

第5回大阪真菌症研究会
November 25, 2011

血液領域の真菌感染症対策 ～とくに糸状菌感染症に対するアプローチ～



横浜市立大学医学部

免疫・血液・呼吸器内科学教室 藤田浩之



はじめに

血液疾患に対する癌化学療法は骨髄抑制が強く、好中球減少状態で発症するさまざまな感染症の克服が極めて重要です。真菌感染症～なかでもアスペルギルス・接合菌などの糸状菌感染症は致死率も高く、その対策は極めて重要です。

本日の講演では糸状菌感染症対策を中心とした血液領域の真菌感染症についてお話しします。



本邦の病理剖検輯報からみた 真菌症の発症頻度

ここまでのまとめ(1):

-病理輯報からみた疫学



- ・1989年(FLCZ発売)以降、Candida症は減少傾向。
- ・2002年(MCFG発売)以降、Aspergillus症は減少傾向。
- ・白血病・MDSに限ると、2007年調査では、内臓真菌症の約50%はAspergillus症、約20%は接合菌症であり、Candida症は約20%に過ぎなかった。(起因真菌不明:15%)。2001年調査に比べると、Aspergillus症が若干減少(60→50%)、接合菌感染症は増加している(10→20%)
- ・検出真菌のうち、死因につながるような重篤真菌症は、Candida症39%、Aspergillus症53%、接合菌症89%であった。



JALSG-AML study 施行中の 感染症発生状況



ここまでのまとめ(2)

- JALSG AML study 施行中の真菌感染症

- ・急性白血病治療中に起こる菌血症のうち、真菌血症は約10%程度で、ほとんどがCandida属であり、死亡率は10-25%程度である。
- ・急性白血病治療中に起こる肺炎のうち、Aspergillus属によるものは近年増加しており、201研究では36%であった。
- ・Aspergillus肺炎の死亡率は87-97で35%、201で0% (0/18)。
Candida肺炎の死亡率は87-97で40%、201で0% (0/4)。
接合菌肺炎の死亡率は87-97で100%、201で100% (1/1)。



治療環境と感染予防

AML寛解導入療法時の支持療法 ～JALSG施設アンケート調査より



- Survey
 - July 2007
 - Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)
- Questionnaire
 - 53 questions (multiple choice answers)
 - Target disease
 - Remission induction chemotherapy for AML
- Usable responses
 - 134 out of 187 institutions (response rate 71.7%)
- Analysis
 - The results were compared to a previous survey (2001)

近畿大学血液内科

大阪府立成人病センター

大阪医療センター総合内科

大阪市立大学血液内科

PL病院内科

佐野 徹明先生

吉田 均 先生

井上 信正先生

山根 孝久先生

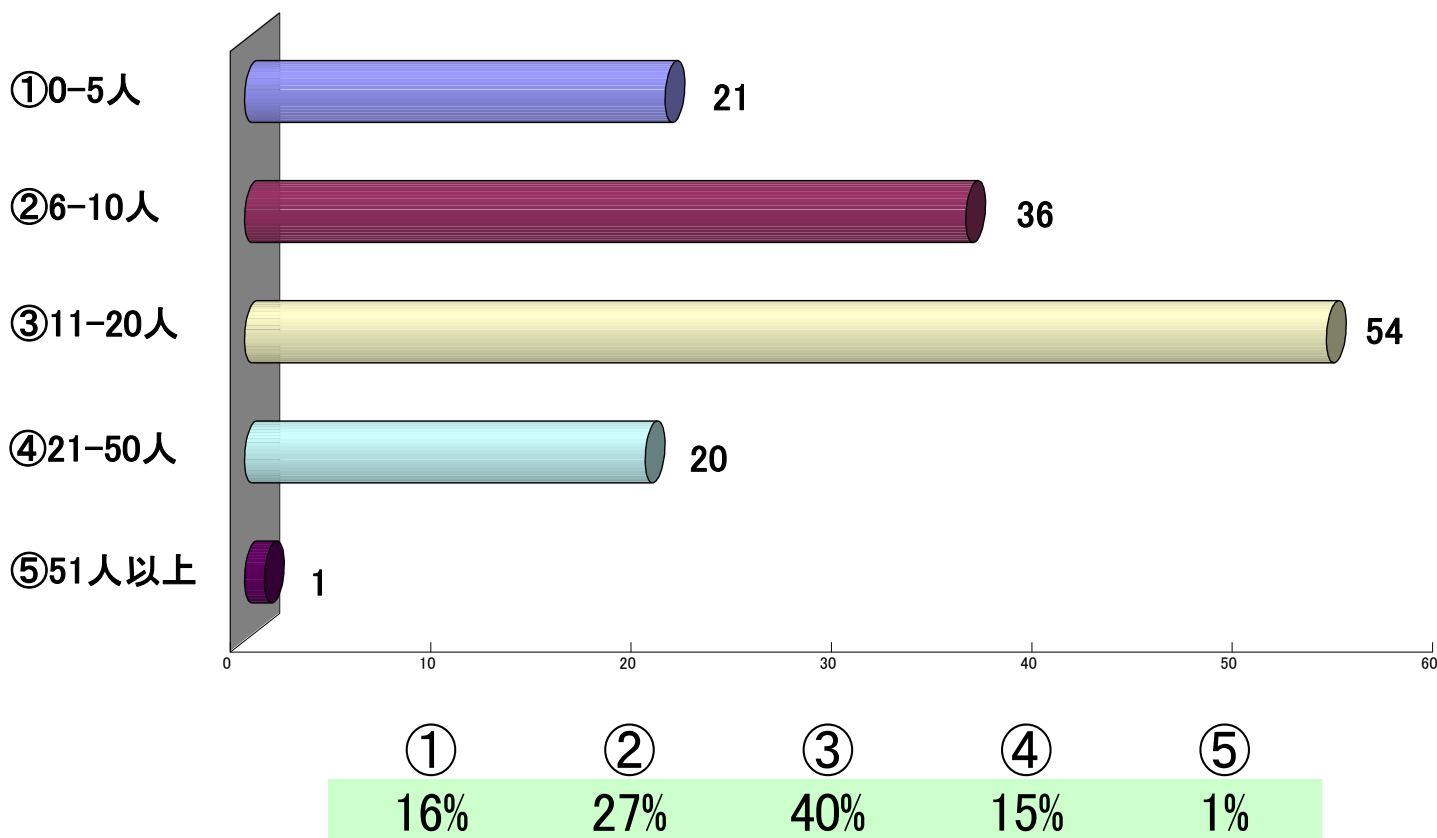
松田 光弘 先生

からご回答いただきました。

★施設背景



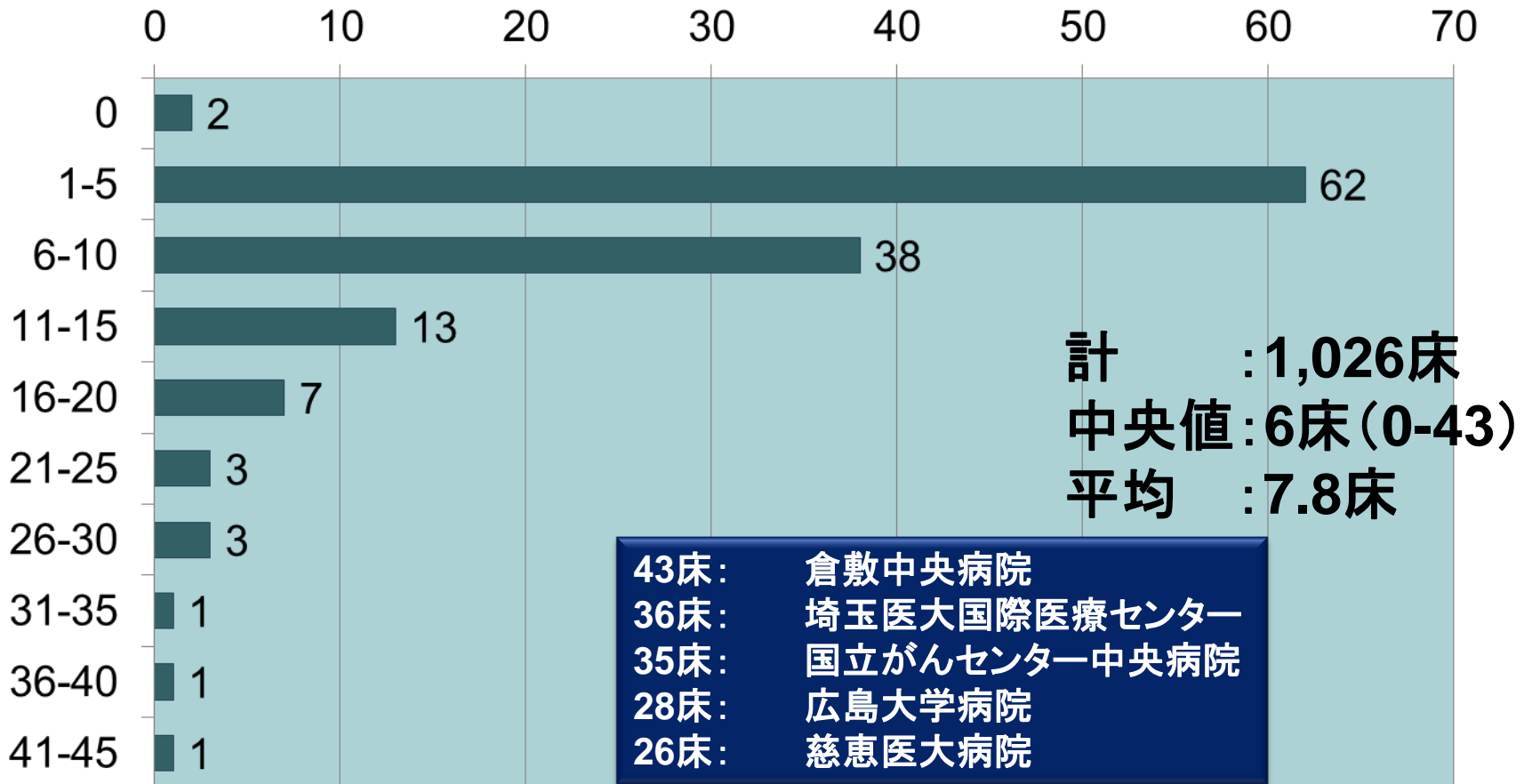
設問49 初回寛解導入療法を行った 急性白血病の年間新患者数



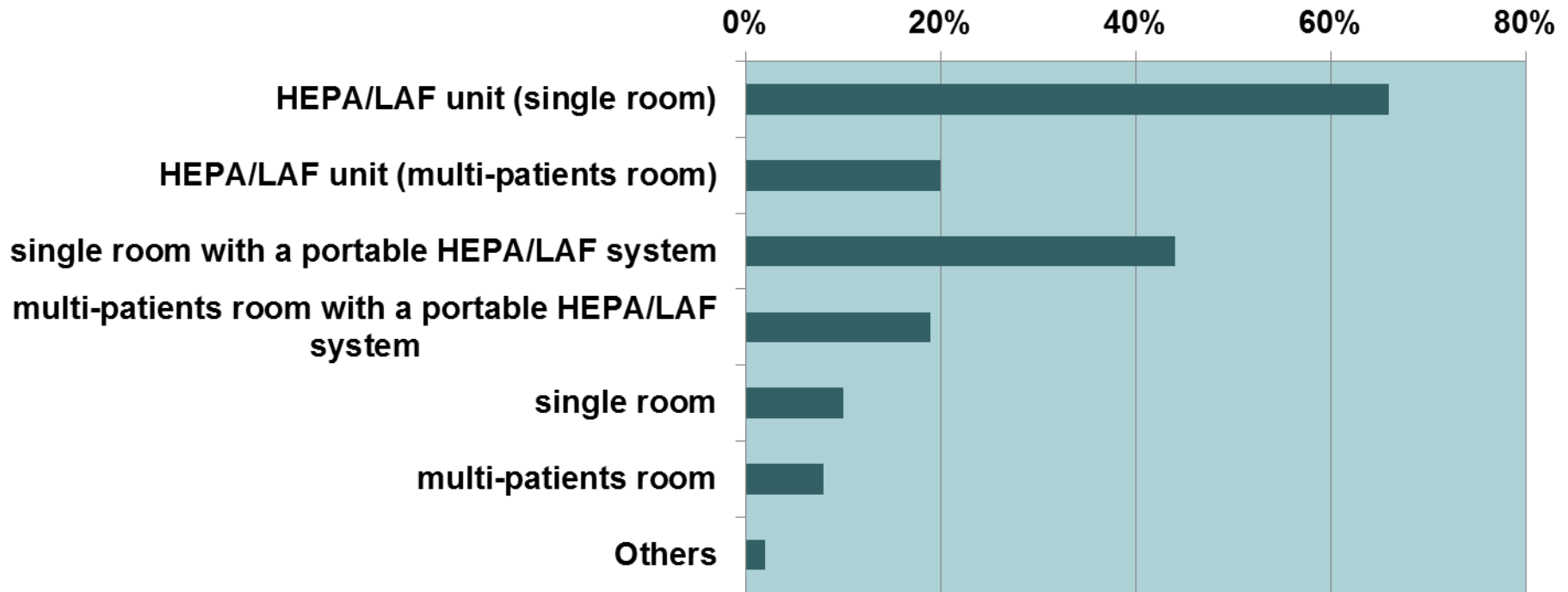
The number of beds in HEPA/LAF unit rooms by NHI* reimbursement (Q53)



* NHI: National Health Insurance



Therapeutic environment during AML induction therapy (within 2 answered allowed) (Q1)



A Total of 76% of institutions stated that a HEPA/LAF unit room was often used during AML induction therapy (vs. 37% in the survey of 2001)

Antifungal prophylaxis (Q7)



Antifungal agent	2007(%)	2001(%)
<u>FLCZ 100-200mg</u>	64	47
<u>FLCZ 400mg</u>	1	3
MCFG 50-75mg	1	NA
<u>ITCZ capsule or oral solution</u>	25	14
AMPH-B syrup	5	50
Combination of AMPH-B & FLCZ	2	0
Did not use prophylaxis	8	3

ここまでのまとめ(3):

-JALSG支持療法アンケート調査結果(2007)より

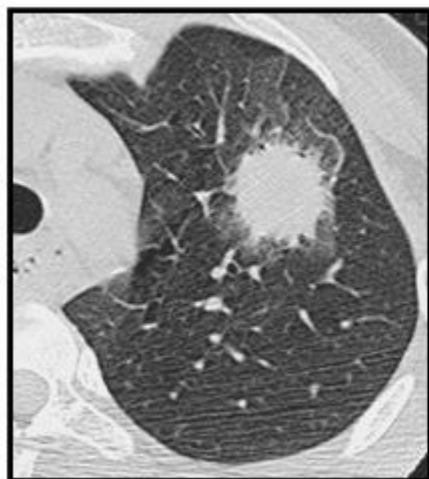
- ・JALSG施設の急性白血病新規患者数は年間5-20人程度、無菌室は2-10床と回答した施設が多かった
- いわゆる無菌室を有している施設は全体の98%であり、AML寛解導入時に無菌室を利用する場合があった施設は76%であった。
- ・真菌感染予防として、AMPH-B syrupに代わり、FLCZ(67%)またはITCZ(25%)の内服が広く使われている。





深在性真菌症の診断

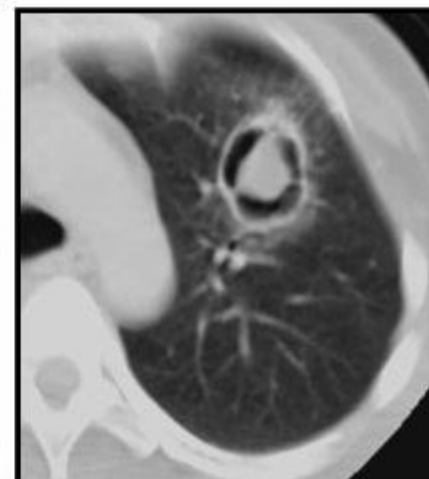
consolidation



Halo sign



Air crescent sign



EORTC/MSGの診断ガイドライン 改訂版 (2008)



MAJOR ARTICLE

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

Ben De Pauw,^a Thomas J. Walsh,^a J. Peter Donnelly,^a David A. Stevens, John E. Edwards, Thierry Calandra, Peter G. Pappas, Johan Maertens, Olivier Lortholary, Carol A. Kauffman, David W. Denning, Thomas F. Patterson, Georg Maschmeyer, Jacques Bille, William E. Dismukes, Raoul Herbrecht, William W. Hope, Christopher C. Kibbler, Bart Jan Kullberg, Kieren A. Marr, Patricia Muñoz, Frank C. Odds, John R. Perfect, Angela Restrepo, Markus Ruhnke, Brahm H. Segal, Jack D. Sobel, Tania C. Sorrell, Claudio Viscoli, John R. Wingard, Theoklis Zaoutis, and John E. Bennett^b

確定診断 (Proven)



糸状菌（下記のいずれか）

生検、または針生検

病巣からの組織診、細胞診、
または直接検鏡で菌糸を検出
し、その関連部位に組織障害
を認める

培養

無菌組織の病変から、無菌的に採取
した検体での検出
(BALF、副鼻腔、尿は不可)、
または血液培養からの検出
(Fusariumなど)

酵母菌（下記のいずれか）

生検、または針生検

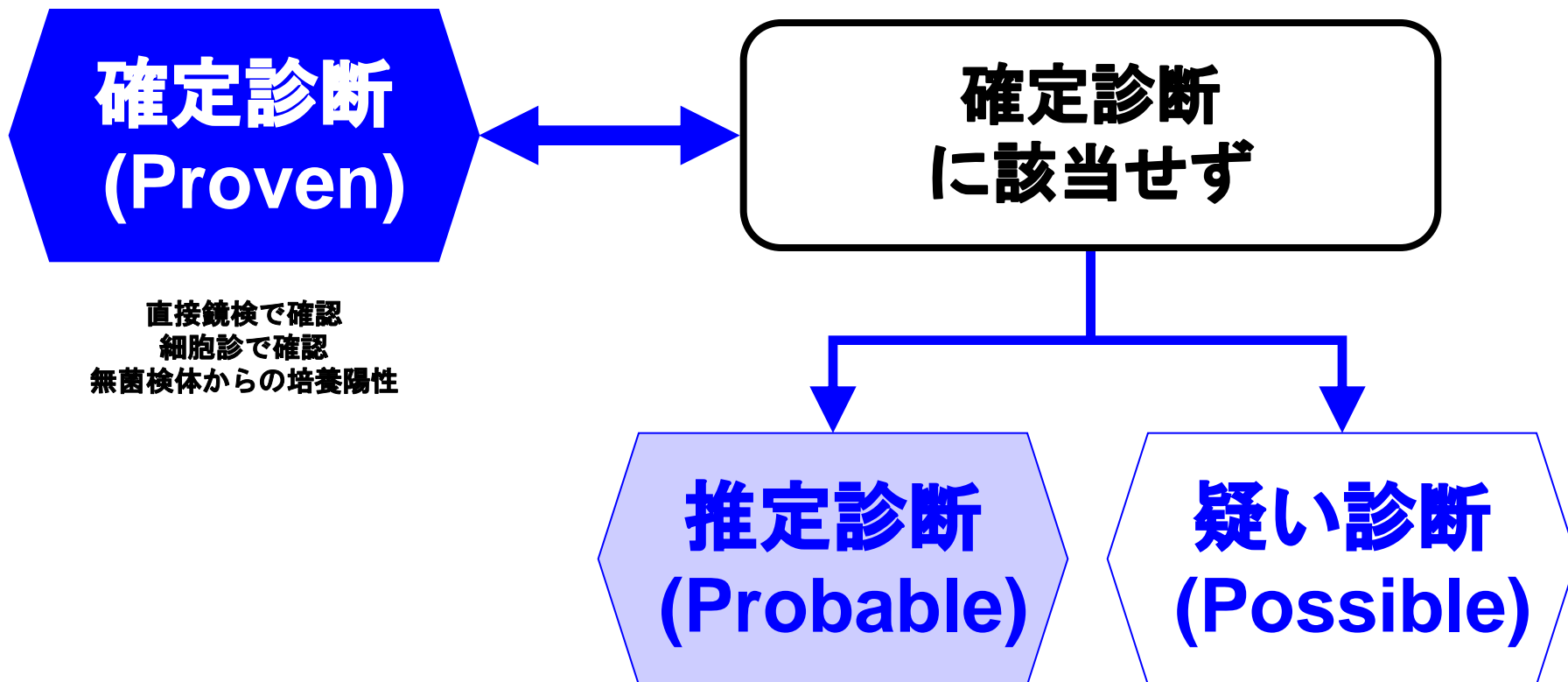
粘膜以外の無菌組織からの組織診
細胞診、または直接検鏡で酵母様
真菌（カンジダの場合は仮性菌糸
や真性菌糸）を検出

培養

無菌組織の病変から、無菌的に採
取した検体からの検出
(24時間以内に設置されたドレー
ンも可)
または、血液培養、髄液からの検出
髄液のクリプトコッカス抗原陽性



EORTC/MSGの診断基準





EORTC/MSGの診断基準

**確定診断
(Proven)**

**確定診断
に該当せず**

①②③とも満たす

①②のみ

**推定診断
(Probable)**

**疑い診断
(Possible)**

①宿主因子 (Host factors)

- ・長期の好中球減少(500/ μ L未満が10日以上)
- ・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 >0.3mg/kg/dayを3週間超)
- ・T細胞性免疫を抑制する薬剤を90日以内に使用
(シクロスポリン, TNF α 阻害薬, アレムツマブ, プリンアナロクなど)
- ・遺伝性重症免疫不全症

②臨床的基準 (Clinical criteria)

(例) 下気道真菌感染症

CTで下記の3項目のいずれかを認める

- ・高密度な限局性病変(結節影・楔状陰影 \pm halo sign),
- ・air-crescent sign,
- ・空洞

③真菌学的基準 (Microbiological criteria)

[直接試験(細胞診, 直接鏡検, 培養)]

- ・喀痰, BAL, 気管擦過検体あるいは鼻腔吸引検体からの糸状菌検出(菌糸体の存在もしくは糸状菌の培養)

[間接試験(抗原もしくは細胞壁成分の検出)]

- ・アスペルギルス抗原検査(血漿, 血清, BAL, CSF)
- ・血清の β -D-グルカン(クリプトコッカス, 接合菌以外の真菌)



② 臨床的基準 (Clinical criteria)

中枢神経感染症

以下の2項目のうちのいずれか1つを認める

- ・ 画像での巣状病変
- ・ MRIやCTでの髄膜増強像

気管気管支炎

気管支鏡での気管気管支の潰瘍, 結節, 偽膜, プラーク, 焼痂の検出

下気道真菌感染症

CTで下記の3項目のいずれかを認める

- ・ 高密度な限局性病変
(辺縁鮮明な結節影・楔状陰影±halo sign),
- ・ air-crescent sign,
- ・ 空洞

副鼻腔感染症

副鼻腔炎に合致する画像所見に加えて、以下の3項目のうちの1つを伴う

- ・ 急性局所痛
- ・ 黒色焼痂を伴う鼻潰瘍
- ・ 眼窩を含む骨性バリアを越える

慢性播種性カンジダ症

過去2週間以内にカンジダ血症の病歴があり、以下の2項目のうちのいずれか1つを認める

- ・ 肝臓あるいは脾臓の末梢性の標的小膿瘍 (bull's-eye signなど)
- ・ 眼科的検査による進行性の網膜浸出液



真菌感染に対する 治療開始のタイミング



真菌感染に対する治療開始のタイミング

経験的治療 (Empiric therapy)

予防薬

注射用抗真菌薬

治療的抗真菌薬の開始時期

- ・ 抗菌薬不応性の発熱が4から7日間持続した場合
- ・ 好中球減少の持続期間が7日間以上と予想された場合

先制攻撃的治療 (Preemptive therapy)

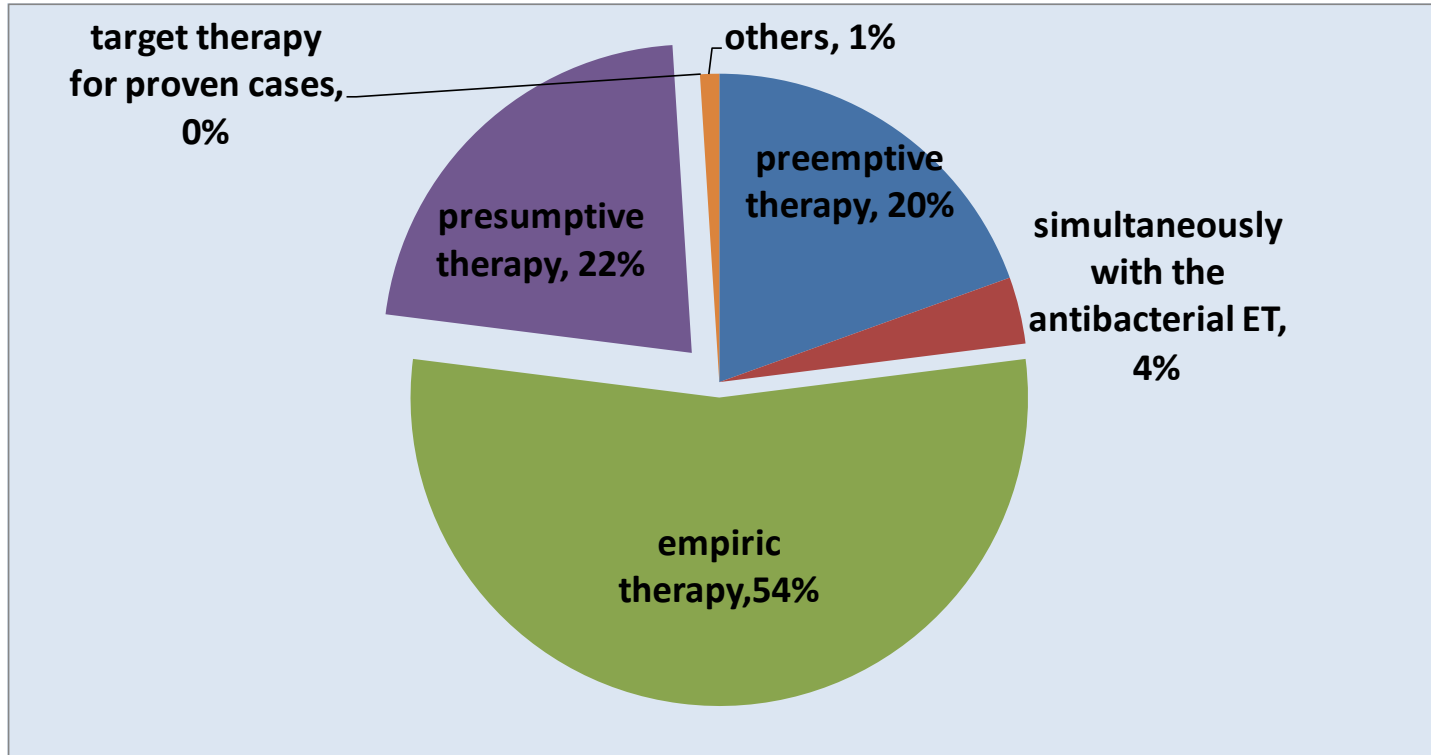
予防薬

注射用抗真菌薬

治療的抗真菌薬の開始時期

- ・ 抗菌薬不応性の発熱が4から7日間以上持続し、かつ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、CTなどの画像診断による肺炎の所見
 - ・ 血清学的診断、真菌学的診断

Timing of antifungal therapy (Q25)



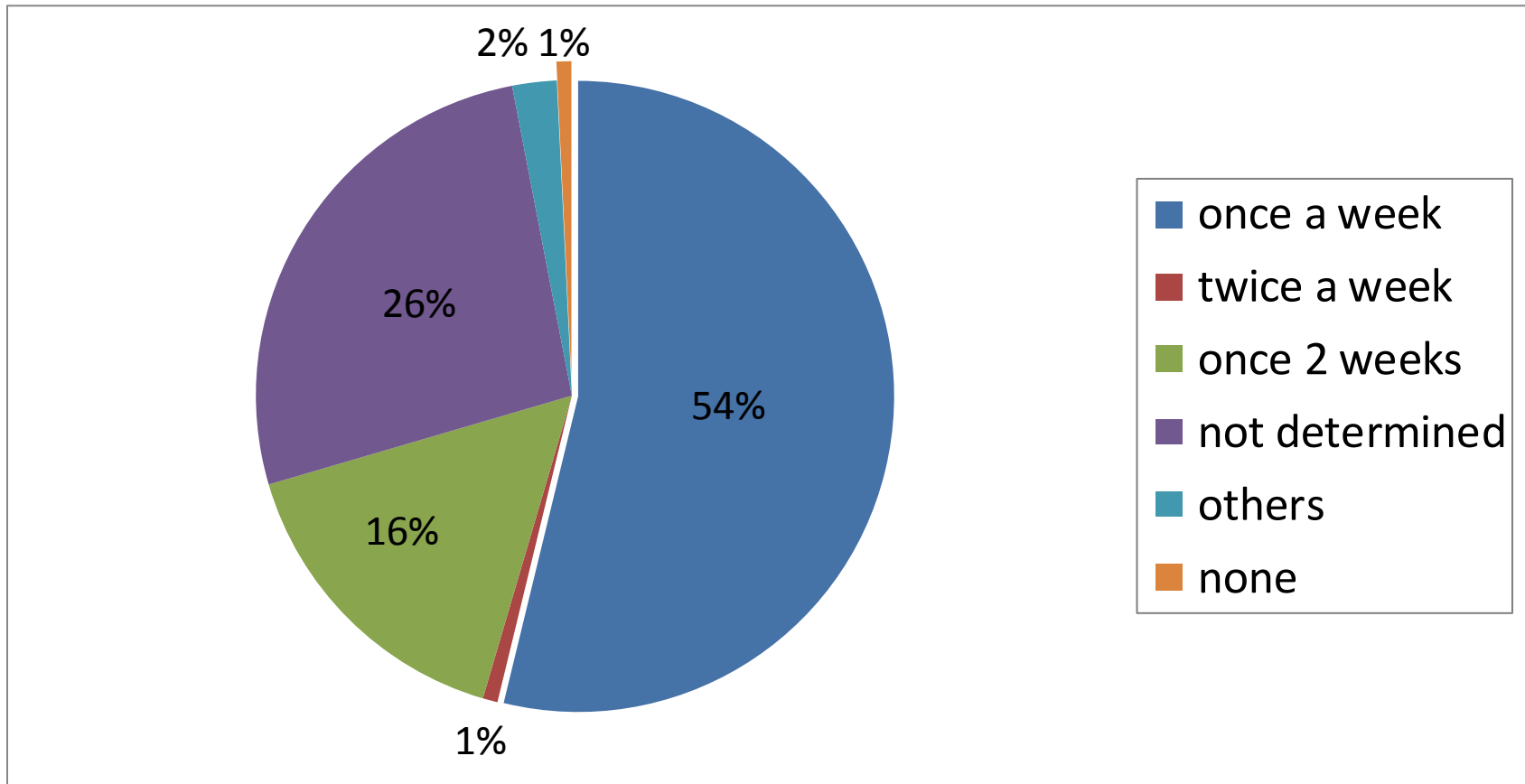
☆ *Timing of antifungal treatment*

Empirical: persistent or recurrent fever

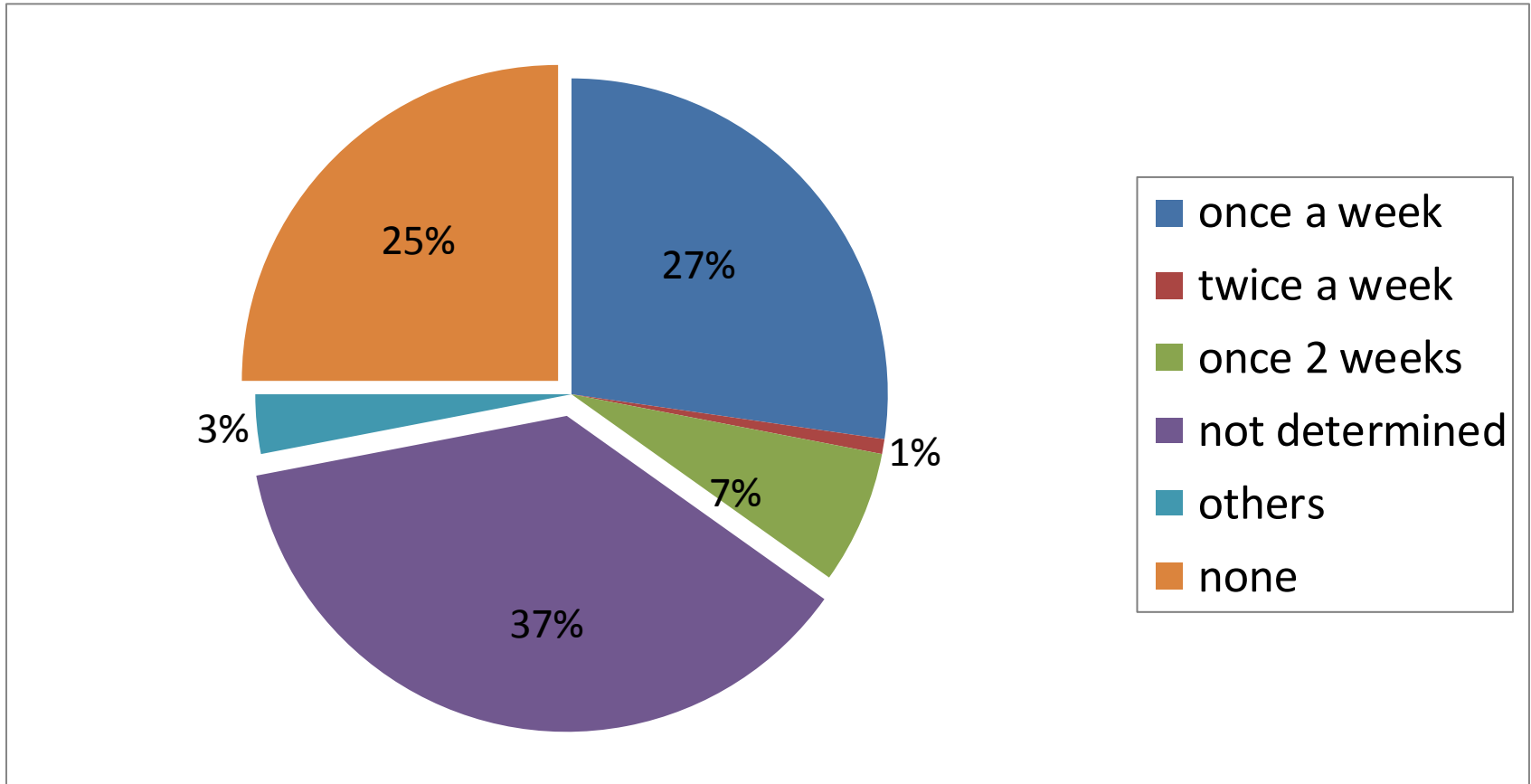
Preemptive: clinical, imaging, or serum test evidence suggesting fungal disease

Presumptive: positive serum testing and/or infiltrates or nodules on X-ray or CT with symptoms

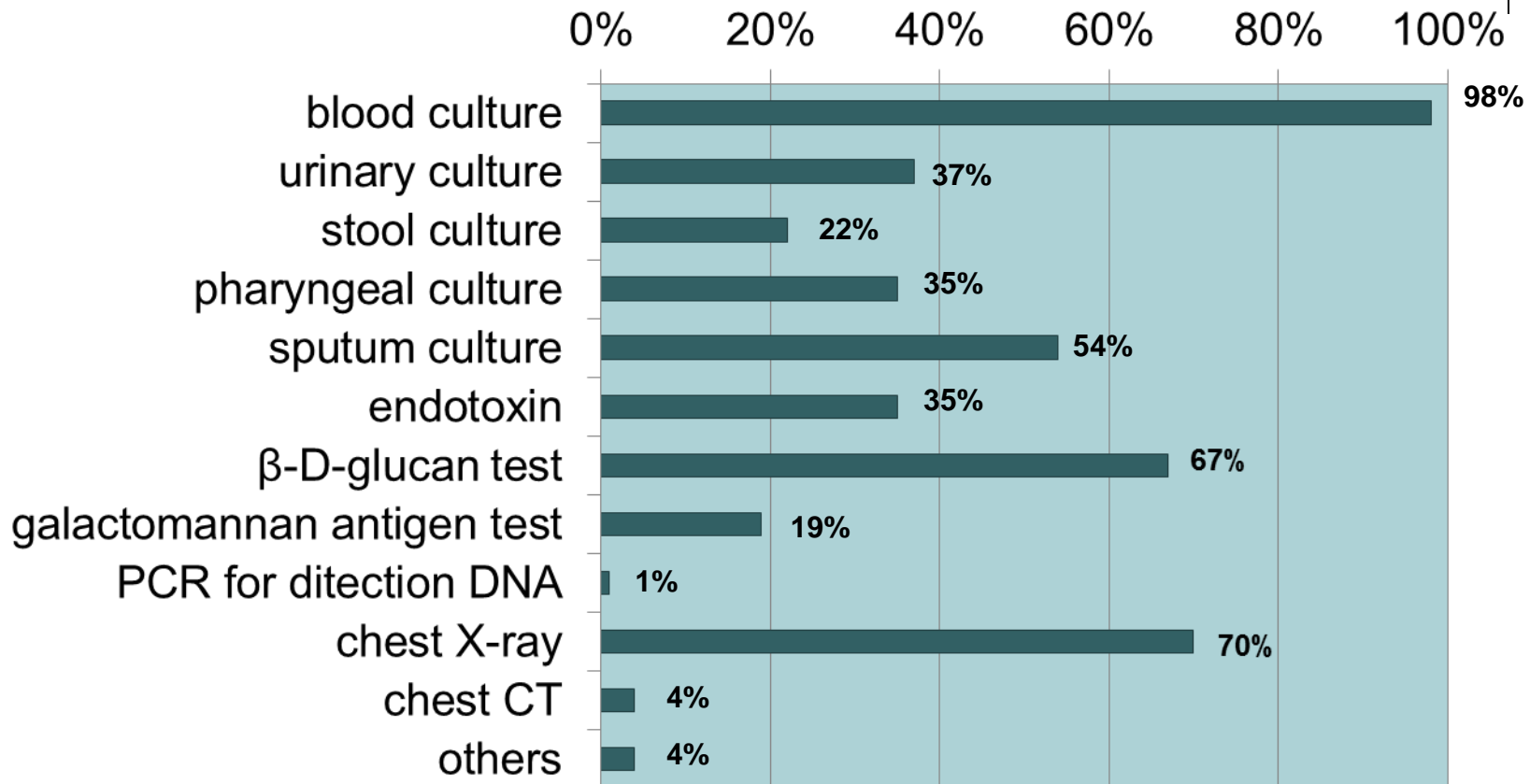
Frequency of β -D-glucan test (Q34)



Frequency of *Aspergillus* galactomannan test (Q37)



Routine test before empiric therapy for FN patients (Q18)



Fujita H, et al. *Int J Hematol.* 2009; 90: 191-8



真菌治療の開始時期に関する主なエビデンス

エビデンス①

- *Maertens, et al: Clin Infect Dis 2005; 41: 1242-50 [213]*
- 試験薬：**L-AMB**
- 好中球減少患者41例に対し先制攻撃的治療を行い、転帰の悪化を伴うことなく、抗真菌薬の使用頻度が78%近く（35%から8%に）減少

エビデンス②

- *Cordonnier C, et al: Clin Infect Dis 2009; 48:1042–51[238]*
- 試験薬：**L-AMB**、AMPH-B
- 先制攻撃的治療群と経験的治療群間で死亡率に差はなし。先制攻撃的治療群の方が侵襲性真菌感染症の発生が多く、真菌感染による死亡が多い傾向

エビデンス③

- *Hebart H, et al: Bone Marrow Transplant. 2009; 43, 553–61[214]*
- 試験薬：**L-AMB**
- PCR検査に基づく先制攻撃的治療群では、抗真菌薬の使用頻度が増加し、30日死亡率が低下。確定/推定侵襲性真菌感染症の発生率および100日間の生存率では両群間に差はなし

Pre-emptive Therapyは安全か？



エビデンス①

- *Maertens, et al: Clin Infect Dis, 2005; 41: 1242-50 [213]*

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,¹ Koen Theunissen,¹ Gregor Verhoef,¹ Johnny Verschakelen,² Katrien Lagrou,³ Eric Verbeken,⁴ Alexander Wilmer,⁵ Jan Verhaegen,³ Marc Boogaerts,¹ and Johan Van Eldere³

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



Pre-emptive Therapyは安全か？

エビデンス②

- *Cordonnier C, et al: Clin Infect Dis 2009; 48:1042–51[238]*

The PREVERT study

PRE-emptive Versus EmpiRical Treatment

MAJOR ARTICLE

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

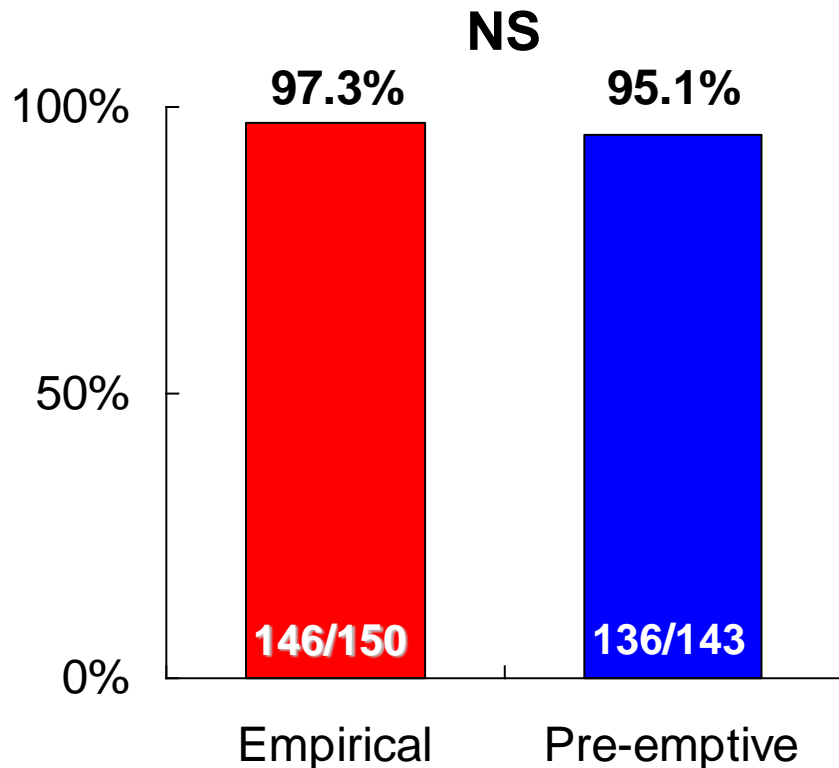
試験の目的(1次評価項目)

生存率における、Preemptive群のEmpirical群に対する非劣性の検証。

PREVERT study結果

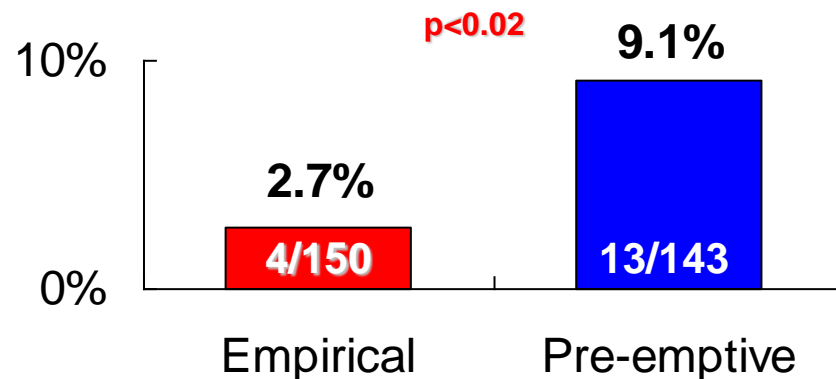


全生存率 (好中球回復2週間後)

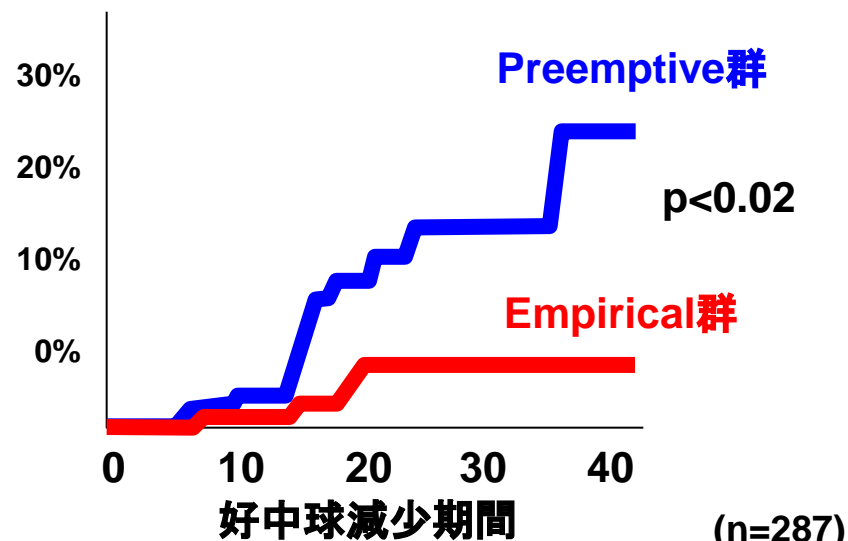


IFIによる死亡 E群 0% vs P群 2.1%
(0/150例) (3/143例)

IFIの発生率



好中球減少期間とIFI発症率



PREVERT studyの結論



- ・ empiric therapy群とpre-emptive therapy群間で好中球回復2週間後の生存率に有意差は認められなかった。
- ・ 侵襲性真菌症(IFI)発症率は、empiric therapy群(2.7%)、pre-emptive therapy群(9.1%)であり、有意にpre-emptive therapy群の方が高かった($P=0.02$)。サブ解析では、好中球減少期間の長い寛解導入療法時で有意であった。
- ・ IFI管理には、Empiric therapyが基本となる。



ここまでのまとめ(3)

- ・JALSGの調査では、真菌治療開始を、empiricに行っている施設はおよそ半数で、preemptive/presumptiveに行っている施設も20%/22%みられた。
- ・FN発症時の β -D-glucan, GM検査は1/W程度が標準で、CTをルーチンで施行しているのは4%の施設
- ・Maertenらは、pre-emptive therapyにより、生存率に影響を与えず、抗真菌薬の使用を22%に減らしたが、GM連日測定下であり、IA症以外は検出できなかった。
- ・PREVERTstudyでは、pre-emptive therapyにより、生存率に影響を与えなかったが、侵襲性真菌症の発症率は有意に増加した。
- ・現時点では、抗真菌薬のpre-emptiveな使用は研究的段階の治療として位置づけられる。



糸状菌の菌学



アスペルギルスの菌種・生態

- *Aspergillus*属は200以上の菌種を含み、糸状菌を代表する大きな属genusである
- 大多数の菌種は自然環境中に広く生息し、室内空中浮遊菌、食品汚染菌としてもしばしば分離される
- アスペルギルス症を引き起こす菌種はごく少数に限られ、症例全体の原因菌の95%は4菌種 (*A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus*)

接合菌の特徴 (1)



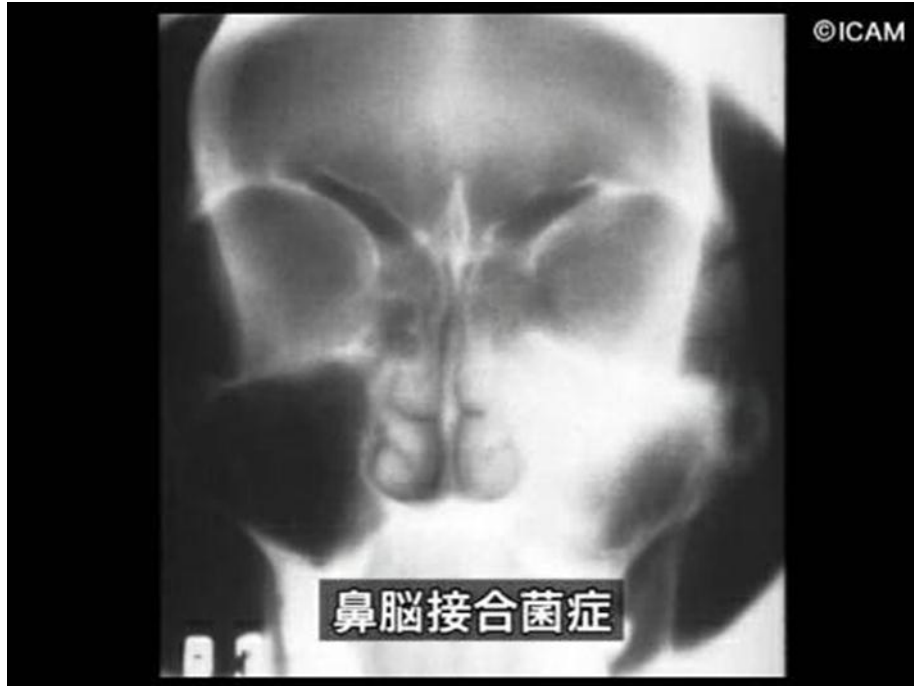
- 病原性を持つ接合菌症は、ムーコル目のムーコル科 *Mucoraceae* の4属 (*Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Absidia*) のいずれかに属する菌種にほぼ限られている
- 接合菌は、穀類や野菜などに腐生し、自然界どこにでもいる糸状菌。感染経路は、アスペルギルスなどの糸状菌と同じく、胞子を吸入して発症する。

接合菌の特徴(2)



- 一般にプロテアーゼなどの加水分解酵素活性が強く、一部の菌種は醸造などに利用
- 細胞壁構造は、他の真菌群(子囊菌、担子菌、不完全菌)とは以下の2点で異なる
 - ①キチンの代わりに、キトサンを保有する
 - ② β -1,3-グルカンがほとんど存在しない
- 真菌症治療薬のうち、接合菌が確実に感受性を示す薬剤はAMPHのみ

接合菌の特徴(3)



- 接合菌は鉄イオンを増殖に必要とする依存度が高く、鉄過剰状態はリスクファクターとなる

各種真菌に対する血清診断



血清診断法	カンジダ	アスペルギルス	クリプトコッカス	トリコスポロン	接合菌
(1→3)-β-D-グルカン	○	○		○	
カンジダ抗原	○				
アスペルギルス ガラクトマンナン抗原		○			
クリプトコッカス グルクロノキシロマンナン抗原			○	*	

* : 偽陽性あり

どの血清診断法も偽陽性や偽陰性(感度不足)の問題があるため、どの真菌感染症も確定診断できない。また、接合菌症を診断できる血清診断法はない。



接合菌症自験例

症例1



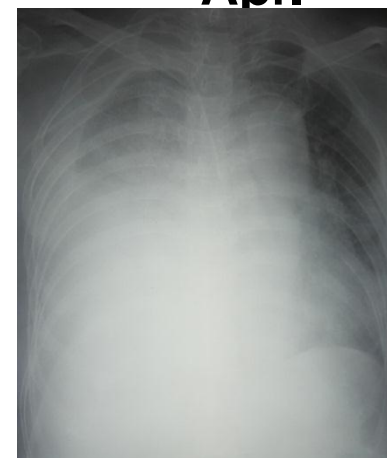
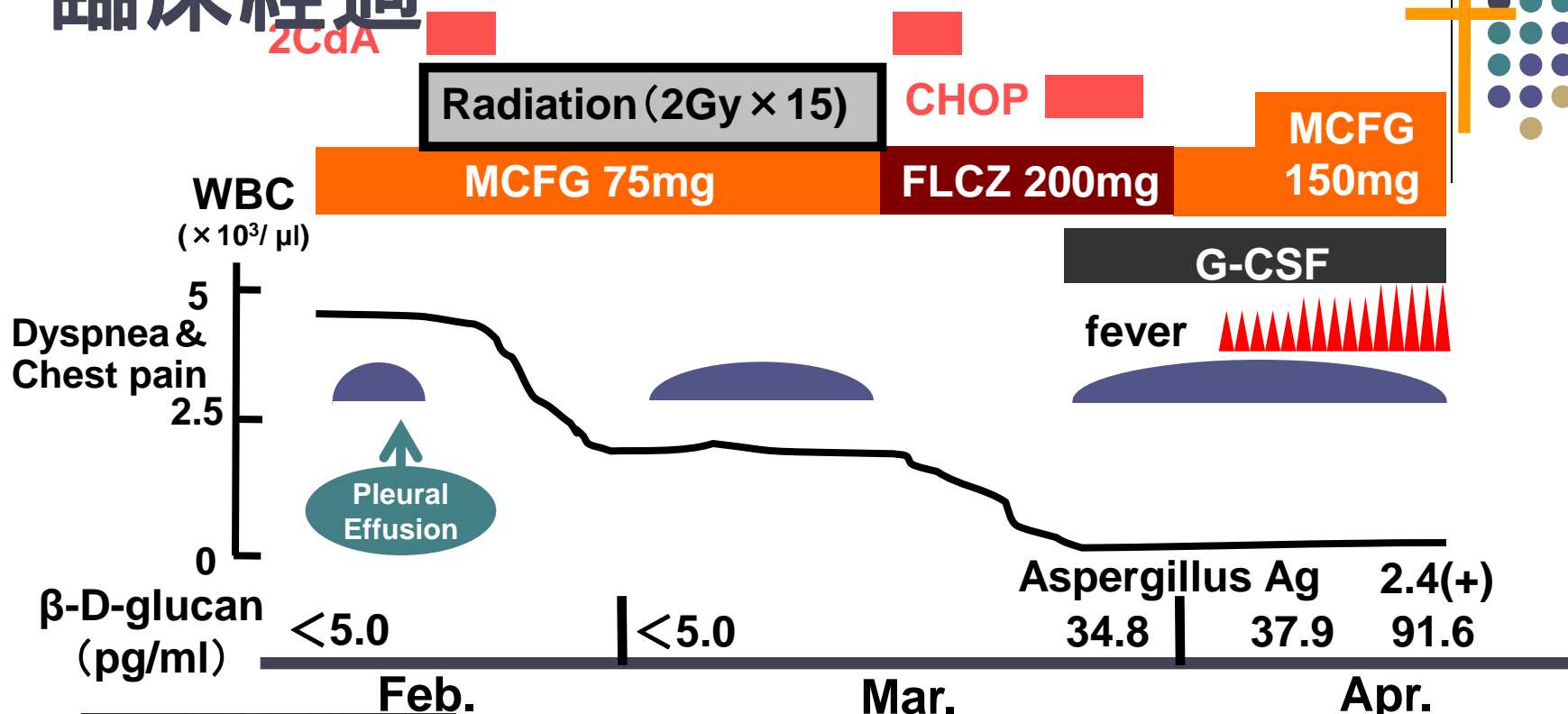
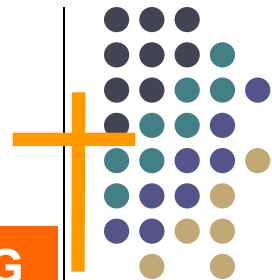
症 例：81歳 女性

診 断：マントル細胞リンパ腫(MCL、IV A)

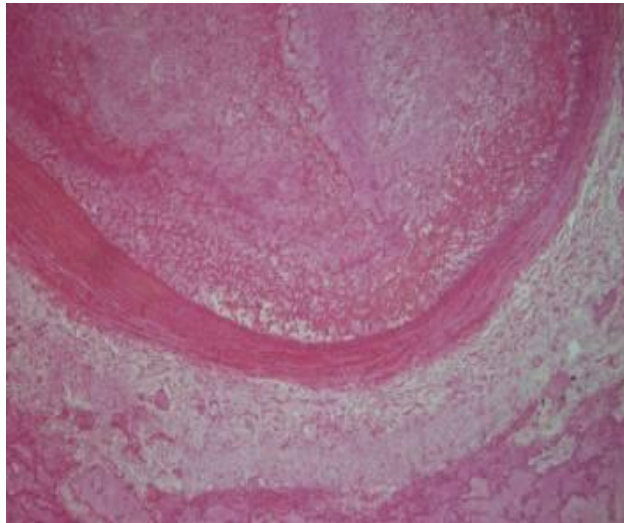
現病歴：1997年5月全身のリンパ節腫脹出現し、MCL(IV A)と診断された。寛解と再発を繰り返し、化学療法と放射線療法を適宜施行していた。

2004年2月中旬より食欲不振、胸部圧迫感が出現し、全身リンパ節腫脹と右胸水を認めたため、精査加療目的で入院となった。

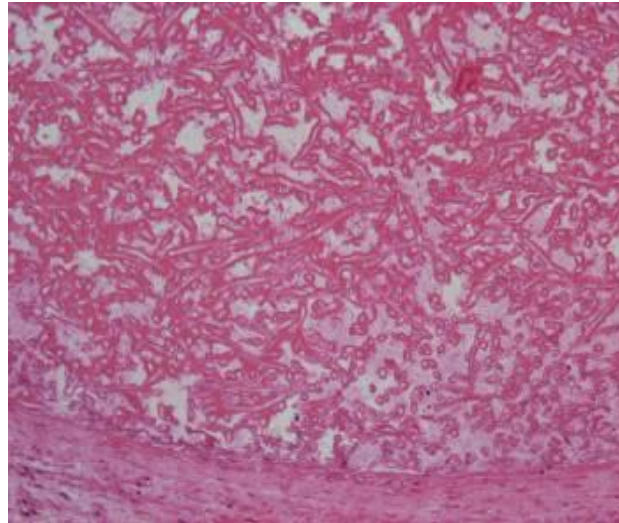
臨床経過



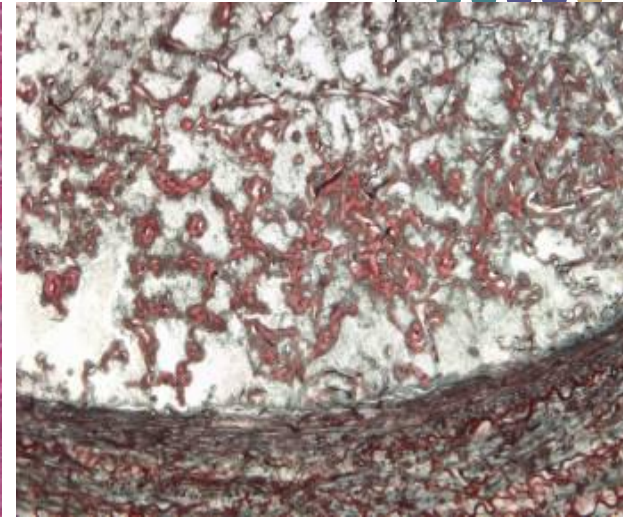
病理組織像(剖検:右肺動脈)



HE



HE



Grocott(+)



Rhizomucor(+)

<死因>

呼吸不全(肺動脈塞栓症+胸水)

<所見>

①肺接合菌症: 出血性肺動脈梗塞+纖維素性胸膜炎(真菌塞栓、フィブリン析出)、胸水

②その他: 無形成骨髓、リンパ腫一部残存、血球貪食像、冠動脈微小血栓

肺ムコール症 - 3剖検例のまとめ



症例 (診断)	1(81,F) MCL	2(53,M) AML(M2)	3(67,M) MDS(RAEB2)
経過 (治療/評価)	約7年 (CT+RT/PD)	約4年 (CT/PD)	約3年 (CT/NC)
検査	胸腔穿刺	TBLB 胸腔穿刺	TBLB 胸腔穿刺
抗菌療法	FLCZ,MCFG	VRCZ,FLCZ	MCFG,VRCZ, L-AMB
発症から死亡	約2ヶ月	約2ヶ月	約1ヶ月
死因	呼吸不全 (肺梗塞)	心肺不全 (肺出血・心タンポナーテ)	呼吸不全 (肺炎・胸膜炎)
剖検所見	出血性肺梗塞 繊維素性胸膜炎 無形成骨髓	出血性繊維性肺炎 胸膜炎 心外膜炎 AML・骨髓不全	出血性器質化肺炎 胸膜炎 心外膜炎・心筋梗塞 低形成骨髓・DIC



接合菌症自験例から

- ・3剖検例とも、各種検査を試みたが、生前診断には至らず、原疾患のコントロール不良の状態が発症した。
- ・3剖検例とも接合菌症による肺血管侵襲と出血がみられ、呼吸不全が死因となった。
- ・3例目は、当初より接合菌症を疑い、L-AMBを投与していたが救命できなかった。3mg/kgでは不十分であった可能性がある。
- ・現在はITCZ予防投与を行うとともに、画像所見で真菌症が疑われるにもかかわらずGM陰性の症例では早期よりL-AMB投与を行っており、接合菌症による死亡症例は経験していない。



接合菌症に対する 鉄キレート剤併用効果

接合菌症に対する 鉄キレート剤併用効果



接合菌は鉄イオンを増殖に必要とするため、鉄過剰状態はリスクファクター。

>>接合菌症確定診断症例にL-AMB+ Deferasiroxの併用療法は有効か？

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published September 20, 2011

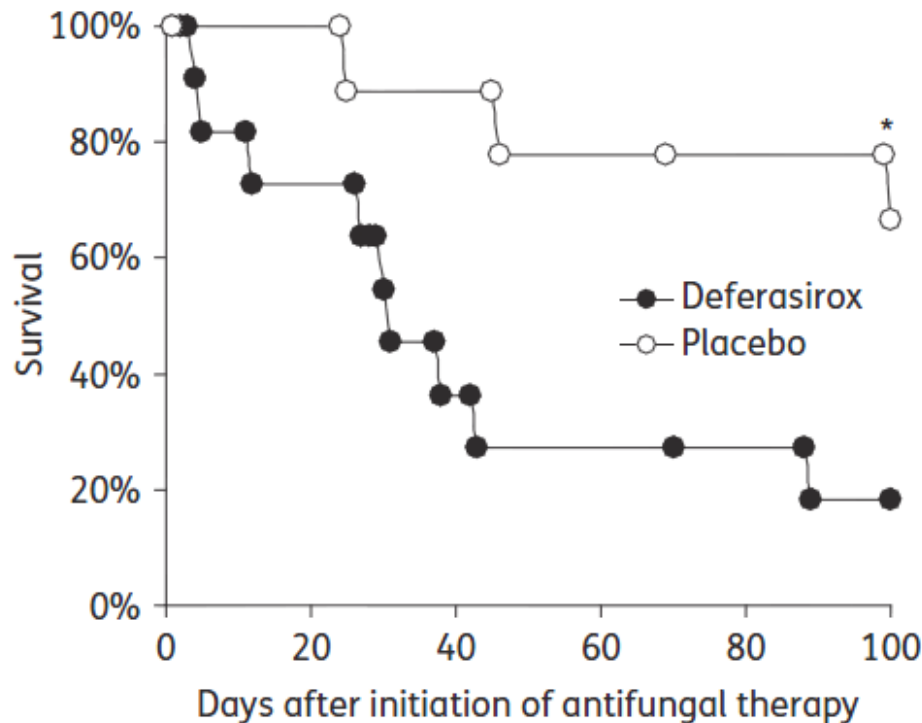
J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkr375

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

The Deferasirox–AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial

Brad Spellberg^{1,2*}, Ashraf S. Ibrahim^{2,3}, Peter V. Chin-Hong⁴, Dimitrios P. Kontoyiannis⁵, Michele I. Morris⁶, John R. Perfect⁷, David Fredricks⁸ and Eric P. Brass^{2,9}

接合菌症に対する 鉄キレート剤併用効果



$P = 0.02$

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkr375

接合菌症に対して、Deferasiroxの併用は推奨されない。
(生体内で鉄の供与体となる可能性)

横浜市立大学血液グループ



---関連病院---

- 横浜市大附属病院:スタッフ7名・大学院生1名
横浜市大センター病院:スタッフ8名
神奈川県立がんセンター(血液内科・腫瘍内科)
:スタッフ10名
藤沢市民病院 :スタッフ2名
横須賀市民病院 :スタッフ3名
大和市立病院 :スタッフ2名
横浜えきさい会病院:スタッフ1名
静岡赤十字病院 :スタッフ3名
ほか、海外留学中2名・国内留学中1名
計41名(女性医師:18名)
H17-21卒:男性5名、女性10名
平成23年7月現在



横浜市立大学附属病院血液グループスタッフ



ご清聴ありがとうございました

