

教育講演

内臓真菌症の現況と対策

久 米 光

北里大学医学部・病理

はじめに

医療の進歩に伴う易感染性患者の増加によって、重篤なカンジダ症や侵襲性アスペルギルス症が増加の傾向にある。なかでもその制御が困難な侵襲性アスペルギルス症は、この領域における今後の最も大きな研究課題となろう。また、検出菌種の多様化や抗真菌薬に耐性を示す株が散見されるようになりつつあることにも今後、十分な配慮が必要となろう。

本教育講演では、上述のごとき理由からその制御に向けての努力が実施的緊急性をもった重要な感染症の一つと目される内臓真菌症について、多角的観点から、話題を提供した。

本稿では紙面の都合もあり、講演内容の要点だけを概述するに止めることをお許し頂きたい。

1) 痘学

ヒトの疾病を全身的な視野で確実に捕え得る手法の一つである、病理剖検例における内臓真菌症の経年的発現頻度を図1に示した。宿主の液性・細胞性免疫能の低減や手術や血管侵襲など、粘膜組織のバリアーの破綻を招くような医療術など、医原的要因の附加競合の増大によって、従来から剖検例にみる内臓真菌症は増加の一途を辿っている。しかしながら、1985年頃からこの増加傾向は頭打ちの傾向がみられ、1990年をピークに一時的な減少傾向がみられている。

少なくとも剖検例にみられた、この一時的な減少傾向は

- 1885年以降、補足的な診断法である血清・血液化学的診断法が長足の進歩を遂げたこと

2. 1885年以降、ミコナゾール、フルコナゾールおよびイトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬が新規に上市されたことを前提に、内臓真菌症の診断、治療にかなり臨床努力がとられるようになったことに起因しよう。すなわち、軽症型や発症早期に診断され、治療に供された症例が臨床的に治癒されたと解釈できよう。しかしながら、1995年以降ふたたび増加の傾向に転じている。そして、この時期を境に従来最も多かったカンジダ症よりもアスペルギルス症の増加が顕著である。ちなみに、この傾向をより明確に示すために、MDSを含めた白血病剖検における成績を図2に例示した。

2) 診断

内臓真菌症の診断法は、1985年以降長足の進歩を遂げつつある。なかでも上述した血清・

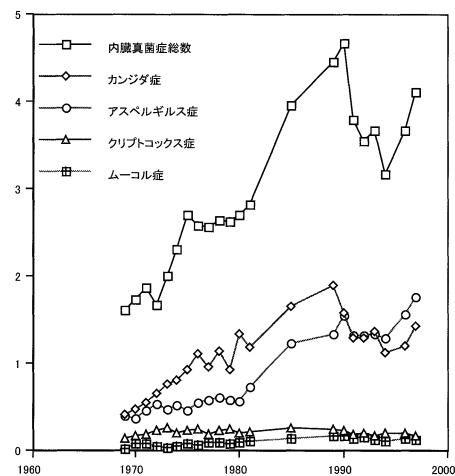


図1 内臓真菌症の経年的発現頻度
(日本病理剖検誌)

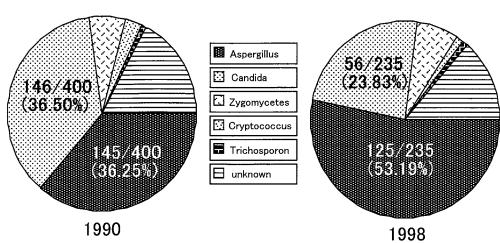


図2 白血病剖検例における内臓真菌症の起因
菌別頻度
(日本病理剖検報)

血液化学的診断法（補足的診断法）は、培養検査が40%程度の診断効率（感度と特異性で評価）であるのに比べ、患者血清を用いた血清・血液化学的診断法は起因菌や病勢、病期によって異なるが約60%–80%の診断効率をもつ。現在、キット化され保険適応可能な診断キットを表1に示した。紙面の都合で詳しくは割愛するが、内臓真菌症の制御は如何に早期診断するかが、その予後を大きく左右する。感染を示唆する易感染性患者に対して、『真菌症』かも？という疑いをもち、これを否定する意味からも免疫血清診断や β -グルカンの測定を積極的に行う

ことが肝要である。

3) 治療

内臓真菌症に対する治療薬はアムホテリシンB、フルシトシン、およびミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾールなどの、いわゆるアゾール系抗真菌薬（表2）である。なお、昨年12月6日にカンディン系抗真菌薬であるミカファンギンが新規に上市された。

内臓真菌症の治療も、如何に発症早期に的確な治療を開始するかが、その予後を大きく左右する。当然ながら、治療薬の選択も起因菌や患者の病態、感染の病勢、治療を開始する病期によって異なるが、紙面の都合で詳しくは割愛する。ただ、これらの抗真菌薬を用いた治療法や副作用発現の予防法また副作用発現時の対処法などについて纏まつたものが無いことから、これらについて表2に一括して示したので参照されたい。

なお、講演では内臓真菌症の制御へ向けての取組みについて紹介したが、本稿では割愛させて頂いた。

表1 深在性真菌症の血清・血液生化学的診断法 (上市されているキット、除: PCR 法)

対象疾患	検出対象	方法	キット名(製造/販売)	保険点数
カンジダ症	易熱性糖蛋白抗原	ラッテクス凝集反応	カンジテック(ラムコジャパン)	210点
	カンジダマンナン抗原	ラッテクス凝集反応	パストレックス カンジダ(富士レビオ)	210点
	カンジダマンナン抗原	ELISA法	ユニメディカ「カンジダ」(ユニチカ)	210点
	カンジダマンナン抗原	ELISA法	プラテリア・カンジダ(富士レビオ)	210点
	D-アラビニトール	比色酵素法	アラビニテック・オート(極東製薬)	240点
アスペルギルス症	ガラクトマンナン抗原	ラッテクス凝集反応	パストレックス アスペルギルス(日本サノフィー)	270点
	ガラクトマンナン抗原	ELISA法	プラテリア アスペルギルス(富士レビオ)	270点
クリプトコッキス症	グルクロノキシロマンナン抗原	ラッテクス凝集反応	パストレックス クリプトコックス(日本サノフィー)	270点
	グルクロノキシロマンナン抗原	ラッテクス凝集反応	セロダイレクト“栄研”クリプトコックス(栄研化学)	270点
深在性真菌症 (含:カリニー肺炎)	(1→3)- β -D グルカン	発色合成基質法	ファンギテック G, MK, TE, テスト(生化学工業)	340点
		比濁時間分析法	β -グルカン テストワコー(和光純薬)	340点

- 備考: 1. 抗体の検出系は画像診断とともに肺菌球症で有用な補助診断法となるが、他の真菌症では迅速診断法とはならない。
 2. 真菌の種属に特異的な塩基配列を直接各種の臨床材料から検出・同定する遺伝子診断法はキット化されているものも〔東洋紡ジーンアナリシス(東洋紡)、GeniQ カンジダ、GeniQ アスペルギルス(大塚アッセイ)、P. carinii PCR (SRL)〕などがあるが、今なお一般的ではない。
 3. カンジダ症のキットでは起炎菌種によって、感度がかなり落ちるもの、検出できないものがある。
 4. クリプトコッキス症のキットでは、C. neoformans var gattiiによる感染症で感度が低い。

表2 抗真菌薬の使用法と留意点および副作用への対応法

	投与法	副作用発現の予防と対応
アムホテリシンB	<p>1) 点滴静注 初回 1mg を 5%ブドウ糖に溶解、1 時間かけて点滴。以後 5, 10, 15, 30mg/5%ブドウ糖液 500ml 以上と経日的に漸増（維持量、0.75mg～1.0mg/kg）し、いずれも 12 時間かけて持続点滴。</p> <p>2) 騭腔内注入 初回；0.1～0.25mg/3ml 2 日目；0.25～0.5mg/回/日 週 2～3 回</p> <p>3) 吸入 1 回 10mg 以下 1 日数回</p> <p>4) 気管内注入 5～20mg/回/日</p> <p>5) 大量内服 シロップ 2400mg/4 回/日</p> <p>★注意★ ・溶解液としては生食などの電解質液を用いると沈殿を生じる ・溶解液は遮光、冷蔵保存（24 時間以内） ・点滴ボトル、点滴ルートはアルミホイルなどで遮光</p> <p>★注意★ 白血球輸注との併用は禁忌</p>	<p>1) 悪寒・戦慄・発熱 * 投与前あるいは投与時にステロイド剤使用 ハイドロコートン；0.7mg/kg プレドニゾロン；10～15mg/body * 投与前あるいは投与時に解熱剤使用 アセトアミノフェン、イブプロフェン等</p> <p>2) 嘔吐 * 投与前、投与時に制吐剤投与 メイクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン等</p> <p>3) 腎障害（腎障害の経日的増悪傾向では投与中止） * 投与期間中水分の充分な補給 * 投与前および投与終了毎にナトリウムの負荷 * 投与時に尿のアルカリ化；NaHCO3 3～5g/回/日</p> <p>4) 低カリウム血症 * 投与期間中高カリウム食の充分な補給（バナナ、ホウレンソウ等） * 投与期間中のカリウムの補給；カリウムとして 5～6Eq/kg/日</p> <p>5) 血栓性靜脈炎 * 輸液ボトルに 1000U のヘパリンを添加 * 小児翼状針の使用</p>
フルシトシン	<p>経口 尿路真菌症・消化管真菌症；50～100mg/kg/4 回/日 真菌血症・真菌性髄膜炎・真菌性呼吸器感染症 ；100～200mg/kg/4 回/日 アムホテリシン B (0.3～0.35mg/kg/日) との併用 ；150mg/kg/日</p> <p>★注意★ 血流透析患者では透析後の投与</p> <p>★注意★ 併用禁忌の薬剤あり</p>	<p>1) 血液障害 * 投与前に腎機能をチェックし投与量を決定する * 耐性化防止のため 25 μg/ml 以上の血中濃度を保ち、造血器障害の発現を抑える目的で 125 μg/ml を超えないようにする</p> <p>2) 悪心・嘔吐 * 1 回分を 15 分間隔で分服してもよい</p> <p>1) 腎機能障害 * 腎機能障害患者へのフルシトシン投与量 (mg/kg/日) Ccr (ml/min) ; >40 → 100～200 6 時間毎 (1 日 4 回) ；40～20 → 50～100 12 時間毎 (1 日 2 回) ；20～10 → 25～50 24 時間毎 (1 日 1 回) ；<10 → 25 48 時間毎</p>
ミコナゾール	<p>1) 点滴静注 カンジダ症；600～1600mg/日 2～4 回/日 クリプトコックス症；1200～2400mg/日 2～4 回/日 アスペルギルス症；1200～2400mg/日 2～4 回/日 →すべて 1 回 30～60 分かけて点滴静注 →肝代謝が速やかで 1 日 4 回投与するか 12 時間持続点滴がほしい</p> <p>2) 騭腔内注入 5～20mg/日 1～7 日間隔</p> <p>3) ゲル経口用 口腔カンジダ症・食道カンジダ症；200～400mg/4 回/日</p> <p>★注意★ 併用禁忌の薬剤あり</p>	<p>1) 心肺機能障害 * 2 時間以上かけて持続点滴、200mgあたり 50～200ml 以上の希釈液 として使用</p> <p>2) 悪心・嘔吐 * 投与前・後に制吐剤投与 メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン等</p> <p>3) 低ナトリウム血症 * 各種輸液でナトリウムを調製</p>
フルコナゾール	<p>経口 or 静脈内 カンジダ症；50～100mg/1 回/日 クリプトコックス症（アスペルギルス症）；50～200mg/回/日 アムホテリシン Bsy 2400mg からの変更；100mg/日</p> <p>★注意★ 重症または難治性の場合は 1 日量 400mg までの增量が可能（治療開始時から 400mg 投与を推奨）</p> <p>★注意★ 併用禁忌の薬剤あり</p>	<p>1) 腎機能障害 * 腎機能障害患者へのフルコナゾール投与量 (mg/kg/日) Ccr (ml/min) ; ≥50 → 通常用量 ；11～50 → 半量 ；透析患者 → 透析終了後通常用量</p>
イトラコナゾール	<p>経口 1 日 1 回食直後 内蔵真菌症；100～200mg/日</p> <p>★注意★ 胃酸分泌低下患者では炭酸飲料での服用が効果的</p> <p>★注意★ 併用禁忌の薬剤あり</p>	<p>1) 肝機能障害 * 長期投与では肝機能検査を定期的に行う 肝機能障害患者では 100mg 1 回投与にて半減期が 13～20 時間延長との報告があり、投与間に注意が必要</p>

備考：臨床適応の是非や保険適応の有無を考慮した上で実践に供する。

連絡先：久米 光
〒228-8555 相模原市北里 1-15-1
北里大学医学部・病理
TEL 042-778-8996
FAX 042-778-8443