



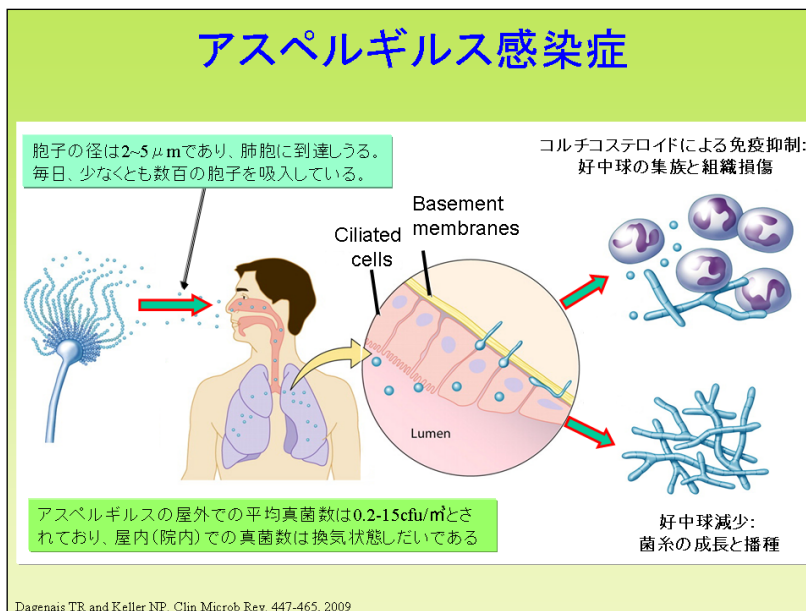
2013年12月11日放送

「アスペルギルス症の診断と治療」

長崎大学 第二内科講師
泉川 公一

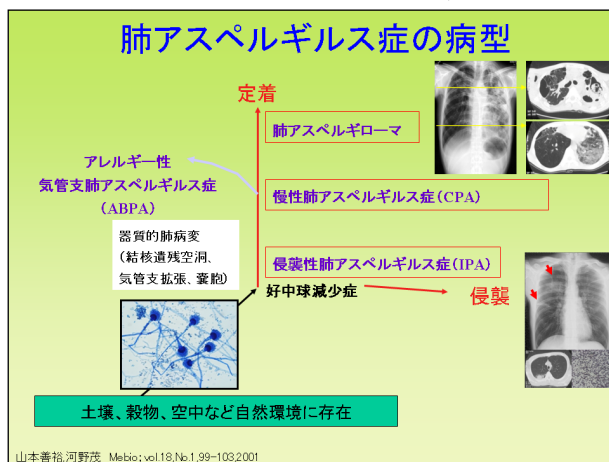
はじめに

アスペルギルス症は、肺の日和見感染症においては重要な病原真菌であり、宿主の免疫状態に応じて様々な病態を呈します。好中球減少患者などの免疫不全患者に好発する侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA)、陈旧性肺結核、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、胸部術後などの既存の肺疾患に合併し、慢性の経過で増悪する慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis : CPA)、アスペルギルスに対する過剰な免疫反応により喘息症状を呈するアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis : ABPA) の3つの病型に大別されます。今日は、このうちABPAを除いたいわゆる深在性真菌症としての肺アスペルギルス症の診断と治療について概説します。



侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA)

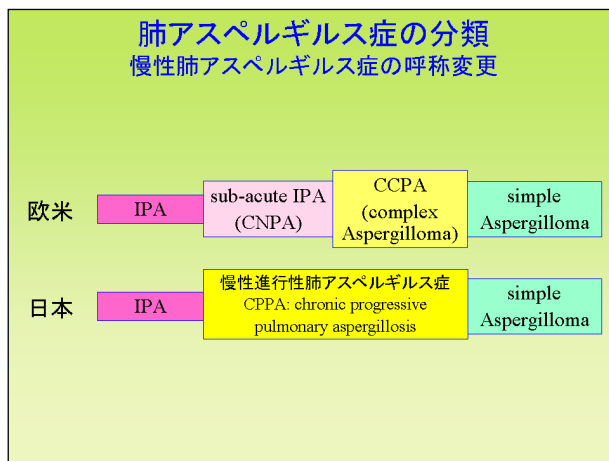
IPA は免疫抑制状態の患者において、アスペルギルスが肺組織内へ侵襲を来す疾患です。おもな発症リスクは、①遷延性の好中球減少、②同種造血幹細胞移植後などがあります。臨床症状としては発熱、咳嗽、喀痰、血痰、呼吸困難、胸痛などの症状を認めます。日常臨床では、一般細菌を標的とした広域抗菌薬を投与しても症状の改善に乏しいことを契機として、疑われることも少なくありません。適切な治療が行われない場合の予後は不良です。画像所見では胸部 X 線にて結節影や浸潤影を認め、これらの所見は急速に増大します。発症早期の胸部 CT では halo sign と呼ばれる、周囲にスリガラス影を伴う結節影や斑状影を認められます。これはアスペルギルス菌体が肺動脈内浸潤をきたしたために起こる所見で、病理学的には中心部は凝固壊死を、周辺部は肺胞出血を反映しています。CT による画像所見の方が β -D グルカンやアスペルギルス抗原などの血清学的検査よりも早く陽性となり、感度が高いという報告もあり、免疫抑制状態にある患者で抗菌薬治療で改善しない発熱患者に対しては、胸部 CT を直ちに撮影することが勧められます。



慢性肺アスペルギルス症 (CPA)

CPA は吸入されたアスペルギルスが陳旧性肺結核や気管支拡張症、COPD の気腫性空洞などの既存の肺病変に定着、増殖し、慢性の経過で進行する呼吸器感染症です。臨床症状としては発熱、咳嗽、血痰、喀血、呼吸困難、るい瘦や食思不振などを認め、全身症状が前面に出てくるケースも少なくありません。

米国感染症学会のガイドラインでは CPA は単純性肺アスペルギローマ (simple aspergilloma : SA)、慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : CNPA)、慢性空洞性肺アスペルギルス症 (chronic cavitary pulmonary aspergillosis : CCPA) の 3 つの病型に大別されております。本邦のガイドラインでは、肺アスペルギローマと CNPA の 2 病型に分けられており、CCPA は CNPA に含まれていると定義さ



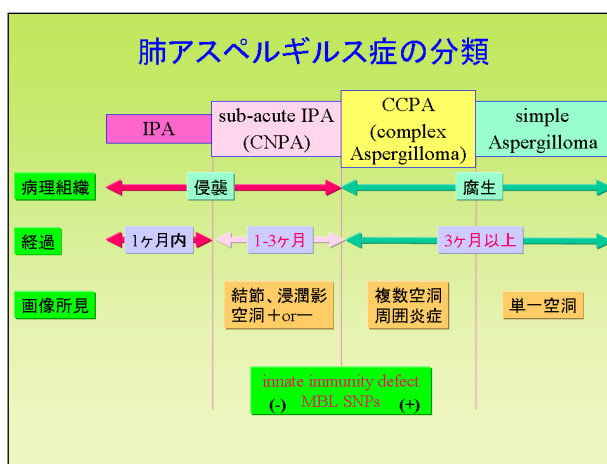
れ、やや混乱が生じておりました。本日は、IDSA の分類に従って概説します。

SA は既存の肺病変、多くは孤立性の空洞ですが、その内部にアスペルギルスが定着・増殖し、空洞内に可動性の真菌球(fungus ball)を形成する疾患です。アスペルギルスの肺組織への侵襲はなく、3ヶ月の経過で症状や画像所見の増悪を認めない、いわゆる活動性がほとんどない状態で経過します。もちろん、まれに大咯血をおこし死に至ることもあります。

CCPA は一般に、既存の空洞壁の菲薄化や空洞周囲の浸潤影、複数の空洞の形成など陰影が進行的に増悪し、呼吸器症状や全身症状および炎症性マーカーの上昇が認められ、病理学的には組織侵襲を伴わないものと定義されています。また、CCPA は外科的な呼称として、外科的切除がまず行われる SA に対して、切除が困難な病型として、複雑性アスペルギローマ (complex aspergilloma) とも呼ばれます。

CNPA は Binder らによりアスペルギルスの肺組織侵襲により慢性の経過で肺に空洞を形成するものと定義されております。画像所見は組織壊死による浸潤影と空洞影で真菌球をしばしば伴います。

SA、CCPA、CNPA の分類は厳密には病理組織所見や病変の形成過程 (病態の成立過程) によって行われますが、現実には病理診断がなされている症例は少なく、基礎疾患などの患者背景や、病状の進行速度、画像所見などにより総合的に判断されていることが多く、SA を除いて CCPA と CNPA の鑑別は困難です。SA を除く、CCPA と CNPA の臨床的な特徴は、①肺に基礎疾患のある患者で、②一ヶ月以上持続する呼吸器症状や全身症状が存在し、胸部 X 線で新たな浸潤影や空洞の拡大などの陰影の増悪を認め、③呼吸器検体からアスペルギルス属を検出もしくはアスペルギルス抗体、ガラクトマンナン抗原、β-D グルカンなどの血清学的検査が陽性となり、④一般細菌感染や抗酸菌感染に対する抗菌薬治療でも臨床症状や画像所見が改善せず、一般細菌や抗酸菌感染が否定的である、などこのような条件を満たせば、臨床診断例となります。



最近、我々は病理解析においては、CCPA と CNPA を臨床的に区別できるか？自験例をもとに検証し、結論として鑑別が困難であることを証明しました。ただし、共に治療を直ちに行うべき病態であることには変わりがなく、また、治療内容にも差はありません。従って、臨床的な呼称として、これら 2 つを総称して慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis: CPPA) という呼称を提唱しております。

診 断

診断について、どの病型でも確定診断には培養検査が必須となり、喀痰や気管内採痰、気管支肺胞洗浄液などの呼吸器検体からアスペルギルス属を分離培養された場合は診断されます。一方で、アスペルギルス属は環境中に常在する真菌であるため、喀痰などの検体から培養されたとしてもコンタミネーションの可能性があることに常に注意を払う必要があります。次に、血清学的診断について、 β -D グルカンは主要な病原真菌に共通する細胞壁の構成成分の一つであり、アスペルギルス症以外にもカンジダ症やニューモシスチス症などでも陽性となります。 β -D グルカンは深在性真菌症全体では感度が70-100%、特異度が75-90%とされており、真菌症のスクリーニングには有用であり、IPAの初期診断にも有用と考えられ評価も高まっています。一方で、CPAに対しては感度が低いという報告もあり、他の検査と組み合わせて総合的に評価を行うことが重要です。また、 β -D-グルカンは、免疫グロブリンやアルブミン製剤などの血液製剤やセルロース素材の透析膜など様々な要因で偽陽性を生じうるため注意が必要です。

アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査について、ガラクトマンナンはアスペルギルス属の細胞壁を構成する成分の一つであり、アスペルギルス症で上昇します。現在はELISA法により測定するキットが保険収載されています。たとえば、血液内科領域でのIPAではカットオフ値を0.5とすると、感度は97.4%、特異度は90.5%と報告されています。IPAの診断には有用ですが、CPAを対象とした報告では感度が50%と低く有用ではないと筆者らは考えています。また、近年ガラクトマンナン抗原を気管支肺胞洗浄液を検体として応用した報告も散見されており今後の評価が待たれます。一方で、ガラクトマンナン抗原はやクラブラン酸・アモキシシリン投与、大豆蛋白を含む経管栄養やビフィドバクテリウム属の腸管内定着などにより偽陽性を示すことがあり注意が必要です。

次に、アスペルギルス抗体について、血清のアスペルギルス抗体の測定法にはアスペルギルス沈降抗体法やCF法がありますが、世界で、現在広く使用されているのは沈降抗体法ですが、わが国では保険適応はありません。CPAを対象とした報告では血清ガラクトマンナン抗原の感度が50%であったのに対して、アスペルギルス沈降抗体の陽性率が89.3%と高率であり診断に有用と考えます。

遺伝子診断については、前述のように、呼吸器検体を使用した際はコンタミネーションにより感度が低下する可能性があることと、定着と感染とを区別できないことに注意が必要であり、今のところ、一般的には普及していません。

治 療

IPAに対して、治療開始時期に関してはIPAが疑われた時点で早期に抗真菌薬を投与されることが望ましいとされています。特に初期治療においては、ボリコナゾールとアムホテリシンBとを比較した多施設無作為臨床試験でボリコナゾールの有効性が示さ

れたことからポリコナゾールが第一選択薬として推奨されています。また、アムホテリシン B リポソーム製剤は高用量 (10mg/kg/日) と標準用量 (3mg/kg/日) との比較試験で有効性を示したことから alternative primary treatment として推奨されています。また、大規模な無作為比較試験のエビデンスに乏しいことから、現時点では初期からの抗真菌薬の併用療法は推奨されていませんが、重症例では MCFG や CPFPG とポリコナゾール、あるいはアムホテリシン B 製剤との併用も選択肢の一つになり得ると考えています。治療効果判定は臨床症状や画像所見などから総合的に行い、ガラクトマンナン抗原の陰性化だけで抗真菌薬の中止時期を決定することは避けるべきです。




抗真菌薬の投与期間については明確な基準はありませんが、免疫抑制状態が持続する場合には最低 6-12 週程度の投与が望ましいと考えられます。

CPA について、SA は安定した病変であり、治療の主目的は致死的な咯血の回避であり、外科的切除が第一選択として推奨されています。しかし、基礎疾患などから切除が困難な症例も少なくありません。手術困難例に対しては、CPPA の治療に準じてイトラコナゾールやポリコナゾールの経口投与などが推奨されます。

CPPA については、確定診断例もしくは臨床診断例で、炎症所見が陽性の場合には治療の絶対的な適応となります。初期治療は、軽症例ではイトラコナゾールやポリコナゾールの経口アゾール系抗真菌薬による治療を外来で行いますが、咯血や血痰のある症例や、全身状態が不良な重症例では入院とし注射薬で初期治療を行い、必要に応じて内服薬による維持療法へと移行します。重症例の初期治療薬の選択に関しては、わが国で実施されたミカファンギンとポリコナゾールの多施設無作為比較試験の結果より有効性に差はありませんでしたが、副作用発現率が、ミカファンギンが優位にすくなかったことより、ミカファンギンの使用が推奨されます。

初期治療は症状が軽快、安定化するまで少なくとも 2~4 週間程度行い、その後、必要に応じて維持療法へと移行します。維持療法での薬剤の選択は疾患の特性から長期間の投与が必要となることが多いため、前述の経口アゾール系抗真菌薬が選択される事になります。維持療法や軽症の外来治療例では 1~3 ヶ月毎に症状や画像所見などの病状をチェックし、安定していれば中止も検討してよいと思われます。ただし、基礎疾患がある限りは再発の可能性があるため、治療終了後も慎重な経過観察が必要です。

アスペルギルス症のうち、深在性真菌症として IPA と CPA について概説しました。IPA に関しては診断、治療開始基準、中止基準、治療期間、薬剤選択や併用についてのエビデンスは不十

アスペルギルスのアゾール耐性株			
	JCM 2010; 48: 3251-7	JCM 2011; 49: 586-90	長崎大学 第二内科
	?	2001-2009	1994-2010
			
	全科	全科	呼吸器内科
	ECVs	MIC > ECV	
ITCZ	1	2.6% (n=2554)	2.0% (n=1221)
POSA	0.5	2.2% (n=1647)	3.5% (n=1312)
VRCZ	1	3.1% (n=2778)	1.4% (n=1312)
			7.1 % (n=196)
			2.6 % (n=196)
			4.1 % (n=196)

ECV: Epidemiological cutoff values CLSI M38-A2 Microdilution method

Tashiro, Izumikawa, Kohno S, AAC, 2012

分であり、CPA についても、未だに診断や治療に難渋する症例が多いです。また、最近
は、アスペルギルスのアゾール薬への耐性が報告されております。CPA の治療は長期間
のアゾール系薬の投与が必要となり、我々の自験例で長期間のアゾール系薬投与により
耐性となった症例を経験しております。我々の施設の検討ではイトラコナゾール、ボリ
コナゾールへ耐性を示すアスペルギルス属の割合がそれぞれ 7.1%、4.1%であり、今後
の動向を注意深く見ていく必要があると考えております。アスペルギルス属のアゾール
耐性化は治療選択肢を大きく狭めることになるため、今後は新たな治療法や新規抗真菌
薬の開発などのさらなる発展が期待されます。

おわりに

来春、深在性真菌症の診断・治療の
ガイドライン 2014 が発行されます。前
回発行された 2007 年からのアップデ
ート版であり、新しいエビデンスに基
づいた内容となっております。診断と
管理が難しい CPA については、「慢性肺
アスペルギルス症の診断・治療チェッ
クリスト」を作成して、付録として掲
載しております。今後、先生方が日常
臨床でご活用して頂ければと思います。

