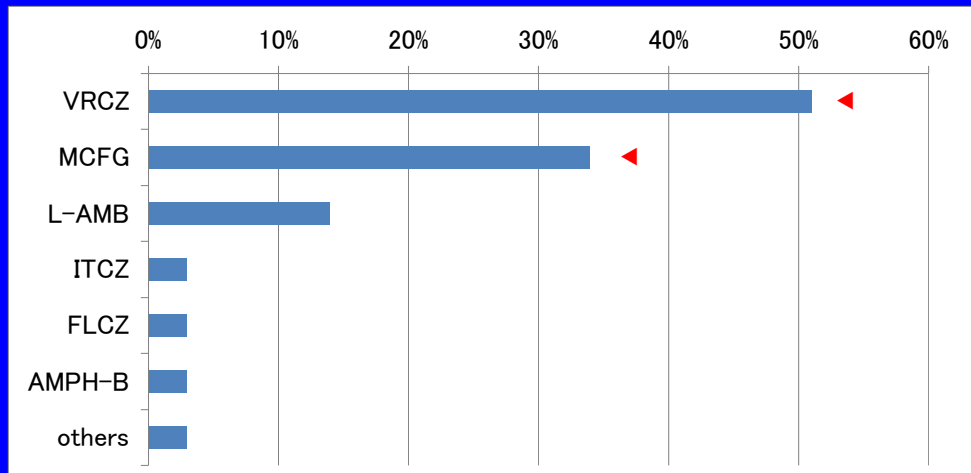
AMPH 0.7 mg～1.0 mg /kg/日 (A II)

- ◆胸部症状や検査所見(肺画像所見、GM抗原)陽性時には、当初よりVRCZ投与を考慮する(AII)。
- ◆胸部症状や副鼻腔炎症状を伴いGM抗原やBDGが陰性の時は、接合菌症が除外できるまではAMPH製剤を考慮(BIII)
- ◆中枢神経症状がある時は髄液移行を考慮してVRCZを投与する(AII)

Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: JALSGのアンケート調査(2007年秋に実施)  
 ～Empiric antifungal therapy～



## 肺に浸潤陰影がある場合の抗真菌薬の選択



Fujita H, et al. Int J Hematol 2009

## IDSA GUIDELINES

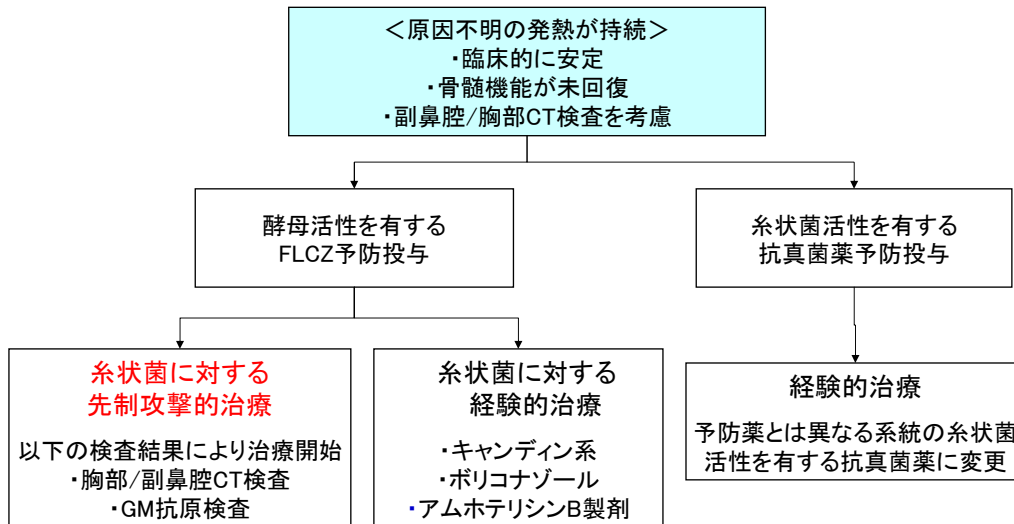
### Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Alison G. Freifeld,<sup>1</sup> Eric J. Bow,<sup>2</sup> Kent A. Sepkowitz,<sup>2</sup> Michael J. Boeckh,<sup>3</sup> James I. Ito,<sup>3</sup> Craig A. Mullen,<sup>3</sup> Issam I. Raad,<sup>4</sup> Kenneth V. Rolston,<sup>5</sup> Jo-Anne H. Young,<sup>7</sup> and John R. Wingard<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska; <sup>2</sup>Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York; <sup>4</sup>Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research, Seattle, Washington; <sup>5</sup>Division of Infectious Diseases, City of Hope National Medical Center, Duarte, California; <sup>6</sup>Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas; <sup>7</sup>Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; <sup>8</sup>Division of Hematology/Oncology, University of Florida, Gainesville, Florida; and <sup>9</sup>Departments of Medical Microbiology and Internal Medicine, the University of Manitoba, and Infection Control Services, Cancer Care Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis. 2011;52(4): e56–e93

## エンピリック抗菌薬療法4日後に発熱が持続する高リスク患者



Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis. 2011; 52: e56-e93

## 血液悪性腫瘍患者の抗真菌治療は、いつから始めるべきか？

	Empiric therapy (経験的治療)	Preemptive therapy (先制治療)
対象患者	真菌感染の証拠がなく、3-7日間の広域抗菌薬投与に不応性の発熱患者	持続性発熱があり、真菌感染のサーゲートマーカー(血清診断・画像診断)が陽性
利点	FNガイドラインで以前から推奨されている 実施が容易(広域抗菌薬不応性の発熱が持続すれば投与開始)	患者を絞ることができる コストを節約できる
欠点	真菌感染があるのは50%以下のため、抗真菌薬の無駄打ちとなる症例が少なくない  新規抗真菌薬(L-AMB, MCFG, VRCZ)を使用すれば高コスト	Empiric therapyと比べて同等の効果と安全性が得られるというエビデンスが少ない (治療開始が遅くなるので、手遅れになる懸念がある。手遅れになれば、逆に治療に要するコストが増加する可能性もある)  臨床検査、胸部CT撮影を頻回に実施する必要性あり(どのくらいの頻度が必要か不明) 現行の血清診断法や画像診断法では診断感度が不十分な可能性がある。



# GM and CT-based Pre-emptive Therapy

MAJOR ARTICLE

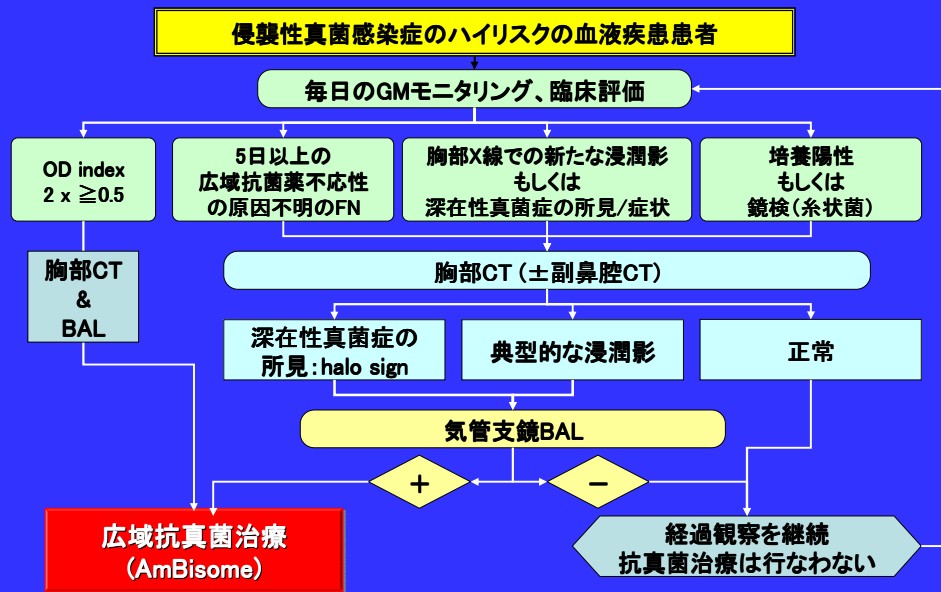
## Galactomannan and Computed Tomography-Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study

Johan Maertens,<sup>1</sup> Koen Theunissen,<sup>1</sup> Gregor Verhoof,<sup>1</sup> Johnny Verschakelen,<sup>2</sup> Katrien Lagrou,<sup>3</sup> Eric Verbeken,<sup>4</sup> Alexander Wilmer,<sup>5</sup> Jan Verhaegen,<sup>2</sup> Marc Beogaerts,<sup>2</sup> and Johan Van Eldere<sup>1</sup>

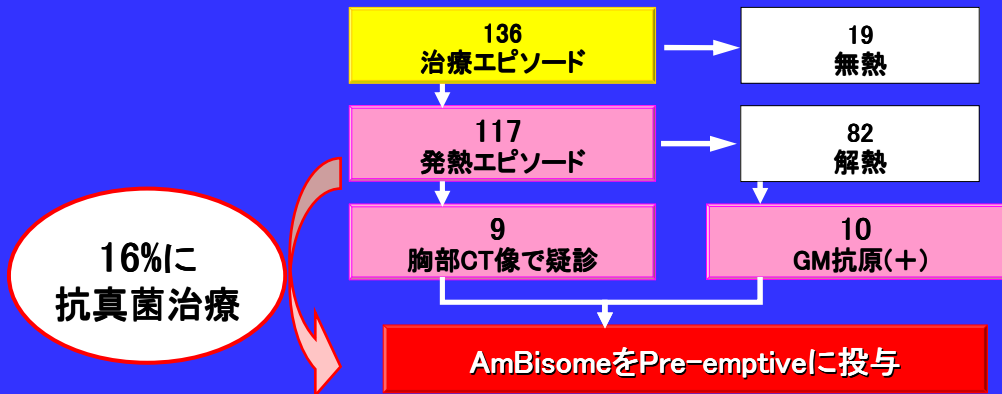
Departments of <sup>1</sup>Hematology, <sup>2</sup>Radiology, <sup>3</sup>Microbiology, <sup>4</sup>Pathology, and <sup>5</sup>Medical Intensive Care, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium

Maertens J, et al. Clin Infect Dis, 41: 1242, 2005

### ガラクトマンナン抗原およびCTを用いたPre-emptive抗真菌治療



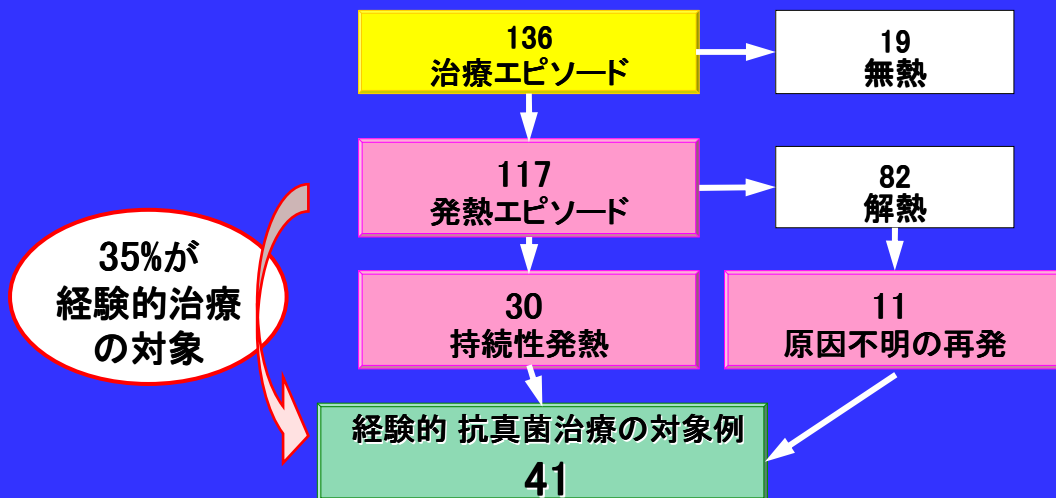
## GM and CT-based Pre-emptive Therapy



侵襲性アスペルギルス症(IA)を検出できなかった症例は無かった。  
 1例の接合菌症は、検出できなかった。  
 カンジダ血症を発症した症例は、培養で診断され、全例が治療成功した。  
 IFI患者の12週後の生存率は63.6%、IA患者の12週後の生存率は63.1%であった。

## GM and CT-based Pre-emptive Therapy

経験的な抗真菌治療戦略を行なった場合



# The PREVERT study

## PREemptive Versus EmpIRical Treatment

MAJOR ARTICLE

### Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

試験デザイン：前向き無作為オープン比較試験

試験の目的（1次評価項目）

生存率において、Preemptive群のEmpirical群に対する非劣性を検証する。

実施施設：フランスの大学病院13施設

実施時期：2003年4月～2006年2月

Cordonnier C. et al, Clin Infect Dis 2009; 48:1042-51

## 試験デザイン

試験の目的: 生存率において、Preemptive群のEmpirical群に対する非劣性を検証する。

Empirical

予防薬

D-AMB or L-AMB

治療的抗真菌薬の開始時期

- ・ 抗菌薬不応性の発熱が4日間持続した場合
- ・ 4日後から14日後までに発熱の再燃が認められた場合

Preemptive

予防薬

D-AMB or L-AMB

治療的抗真菌薬の開始時期

抗菌薬不応性の発熱が4日間持続し、何らかの真菌感染を疑う所見\*が認められた場合

\*臨床症状、画像診断による肺炎の所見

ガラクトマンナン抗原(ELISA)陽性 (週2回測定)

その他

アスペルギルス定着、急性副鼻腔炎、粘膜炎(グレード3)、敗血症性ショック、侵襲性真菌感染症を疑う皮膚病変、原因不明の中枢神経系症状、眼窩周囲の炎症所見、肝脾腫瘍、重度の下痢

## 対象患者

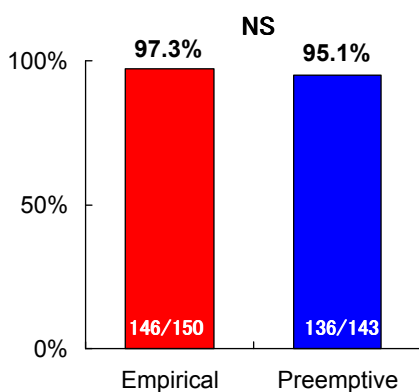
対象：18歳以上。血液悪性腫瘍があり、好中球減少(500未満)が<sup>※</sup>10日以上持続することが予想される化学療法および自家移植患者 293例 (ITT)

	Empirical (n=150)	Preemptive (n=143)
原疾患 <b>AML</b>	<b>99 (66.0 %)</b>	<b>98 (68.5 %)</b>
ALL	8 ( 5.3 %)	3 ( 2.1 %)
リンパ腫	39 (26.0 %)	36 (25.2 %)
骨髄腫	4 ( 2.7 %)	6 ( 4.2 %)
治療 <b>寛解導入療法</b>	<b>70 (46.7 %)</b>	<b>67 (46.9 %)</b>
再寛解導入療法	8 ( 5.3 %)	6 ( 4.2 %)
地固め療法	27 (18.0 %)	24 (16.8 %)
自家移植	45 (30.0 %)	46 (32.2 %)
自家移植(全身放射線照射)	8/45 (17.8 %)	6/46 (13.0 %)
好中球 <500 の期間 (中央値,範囲)	18 (6-69)	17 (5-57)
好中球 <100 の期間 (中央値,範囲)	13 (2-69)	13 (2-57)

両群間の各項目に有意差なし

## 結果

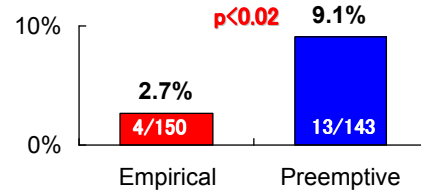
全生存率 (好中球回復2週間後)



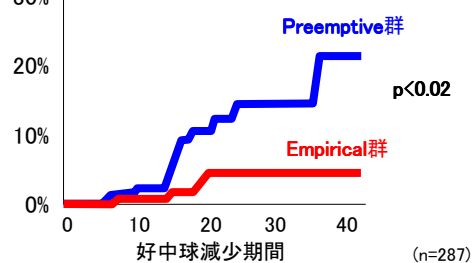
IFIによる死亡 E群 0% vs P群 2.1%  
(0/150例) (3/143例)

IFI: 侵襲性真菌感染症

IFIの発生率



好中球減少期間とIFI発症率



## Fungizone/AmBisomeを用いたPREVERT study 結果

		Empirical	Preemptive	群間差 (95%信頼区間)	P
生存率 (好中球回復2週間後)		97.3% (146/150)	95.1% (136/143)	-2.2 (-5.9~1.4)	NS
IFIによる死亡		0% (0/150)	2.1% (3/143)	-2.1 (-4.1~0.0)	NS
IFI (Proven, Probable)発症率	全体	2.7% (4/150)	<b>9.1%</b> (13/143)	-6.4 (-10.9~-1.9)	p<0.02
	寛解導入療法 実施例	3.8% (3/78)	<b>16.4%</b> (12/73)	-12.6 (-20.6~-4.6)	p<0.01
CrClの変動		-8.7 ± 20.8	-5.8 ± 27.2		NS
抗真菌薬のコスト(薬剤費のみ)			35%低い		p<0.001

**結論:**

**Preemptive群: 死亡率の上昇は認められなかったが、IFI発症率は上昇した。抗真菌薬のコストを減少させた。**

## 原疾患の治療法による層別解析

	地固め療法/自家移植		寛解導入療法		有意差 or 有効率の差 (95%信頼区間)
	Empirical (n=72)	Preemptive (n=70)	Empirical (n=78)	Preemptive (n=73)	
好中球減少(500未満)の 日数, 中央値(範囲)	11 (9-16)	12 (10-16)	<b>26</b> (21-31)	<b>26</b> (18-32)	NS
生存率 (%)	100 %	97.1%	94.9 %	93.4 %	-1.7 (-8.0~4.6)
IFI発症数 (%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	3 (3.8%)	<b>12 (16.4%)</b>	<b>-12.6</b> (-20.6~-4.6)
IFIの内訳					
カンジダ	0	0	0	5	
アスペルギルス	1	1	3	7	

(n=293)

地固め療法/自家移植群: 生存率、IFI発症率とも有意差なし  
**寛解導入療法群** : 生存率には差が見つからないが、IFI発症率は有意差あり

## PREVERT study の結果から

☆ IFIの管理には依然としてEmpiric therapyが基本になると思われるが、予測される好中球減少期間など、患者のリスクに応じてL-AMB開始のタイミングを判断するという考えもあり得る。

### 1. 寛解導入療法：好中球減少が長期にわたる

IFIを発症しやすい (IFI発症率：E群 3.8% vs P群16.4%)

→ L-AMBによるEmpirical therapyでIFI対策を行う。

IFIの発症を予防することが重要。

### 2. 地固め療法/自家移植：好中球減少が短期で回復する

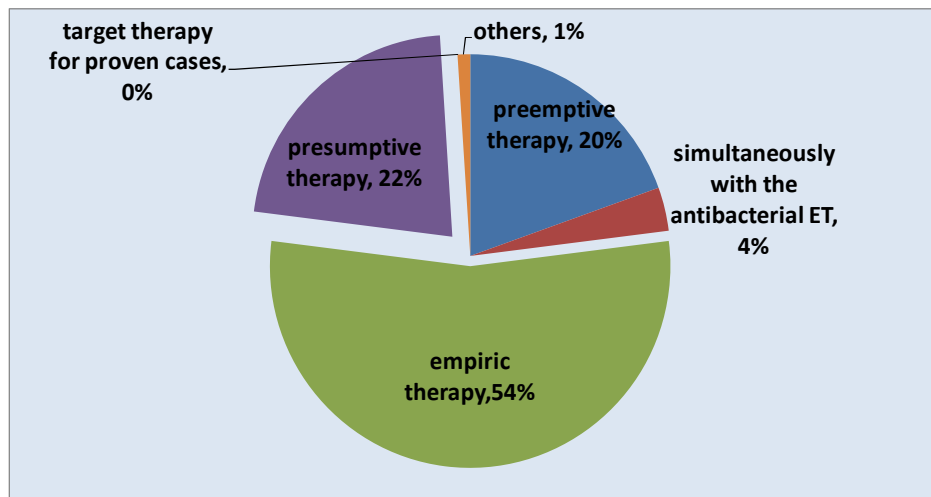
比較的IFIを発症しにくい (P群のIFI発症率：1.4%)

→ L-AMBによるPreemptive therapyでIFI対策を行う。

コストの軽減につながる可能性がある。

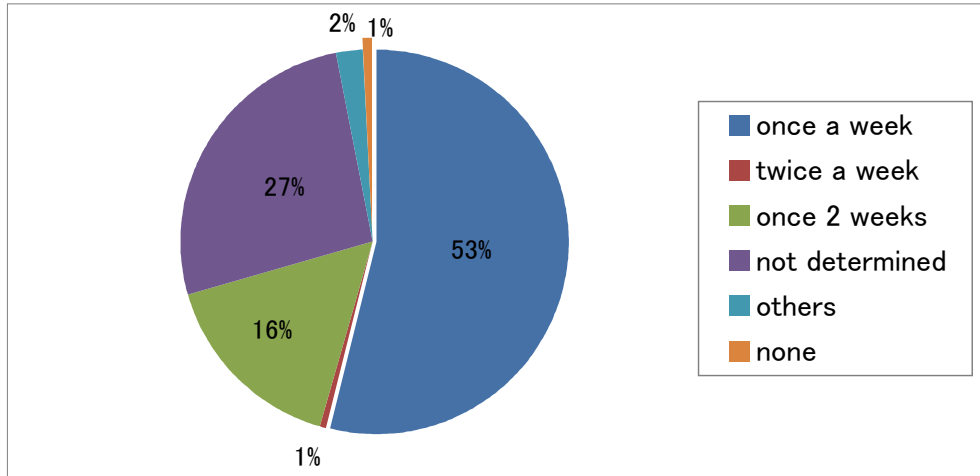
ただし、Preemptiveの治療戦略を行う場合は、診断のための検査を頻回に行う必要あり (GM抗原：2回/週など)。それが出来ない場合は、治療開始が遅れないようにする必要がある。

## 抗真菌薬投与のタイミング：JALSGのアンケート調査から



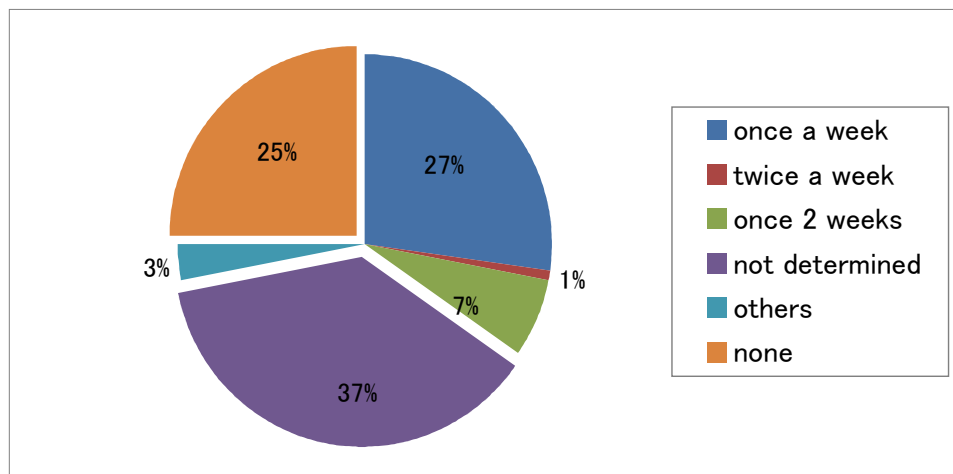
Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group  
Fujita H, et al. Int J Hematol 2009; 90: 191

$\beta$ -D-Glucanの測定頻度：JALSGのアンケート調査から



Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group  
Fujita H, et al. Int J Hematol 2009; 90: 191

*Aspergillus* Galactomannanの測定頻度：JALSGのアンケート調査から



Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group  
Fujita H, et al. Int J Hematol 2009; 90: 191

## アスペルギルス症の予防 (IDSA 2008)

(造血幹細胞移植例およびハイリスク化学療法例)

### 初期治療

PSCZ 600 mg 分3\*

### 代替治療

ITCZ液剤経口投与: 400mg/日分2

MCFG点滴静注: 50mg/日

※ 我が国では未発売

## ポサコナゾールによる真菌感染予防

対象集団	薬剤	症例数	IFI 症例数 (%)	IA 症例数 (%)
GVHDを発症 したHSCT	PSCZ FLGZ	301 299	16(5.3) 27(9.0)	7(2.3) 21(7.0)
AML/MDSの 好中球減少症	PSCZ FLGZ/ITCZ	304 298	7(2.3) 25(8.4)	2(0.7) 20(6.7)

Ullmann AJ, et al: N Engl J Med 2007; 356: 335

Cornely OA, et al: N Engl J Med 2007; 356: 348



深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007  
 ～予防～  
 造血幹細胞移植例およびハイリスク化学療法例

カンジダ症:

FLCZ経口投与: 100~400mg/日(AI)

ITCZ液剤経口投与: 200mg/日(AI)

MCFG点滴静注: 50mg/日(AI)

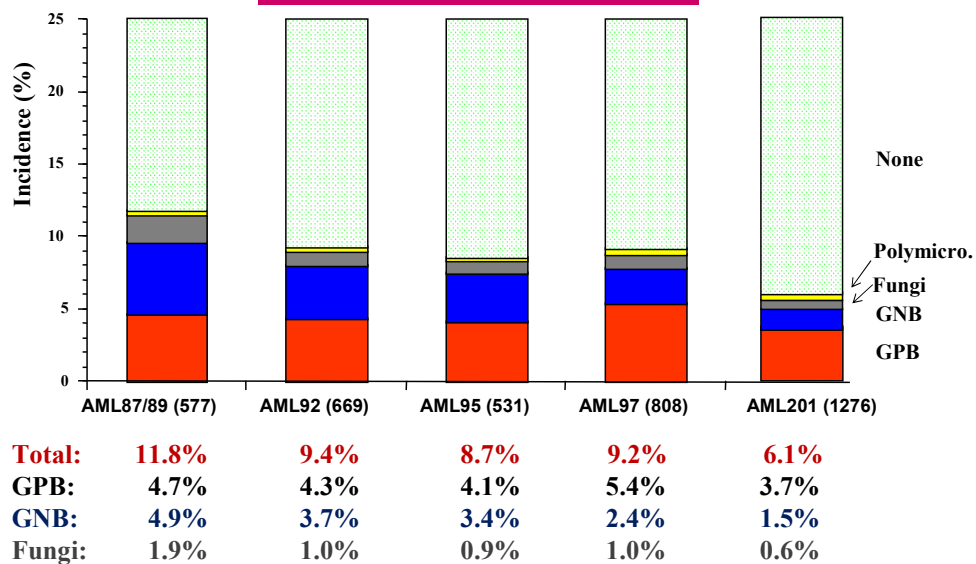
アスペルギルス症:

ITCZ液剤経口投与: 200mg/日(AI)

MCFG点滴静注: 50mg/日(AI)

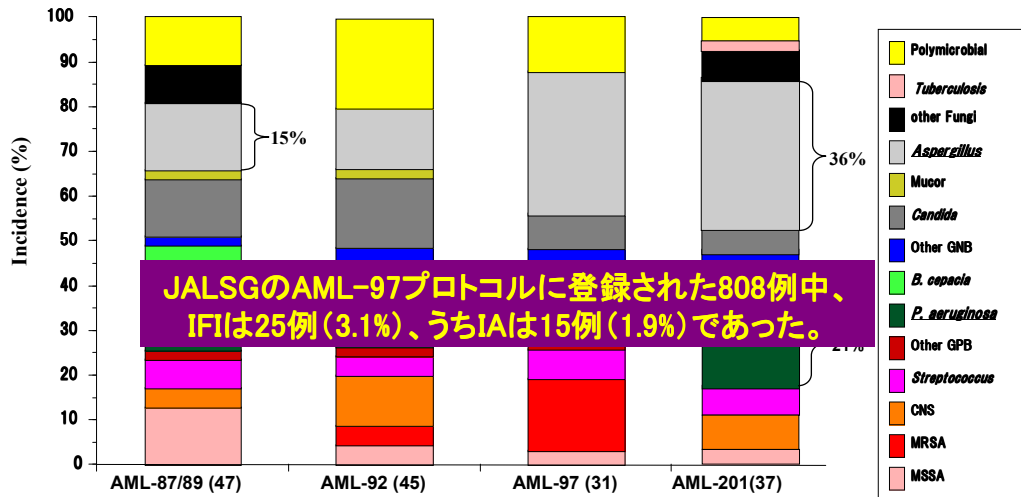


敗血症の頻度と推移



Yoshida M, et al: Int J Hematol 93: 66, 2011  
 Akiyama N, et al: 第72回日本血液学会、2010

## 肺炎の起因菌の推移



Yoshida M, et al: Int J Hematol 93: 66, 2011  
Akiyama N, et al: 第72回日本血液学会、2010

## 接合菌症の治療

INVITED ARTICLE CLINICAL PRACTICE

Ellie J. C. Goldstein, Section Editor

### Recent Advances in the Management of Mucormycosis: From Bench to Bedside

Brad Spellberg,<sup>1,2</sup> Thomas J. Walsh,<sup>3</sup> Dimitrios P. Kontoyiannis,<sup>4</sup> John Edwards, Jr.,<sup>1,2</sup> and Ashraf S. Ibrahim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor–University of California at Los Angeles (UCLA) Medical Center, Torrance, and <sup>2</sup>The David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; <sup>3</sup>National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; and <sup>4</sup>The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston

#### 初期治療(単独)

薬 剤	推奨用量	利点と根拠	欠 点
ファンギゾン (AMPH-B)	1.0–1.5 mg/kg/day	<ul style="list-style-type: none"> <li>•50年以上の使用経験</li> <li>•安価</li> <li>•接合菌症に唯一効能有す。</li> </ul>	毒性強し; 中枢神経への透過性悪い
アマビゾーム (L-AMB)	5–10* mg/kg/day	<ul style="list-style-type: none"> <li>•AMPH-Bに比し腎毒性弱い</li> <li>•AMPH-Bに比し中枢神経への透過性良</li> <li>•AMPH-Bに対しマウス実験、レトロスペクティブな臨床報告で改善効果。</li> </ul>	高価 (注: 米国ではアマビゾームの薬価が非常に高く、本邦のように類薬と同等の薬価ではありません。)
Abelcet (ABLC未承認)	5–7.5 mg/kg/day	<ul style="list-style-type: none"> <li>•AMPH-Bに比し腎毒性弱い</li> <li>•マウス実験、レトロスペクティブな臨床報告でキャンディン系と併用により効果が示唆。</li> </ul>	L-AMBより腎毒性有; 単剤では他の治療法よりおそらく効果は弱い。特に中枢神経感染症で弱い。

## ムーコル症の管理の最近の進歩

### 初期治療(併用療法)

薬剤	推奨用量	利点と根拠	欠点
Caspofunginと AMPH-B脂質製剤 (L-AMB:アムビゾーム)の併用	初日 70 mg iv その後50 mg/day を 2週間以上。 小児は50 mg/m <sup>2</sup> iv	・毒性面は良好。 ・マウス侵襲性接合菌症モデルで相乗的効果。 ・イトロスベクティブ臨床報告で副鼻腔中枢接合菌症に対し、併用が優れる示唆。	臨床の併用データが極めて限られている。
ミカファンキン(MCFG) または anidulafungin と AMPH-B脂質製剤 (L-AMB:アムビゾーム)の併用	100 mg/day 2週間以上 MCFG: 小児では 4 mg/kg/day 低体重幼児では10 mg/kg/day Anidulafungin: 小児では1.5 mg/kg/day	・毒性面は良好 ・マウス侵襲性接合菌症モデルでL-AMBと相乗的効果	臨床データがない
Deferasirox と AMPH-B脂質製剤 (L-AMB:アムビゾーム)の併用	1日1回20 mg/kg (経口)を2~4週間	・in vitroでは接合菌に対し高殺真菌作用 ・マウス侵襲性接合菌症モデルでL-AMBと相乗的効果	経口薬のみ;Phase II 臨床試験中だが臨床データなし。

注: キャンディン系薬 3 mg/kg/day以上では併用療法の利点がparadoxicalに喪失するため、どのキャンディン系薬も増量は推奨しない。

Brad Spellberg, et al. Clin Infect Dis. 2009; 48: 1743-51

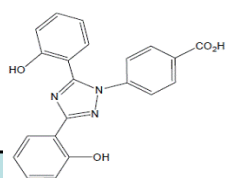
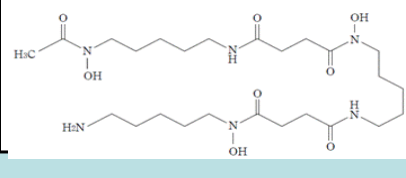
## ムーコル症の管理の最近の進歩

### 救命治療

薬剤	推奨用量	利点と根拠	欠点
Posaconazole 単剤 または AMPH-B脂質製剤 (L-AMB:アムビゾーム) の併用	200 mg 経口1日4回または 400 mg 経口 1日2回	Posaconazole は経口薬、イトロスベクティブな少数報告では60-70%の有効率(著効+部分有効)	マウス実験では; posaconazole単剤はpolyene系薬に劣る。 posaconazole+L-AMBはL-AMB単剤と変わらず。
DeferasiroxとAMPH-B脂質製剤 (L-AMB:アムビゾーム)の併用	1日1回20 mg/kg (経口)を2~4週間	Deferasiroxは経口薬;成功した症例報告ある。	限られた公表データしかない。
顆粒球輸注 (持続的な好中球減少症患者に)	~ 10 <sup>9</sup> cell/kg	In vitro では接合菌に対し好中球とABLは相乗的効果;症例報告では顆粒球輸注は効果あり。	限られた臨床データしかない。 点滴輸注関連の毒性、免疫反応。
組換え型サイトカイン G-CSF, GM-CSF, IFN-γ	用量: G-CSF: 5 mg/kg/日、 IFN-γ: 体表面積が≥0.5 m <sup>2</sup> なら50mg/m <sup>2</sup> 、 < 0.5 m <sup>2</sup> なら1.5 mg/kg	In vitro ではRhizopus属の菌糸に対し増強された白血球の応答が見られる;個々の臨床報告あり。	限られた臨床データしかない

Brad Spellberg, et al. Clin Infect Dis. 2009; 48: 1743-51

## ＜鉄キレート剤の真菌感染症に対する影響＞

一般名 (商品名)	デフェランロクス (エクジェイド)	デフェロキサミン (デスフェール)
分類	非siderophore型	siderophore型
開発の経緯	計算科学法を用いて理論的にデザインされた化合物	放線菌が産生する鉄結合蛋白(siderophore)
接合菌症への影響	L-AMBとの併用により接合菌症を改善する報告がある。	接合菌症発生の危険因子の1つ。
ヒト血中遊離鉄への影響	血中濃度の低下(主作用)	血中濃度の低下(主作用)
生体内の接合菌への影響	鉄を供与せず、増殖抑制	鉄の供与体となり、増殖助長
構造式		

### MAJOR ARTICLE

## Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database

Dimitrios P. Kontogiannis, Kieren A. Marr, Benjamin J. Park, Barbara D. Alexander, Elias J. Anaissie, Thomas J. Walsh, James Ito, David R. Andes, John W. Baddley, Janice M. Brown, Lisa M. Brumble, Aileen G. Freifeld, Susan Hadley, Loren A. Herwaldt, Carol A. Kauffman, Katherine Knapp, G. Marshall Lyon, Vicki A. Morrison, Genovefa Papanicolaou, Thomas F. Patterson, Trish M. Perl, Mindy G. Schluster, Randall Walker, Kathleen A. Wannemuehler, John R. Wingard, Tom M. Chiller, and Peter G. Pappas\*

(See the article by Pappas et al, on pages 1101–1111.)

### 2001–2006年間の造血幹細胞移植における前向き真菌感染症調査 The Transplant Associated Infections Surveillance Network 移植関連感染症ネットワーク (TRANSNET) の概要

Clinical Infectious Diseases 2010; 50:1091–1100

## 調査方法

対象施設: 移植関連感染症ネットワーク 米国移植センター23施設

調査方法: 造血幹細胞移植患者に生じたproven 又はprobable真菌感染症を前向きに登録調査

各真菌感染症例の感染部位、臨床経過、診断、生存率の情報を元に全ての造血幹細胞移植患者における基礎データを収集  
12ヶ月の累積真菌発生率を算出

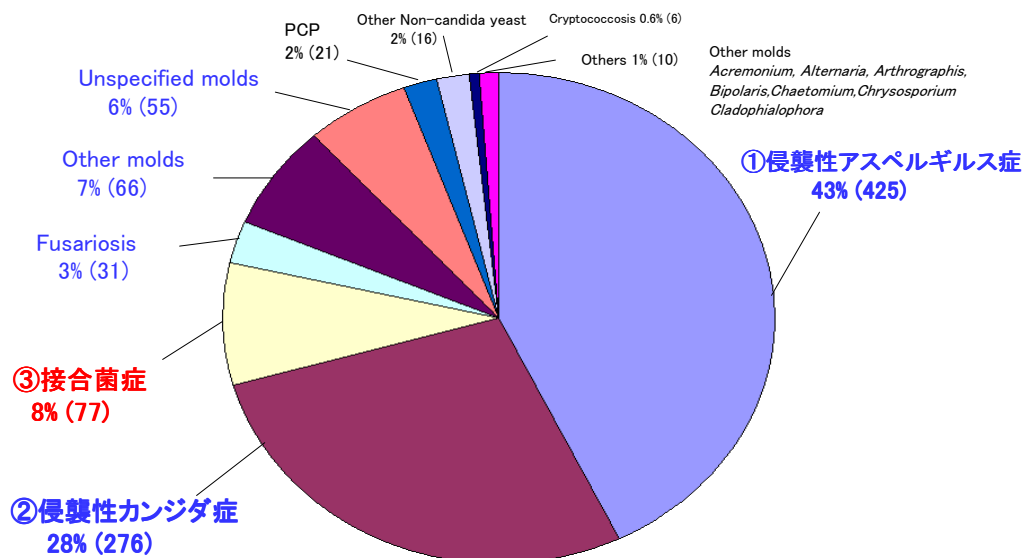
調査期間: 2001年3月～2006年3月

調査対象: 造血幹細胞移植患者 875例中983エピソードの真菌感染症

TRANSNET: アラバマ大学移植コーディネーターセンターとCDCの共同運営により移植センター23施設が参加する調査システム

Clinical Infectious Diseases 2010; 50:1091-1100

## 侵襲性真菌感染症 (IFI) 983エピソード



Clinical Infectious Diseases 2010; 50:1091-1100

## Delaying Amphotericin B–Based Frontline Therapy Significantly Increases Mortality among Patients with Hematologic Malignancy Who Have Zygomycosis

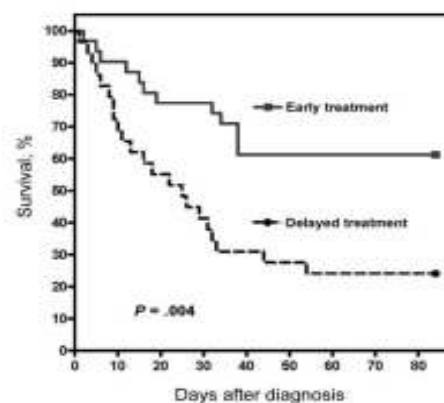
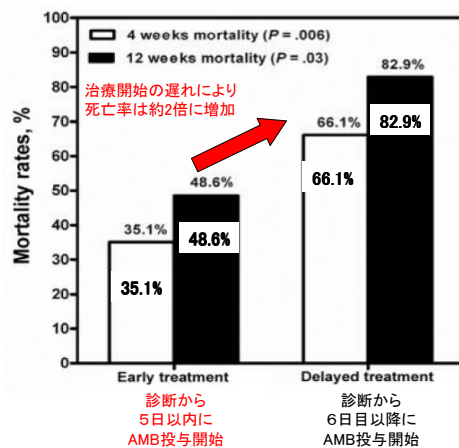
Georgios Chamilos,<sup>1</sup> Russell E. Lewis,<sup>1,2</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, and <sup>2</sup>University of Houston College of Pharmacy, Houston, Texas

アムホテリシンB製剤による初期治療の遅れが  
接合菌症を有する血液悪性疾患患者における死亡率を顕著に増加させる

Clinical Infectious Diseases 2008; 47:503–9

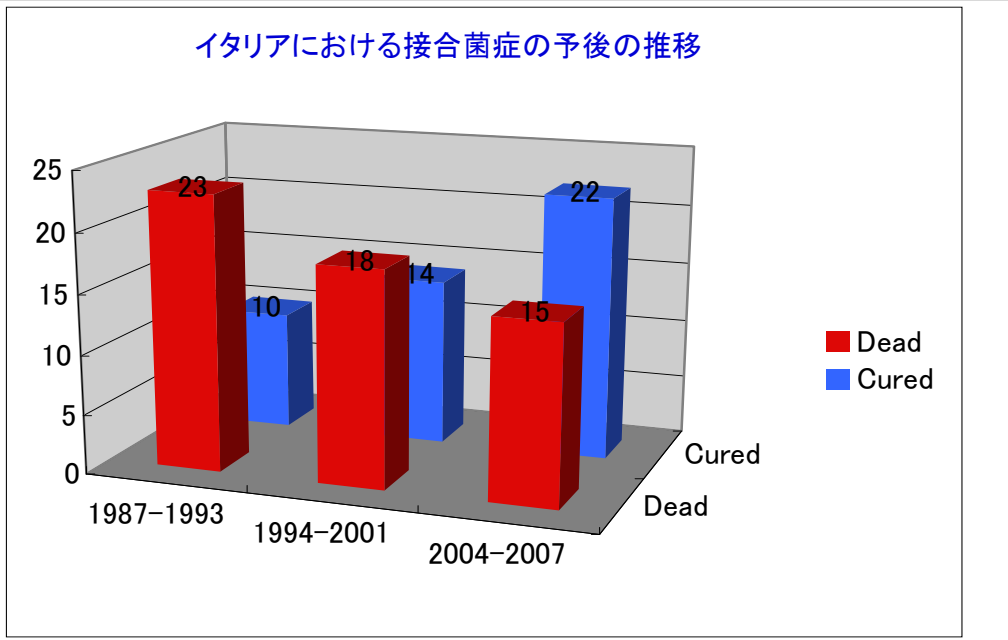
### 胸部陰影や臨床症状確認後の 治療開始時期による接合菌症の死亡率



A statistically significant 2-fold increase in the mortality rate at 4 weeks (35.1% vs. 66.6%;  $P = .006$ ) and 12 weeks (48.6% vs. 82.9%;  $P = 0.03$ )

Clinical Infectious Diseases 2008; 47:503–9

### イタリアにおける接合菌症の予後の推移



Zygomycosis in Italy: a Survey of FIMUA-ECMM. J Chemother 21: 322, 2009

### 「非」好中球減少のカンジダ症に対する推奨治療

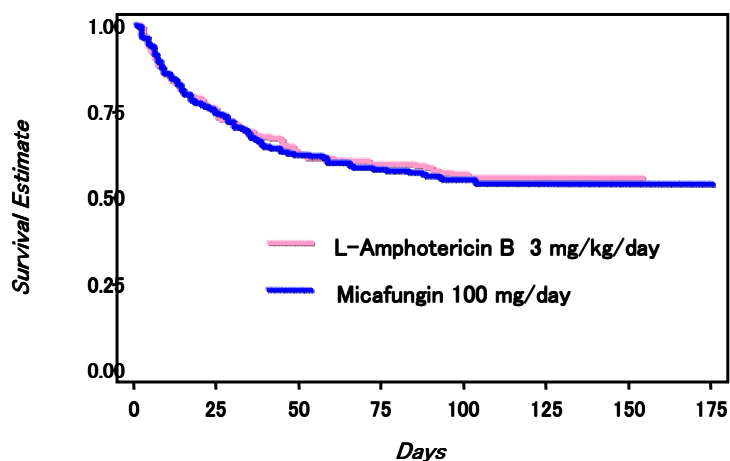
<b>FLCZ [B-III], Candin [B-III], (L-AMB [B-III])</b>	<b>FLCZ [A-I],</b> 重篤度が低くかつ最近アゾール系薬投与歴のない患者  <b>Candin [A-I],</b> 中等度ないし重度の疾患やアゾール系薬投与歴のある患者  (L-AMB [A-I])	<i>C. albicans</i> など FLCZ感受性で臨床状態安定患者: <b>FLCZ [A-II]</b>  <i>C. parapsilosis</i> <b>FLCZ [B-III], (L-AMB[A-I])</b>  <i>C. glabrata</i> <b>Candin [B-III], (L-AMB[A-I])</b>  <i>C. krusei</i> : <b>VRCZ [B-III]</b> (Step down therapyの経口剤治療として推奨)	
	カンジダ症の疑い	カンジダ属検出 (菌種が不明)	カンジダ属の菌種が判明
	☆ 他剤に治療抵抗性の感染 ☆ 他剤耐性真菌による感染 ☆ カンジダ属以外の酵母真菌(クリプトコッカス属など)による感染が疑われる場合 ☆ カンジダ心内膜炎、中枢神経系カンジダ症を合併している可能性がある場合 アムホテリシンB <b>[A-I]</b>		臨床的に安定で FLCZ に感受性ありと予測できる真菌が分離されている患者では、アムホテリシンB製剤から FLCZ への切り換えを推奨 [A]。
	( ) : 代替薬		

**MicafunginとLiposomal Amphotericin Bのカンジダ血症と侵襲性カンジダ症  
における2重盲検試験 – Baseline Characteristics –**

ITT population	Micafungin n=264	L-Amphotericin B n=267
ICU	135 (51.1%)	135 (50.6%)
Ventilation	89 (33.7%)	99 (37.1%)
Dialysis	34 (12.9%)	23 (8.6%)
CVC	223 (84.5%)	241 (80.1%)
<b>Neutropenia</b>	<b>34 (12.9%)</b>	<b>28 (10.5%)</b>
Apache II score (mean ± SD)	15.8 ± 8.47	15.6 ± 8.16
Apache II score > 20	66 (27.5%)	56 (24.0%)

Kuse ER, et al: Lancet 369: 1519, 2007

**生存率**



Deaths during therapy: Micafungin n = 47 (17.8%), L-Amphotericin B n = 46 (17.2%)

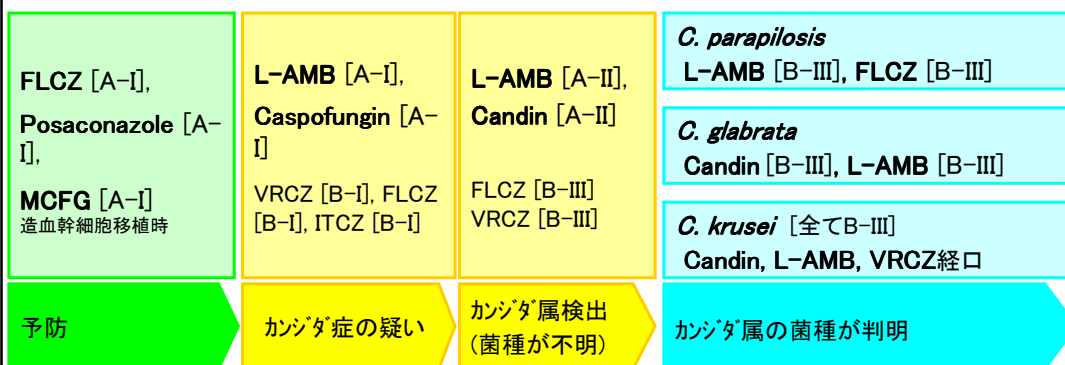


## 治療終了時の菌種別にみた有効率

Species	Micafungin n=202	L-Amphotericin B n=190
<i>C. albicans</i>	76/86 (88.4%)	75/84 (89.3%)
<b>Non-<i>C. albicans</i></b>	<b>113/126 (89.7%)</b>	<b>100/112 (89.3%)</b>
<i>C. tropicalis</i>	48/52 (92.3%)	41/43 (95.3%)
<i>C. parapsilosis</i>	33/37 (89.2%)	26/30 (86.7%)
<i>C. glabrata</i>	19/23 (82.6%)	12/15 (80.0%)
<i>C. krusei</i>	5/6 (83.3%)	6/7 (85.7%)
Other species†	10/11 (90.9%)	9/9 (100.0%)

† *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, *C. rugosa*.

## 好中球減少のあるカンジダ症に対する推奨治療



予防投与としてアゾール系薬を使用していた患者の経験的治療において、アゾール薬を使用すべきでない (B-II)

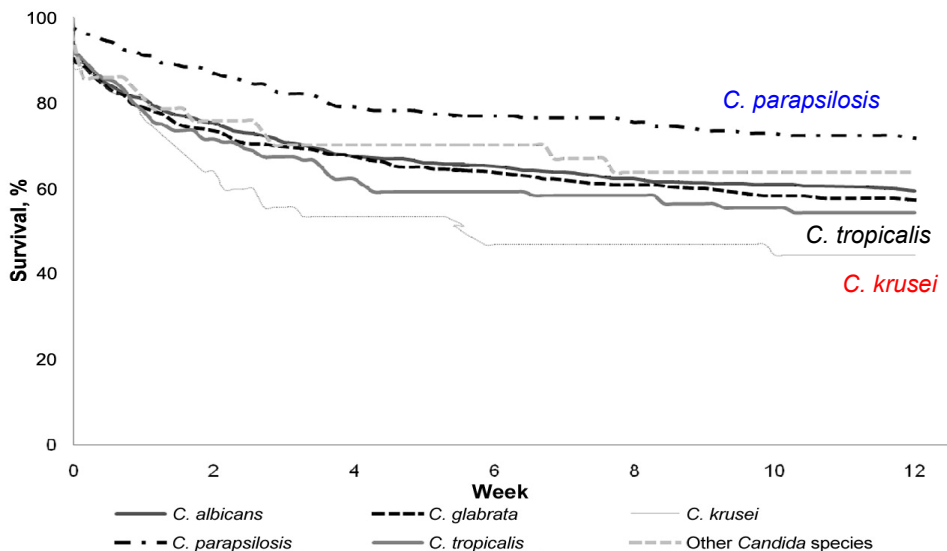
静脈カテーテルの抜去

静脈カテーテルの抜去を検討する必要がある(B-II)。

推奨治療期間

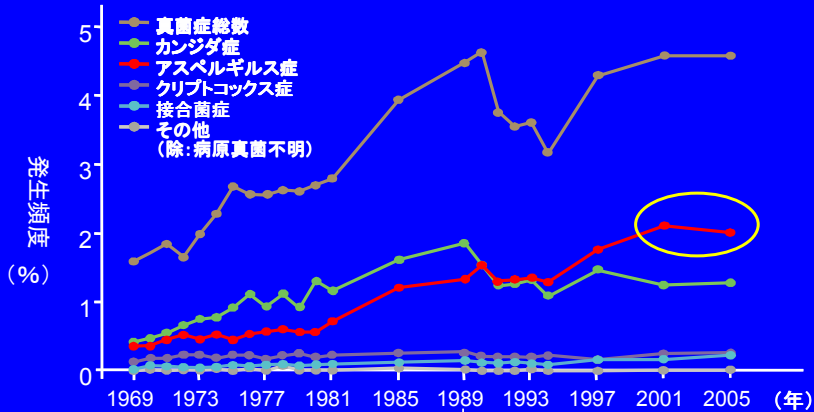
真菌血症や転移性合併症が持続していないカンジダ血症患者では、血流中からカンジダ属の消失が確認され、カンジダ血症が原因の症状が解消し、好中球減少が解消してから2週間である(A-III)。

Survival among patients with candidemia at 12 weeks, by Candida species

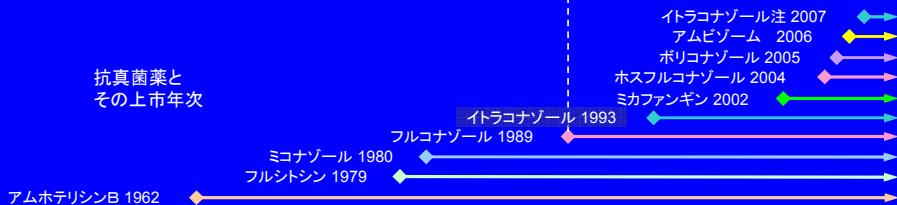


Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. Horn DL, et al. Clin Infect Dis 2009; 48: 1695

### わが国の病理剖検例における内臓真菌症の年次別発生頻度



抗真菌薬とその上市年次



## Japan Aspergillosis Surveillance program (JASPER)

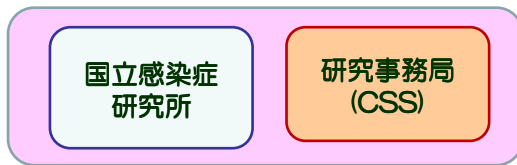
【各組織の主な役割】

- ・ JALSG, JASPER-HESTIA, FN研究会：研究実施施設
- ・ 国立感染症研究所：真菌分離株の分析
- ・ CLINICAL STUDY SUPPORT：研究事務局, Web環境の保守

研究実施施設



研究支援

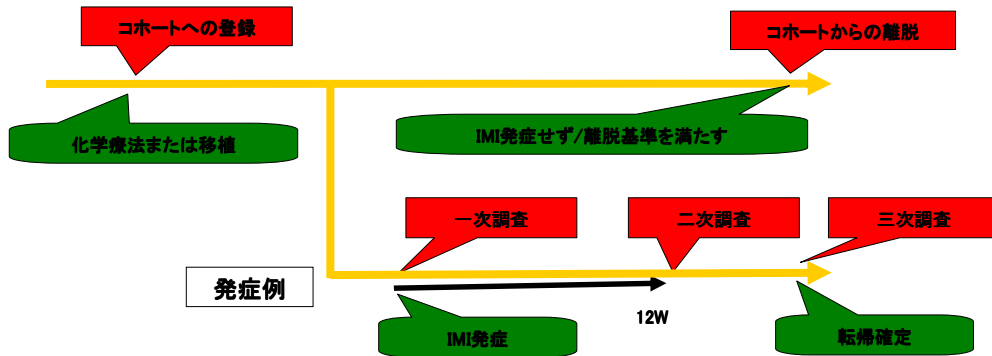


- ※ 研究代表者：  
吉田 稔（帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科）
- ※ 学術アドバイザー：  
Dr. Tom Chiller (CDC)  
Dr. Benjamin Park (CDC)

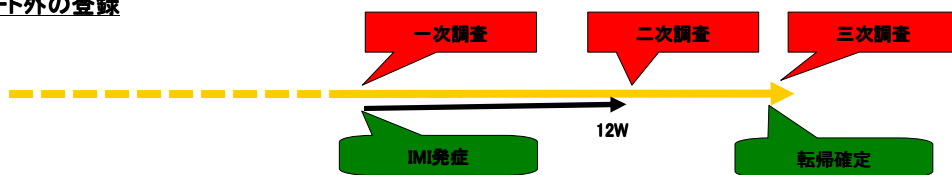
21

## 研究デザイン

高リスク1(化学療法)または2(移植)の登録



コホート外の登録



# JASPER

コホー の : 918 (2011年2月21日 )  
 内 1 ( 病 DS) : 240  
 (HSCT) : 678

2

