

## 特集

「第15回日本臨床環境医学会総会シンポジウム」 (臨床環境16: 17~20, 2007)

## 深在性真菌症の治療

宮崎 義継<sup>1, 2)</sup> 河野 茂<sup>1)</sup>

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座

2) 国立感染症研究所 生物活性物質部

## 要約

環境因子と関連のある深在性真菌症として、鳥糞の堆積糞との関連が指摘されるクリプトコックス症がある。また、アスペルギルス属は空中に浮遊している為、免疫不全の患者さんの周囲では孢子の数が増えないような制御が必用である。

かつてはアムホテリシンBのみが有効な治療薬とされたが、深在性真菌症の新しい治療薬として、ポリコナゾール、イトラコナゾール注射剤、リポソーム化アムホテリシンB、ミカファンギンが登場し、深在性真菌症の標準的治療法は変わってきた。

《キーワード》アスペルギルス、カンジダ、クリプトコックス、抗真菌薬

## I. わが国の深在性真菌症と環境

わが国における深在性真菌症の原因真菌として頻度の高いものは、久米らの報告によるとアスペルギルス属とカンジダ属である(図1)。アスペルギルス属はヒトの体内では糸状菌として認められ、カンジダ属は酵母様真菌としてみられる。アスペルギルス属では菌糸先端に形成される分生子頭から発生する分生子(孢子)が空中に飛散するが、家屋の取り壊しや工事の際には分生子の飛散量が増加するため、ある種のアスペルギルス症は工事の際に増加するとされている。ただし、健康なヒトがアスペルギルス属の分生子を吸入した場合、分生子のほとんど全てが肺胞マクロファージや好中球などの貪食細胞により殺菌され、発病はしない。健康者が貪食細胞の処理能力を超える量の病原真菌を吸入することは、きわめて稀であり、その際には肺に炎症を生じるであろうが、アスペ

ルギルス属は自然環境中に大量に存在するため、免疫能が低下している患者さんでは浮遊する分生子の量を少なくすることが重用である。ただし、原因菌となったアスペルギルス属は、患者さんから患者さんへ伝播はしないと考えられている。

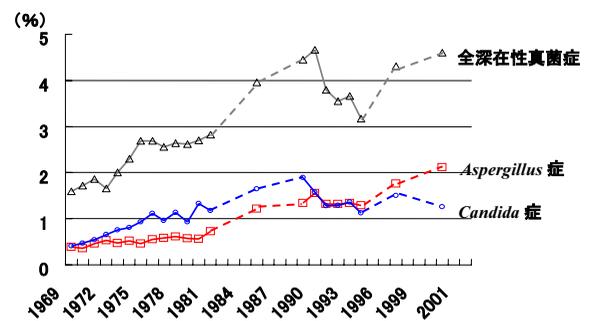


図1 剖検例にみる日本における深在性真菌症の頻度

(久米光ほか、日本剖検輯報より改変)

別刷請求宛先: 宮崎義継

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1 国立感染症研究所 生物活性物質部

Reprint Requests to Yoshitsugu Miyazaki, Department of Bioactive Molecules, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640 Japan

酵母様真菌であるカンジダ属は、常在菌として消化管や皮膚粘膜などに存在しており、健常者からも培養で分離することがある。カンジダ属では抗真菌薬耐性菌が、医療器具や医療従事者を通じて、他の患者さんへ接触により伝播されることがあるが極めてまれである。したがって、家屋や病院などの建物の中で自然増殖が問題になるのは、アスペルギルス属である。

## II. 深在性真菌症を発病する背景

発病の危険因子は原因真菌毎に特徴がありそれぞれ異なっている。

### 1. アスペルギルス症

一般に、アスペルギルス属がヒトの体内で発育し疾病を惹起するのは、ヒトが吸入したアスペルギルスの分生子を殺菌処理できない二つの場合がある。第1は、抗癌化学療法などにより好中球が減少している場合である。アスペルギルス属を貪食して殺菌するのは好中球であり、抗癌化学療法後の骨髄抑制により患者さんの体内で好中球が減少すると、アスペルギルス属が体内で増殖する。第2に、貪食細胞が感染局所に遊走出来ない場合である。正常な肺組織が存在しない肺の空洞などの死腔には、貪食細胞は遊走してこない。真菌が肺内の死腔に吸入されると、その局所で増殖をする。しかし、健常な組織には血管が存在し、血管から遊走する好中球が真菌を処理するので、真菌病変は死腔内に限局する。菌は増殖するが生体への侵襲がない、このような状態を腐生といい、肺アスペルギローマが代表的な疾患である。

### 2. カンジダ症

カンジダ属は健常者でも消化管に定着しており、免疫能の低下に伴い粘膜カンジダ症や、カンジダ血症を呈する。

### 3. クリプトコックス症

クリプトコックスを、大量に吸入すると肺炎様の炎症が起こる。マクロファージに貪食されるが、免疫能が正常な宿主でもクリプトコックスを完全に死滅させることはできないと考えられている。病巣周囲を取り囲むように肉芽腫が形成され、菌は封じ込められる。特に、クリプトコックス症で

特徴的なことは、クリプトコックス症は健常者であっても、免疫不全状態の患者さんと同様に、肺や中枢神経系の病気を起こすことである。

## III. 深在性真菌症の具体的な症例

### 1. 免疫不全がない患者さんにみられたクリプトコックス症

41歳の健常な男性が38℃台の発熱と咳嗽が出現したため近医を受診した。胸部エックス線検査で右肺の末梢側に広範な異常陰影を認め肺炎と診断された。職業は事務職で、既往歴や生活歴に特記すべきことは無い。肺炎の治療目的で入院し一般細菌に対する抗菌薬の投与を受けたが、胸部エックス線の陰影は増悪した。この時点で、急性好酸球性肺炎や肺真菌症の鑑別の目的で気管支肺胞洗浄が施行され、洗浄液から *Cryptococcus neoformans* が分離され、肺クリプトコックス症と診断された。抗真菌薬の投与が開始され、症状と胸部エックス線の陰影は速やかに改善した<sup>1)</sup>。クリプトコックス症では中枢神経系への播種がみられることがあるが、本例の脳脊髄液は正常であった。

### 2. 環境に関する肺クリプトコックス症の要因

肺クリプトコックス症は *C. neoformans* を経気道的に吸入して発症する。提示の症例では、職場のボイラー室に鳩糞の堆積物があり、たびたび清掃を行った際に堆積物を吸入した可能性が示唆された。鳩糞のみならず、鶏糞の堆積物からも *C. neoformans* が分離される<sup>2)</sup>。鳥類が真菌を排泄しているわけではなく、空中を浮遊する真菌が糞中に落下し増殖すると考えられている。この場合、病原菌の増殖に適する堆積物の存在が、環境という視点からは重用である。

### 3. 好中球減少症のみられた免疫不全患者さんにおこる侵襲性アスペルギルス症

抗癌化学療法後には骨髄抑制状態となり、正常な好中球が減少あるいは一時的に消失する。この時期に、侵襲性アスペルギルス症のリスクは高い。症例は、急性骨髄性白血病に対する化学療法終了後7日目に38℃台の発熱をきたし、右上肺野に結節状の異常陰影を呈した。アスペルギルス・ガラ

クトマンナン抗原が陽性となり侵襲性アスペルギルス症と診断し、抗真菌薬による治療を行った。

#### 4. 侵襲性アスペルギルス症と環境

侵襲性アスペルギルス症は、空中に浮遊するアスペルギルス属の分生子の数が増加することにより発症しやすくなる。建物の解体工事や道路工事などでは、定着していたアスペルギルス属の分生子が飛散しやすくなり、特に古い施設の解体時などに侵襲性アスペルギルス症が増加することが知られている。

### IV. 抗真菌薬による治療

侵襲性アスペルギルス症は致死率の高い難治性疾患であるが、抗真菌薬のうち侵襲性アスペルギルス症の生命予後を改善するのはアムホテリシン B (AMPH-B) のみと理解されていた。1962年に使用可能となった AMPH-B が40年にわたり最も強力な抗真菌薬として使用されてきたが、ここ数年の間にわが国でも3種類の新しい抗真菌薬が登場し、深在性真菌症の治療法が変貌した(表1)。

#### 1. AMPH-B 治療の問題点

肺アスペルギルス症の治療を行う場合、AMPH-B を投与すると症状が軽快するが、血清カリウムの低下や、腎障害の指標である血清クレアチニン値の上昇がみられる。腎機能が回復可能な段階で AMPH-B を中止すると、血清クレアチニン値は正常化し、再度 AMPH-B の投与が可能となる。また、AMPH-B 投与により、発熱を呈するなど患者さんも苦痛を味わうことがある。このような重篤な副作用が頻繁に起こることが、

AMPH-B 使用が制限される主たる理由であった。

#### 2. AMPH-B の効果を凌駕する抗真菌薬の登場

副作用が強力であっても、効果が優れていることから40年以上も AMPH-B が使用されてきた。2002年に発表された、侵襲性アスペルギルス症の患者さんを対象として行われた AMPH-B とポリコナゾール (VRCZ) の無作為化臨床試験の結果、VRCZ 初期治療群が AMPH-B 初期治療群と比較して生存率において優れていた<sup>3)</sup>。致死率の高い侵襲性アスペルギルス症の治療薬として、効果の面で初めて AMPH-B を超える抗真菌薬が登場したことになる。この臨床試験は、AMPH-B の副作用のために AMPH-B 初期治療群で最終的には12週間の治療を完遂できた症例は殆どなく、途中で他の抗真菌薬に変更しているために、純粋な意味で VRCZ と AMPH-B の比較ではなく、治療開始をどちらの薬剤で行ったかという試験となっている。VRCZ のほかにも、新しい抗真菌としてイトラコナゾール (ITCZ) 注射剤、AMPH-B の脂質化製剤であるリポソーム AMPH-B (L-AMB)、ミカファンギン (MCFG) が挙げられる。

#### 3. VRCZ の特徴

臨床で最も使用頻度の高かったアゾール系抗真菌薬の一つであり、先述のように、侵襲性アスペルギルス症に対する優れた効果を示した点が第1の特徴である。カンジダ症に対しても優れた有効性が証明されている。特徴的な副作用として、重篤ではないが一過性の視覚障害を呈する。

#### 4. ITCZ の特徴

ITCZ もアゾール系抗真菌薬の一つとして、ア

表1 新しい抗真菌薬の特徴

薬 剤	作 用 機 序	主 な 適 用
ポリコナゾール	細胞膜の生成阻害	アスペルギルス症 重症なカンジダ症
イトラコナゾール	細胞膜の生成阻害	カンジダ症 経験的治療
リポソーム・アムホテリシンB	細胞膜の傷害	アスペルギルス症 経験的治療
ミカファンギン	細胞壁の合成阻害	カンジダ症 重症での多抗真菌薬との併用

スペルギルス症やカンジダ症に使用されてきた。従来から使用されていた薬剤であるが、同系統のフルコナゾールがアスペルギルス属に無効であるのに対して ITCZ はアスペルギルス属にも活性を有するという特徴があった。しかし、従来の ITCZ は経口のカプセル剤のみの剤型であり使用範囲が限定されていた。最近、ITCZ の注射剤が使用可能となり、重症の患者さんまで使用範囲が広がった。

#### 5. リポソーム化ムホテリシン B (L-AMP)

AMPH-B をリポソームに封入することでヒト細胞膜への傷害性が低減され、臨床使用時に認められる副作用の発現率も明らかに、L-AMB は減少し安全性が改善している。AMPH-B は抗真菌薬の中でも抗真菌スペクトルが最も広い為、症状はあるが診断がついていない患者の治療に適切であり効果も高い。

#### 6. ミカファンギン (MCFG)

MCFG はカンディン系抗真菌薬であり、真菌の細胞壁合成阻害により抗真菌活性を発揮する。第1の特徴は、極めて安全性が高くフルコナゾールと対比できる程である。第2の特徴は、スペクトルがアスペルギルス属やカンジダ属などの限定された真菌に限られており、クリプトコックスやトリコスポロンなどには抗真菌活性が無いことである。カンジダ症に対する効果は、L-AMB との無作為化比較臨床試験の結果から高い有効性が示されている。

## V. 今後の課題と展望

侵襲性アスペルギルス症の死亡率は、VRCZ を用いた場合であっても未だ30%以上であり、満足できるレベルには無い。そこで、作用機序の異なるカンディン系抗真菌薬と他の抗真菌薬を併用することにより、より高い有効性がえられないかが検討されており、今後の課題である。さらに、強力な抗真菌薬を使用した場合でも接合菌症に対しては有効な治療法が無く、接合菌症の治療を可能にすることも今後の課題の一つである。

## 文献

- 1) Nakamura S, Miyazaki Y, et al: Community acquired pneumonia (CAP) caused by *Cryptococcus neoformans* in a healthy individual. *Scand J Infect Dis* 37: 932-935, 2005
- 2) Kuroki M, Phichaichumpon P, et al: Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* from an endemic region of HIV-associated cryptococcosis in Thailand. *Yeast* 30: 809-812, 2004
- 3) Herbrecht R, Denning D, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 8: 408-415, 2002