

生涯教育シリーズ XVII

12. 深在性真菌感染症

感染症—今、何が問題となっているのか？

独立行政法人国立病院機構 道北病院 臨床研究部 藤内 智

1. はじめに

真菌による感染症は、皮膚糸状菌（白癬菌）などによる表在性皮膚真菌症とカンジダ菌やアスペルギルス菌による感染に代表される深在性真菌感染症に大別される。わが国では白癬症をはじめとした表在性真菌症は2,000万人を超える患者が推定されているのに対して、深在性真菌感染症の発症頻度は低いとされている。しかし、深在性真菌感染症は一般に症状が重篤で適切に治療が行われなると致死的であることが少なくないため、臨床的にはきわめて重要な感染症である。また、深在性真菌感染症は日和見感染による院内感染症として発症することも多く、その制御は医療安全上の側面からも重要な事項である。深在性真菌症は深部組織や臓器を冒すことから内臓真菌症と呼ばれ

ることもあり、その発症要因から易感染状態にある宿主に比較的毒力の弱い常在菌が日和見感染症として発症するものと、特定の地域に生育する比較的毒力が強い真菌が生体に対し不顕性または顕性感染を起こして発症するものがあり、わが国では前者のタイプが圧倒的に多い。一方、後者は輸入真菌感染症として時に問題になるが、症例数は極めて少ないため日常臨床で遭遇することは稀である。本稿では、深在性真菌感染症のうち主に前者、すなわち日和見感染症として発症するものについて焦点をあてて診断上、診療上の問題点および課題について述べる。

2. 深在性真菌感染症の原因菌と発生頻度の推移

表1にわが国に見られる主要な深在性真菌感染

表1

Table with 3 columns: 疾患名, 主な病型・臨床型, 起 因 菌 種. Rows include Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Mucor, Trichosporon, and Pneumocystis.

(病原真菌と真菌症 南山堂より 一部改変)

症と起因菌を示す。最も多いのはカンジダ属による感染症でアスペルギルス属がそれに次いでおり、これら2菌種で深在性真菌感染症の大半を占めている。がんに対する集学的治療、移植医療、HIV感染等に伴う免疫能低下宿主の増加は、日和見感染による深在性真菌感染の潜在的患者数増加を容易に想像しうが、本邦では真菌感染症の疫学的な実態を把握する全国的なサーベイランスシステムがないことから、その正確な発生状況の詳細は不明である。このため本症の発生動向は病理剖検輯報による真菌検出例の年次推移によって類推されることが多い。これによれば1969年には1.61%であった深在性真菌感染症の検出頻度は1990年には4.56%まで増加したがその後やや低下傾向にあり、特にカンジダ症はピーク時に比べて4割近く減少している。その理由のひとつとして1989年にトリアゾール系抗真菌薬として上市されたフルコナゾールに感受性のカンジダ菌の多いことが挙げられることが多い。しかし近年フルコナゾール耐性のカンジダ菌の検出の増加が報告されており、この減少傾向が維持されるか否か今後も慎重に動向を監視する必要がある。一方、アスペルギルス症の検出頻度に統計上は大きな変化は認めないが、病理剖検輯報で報告されるアスペルギルス症の多くは侵襲性肺アスペルギルス症と播種性アスペルギルス症であり、高齢化に伴い増加しているCOPDや陳旧性肺結核症に合併しやすい肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症等の慢性型肺アスペルギルス症例は統計上現れにくいと推察される。したがって慢性型肺アスペルギルス症の症例数は増加が危惧されるものの、疫学的な現状は全く不明といっても過言ではない。クリプトコッカス症、ムーコル症、トリコスポロン症およびニューモシスチスカリニ感染症については検出頻度に大きな変化は見られていない。

### 3. 診断

基本的には感染した臓器に関連した炎症所見を呈するが、真菌感染に特異的な症状はなく、細菌感染との鑑別は困難で臨床所見のみから深在性真菌症を診断することは難しい。一般にIVH・尿道カテーテルの留置、造血器悪性疾患・HIV・がん

化学療法に伴う好中球減少症・糖尿病などの免疫能低下状態にある患者に抗生物質不応性の発熱を見た際に、深在性真菌感染症を疑い各種検査を進めていくこととなる。これまでわが国独自の深在性真菌感染症診断のための指針はなかったが、2003年には専門家らによって『深在性真菌症に対する診断・治療ガイドライン』が編集され、一定の診断基準と治療に対する方策が述べられている<sup>1)</sup>。深在性真菌感染症の最も確実な診断方法は感染部位からの真菌の検出であるが、上下部消化管あるいは気道系のごとく通常真菌が常在し得る臓器での感染症を疑い真菌検出を試みた際、仮に真菌が標的臓器から分離培養されてもいわゆるコロニーと区別することはできないため病巣からの真菌成分と感染に伴う組織侵襲の病理学的検出が不可欠となる。ところが深在性真菌症患者では全身状態が不良であるために積極的な検索が不可能である場合が少なくない。このことが本症の診断をさらに困難にしている所以である。一方、胸腔、腹腔、脊髓腔、脾・胆管、血管内等の本来無菌であるべき部位から真菌が検出された場合には診断が確定する。しかし、実際には真菌の分離・検出の感度は高くないため、画像、血清補助検査法を組み合わせて診断を行うことが多い。

各真菌症特異的血清補助診断法については各論で触れることとし、ここでは真菌症全般に共通する血清補助診断法として深在性真菌症のスクリーニングに広く用いられている(1→3)-β-D-グルカン検査について述べる。(1→3)-β-D-グルカンは細胞壁骨格を構成する成分としてムーコル属を除く深在性真菌症の主要起因真菌(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、ニューモシスチスカリニ)に含まれる多糖類である。通常この物質はヒトの生体内には存在しないため、真菌特異的成分である(1→3)-β-D-グルカンの血清中濃度を測定することで真菌感染症の指標として利用するものであり、保険適応にもなっている。この血清補助診断法は動物実験では感度・特異度ともに良好で、その値は病勢を反映することから、真菌症が疑われた際のスクリーニングのために優れた検査法として繁用されている。一方、起因菌の特定ができない、β-D-

グルカンを含む医薬品や健康食品によって測定値に影響を受ける、セルロース系透析膜で透析を行っている患者では高値を呈する、測定法（キット間）によって結果に差が認められるという報告がある等の問題点も残されている。

近年、真菌症に対する分子生物学的アプローチとしての遺伝子診断法が開発・改良され、新たな診断方法としての期待が高まっている。これは各真菌に特異的な遺伝子DNA配列を検出するもので、ハイブリダイゼーション法、PCR法、リアルタイムPCR法、LAMP（Loop-Mediated Isothermal Amplification）法などがある。遺伝子診断法は起因菌の同定という点では優れた方法であるが、いずれもコロナイゼーションの場合は疑陽性となる点が問題である。各検出方法にはそれぞれ一長一短があり①ハイブリダイゼーション法では検査手技が煩雑で判定までに時間がかかる。②PCR法ではハイブリダイゼーションよりも手技は簡略化されたが判定までにやや時間がかかり、定性的な判断（陰性または陽性のみ）しかできない。③リアルタイムPCR法はPCR法に比べ格段に簡略化、短縮化が図られ定量的な判定が可能になったが検体採取から判定までには3～6時間を要する。などが課題点である。最近新しい遺伝子増幅法であるLAMP法を利用した真菌遺伝子の検出が報告されている<sup>2)</sup>。この方法はPCR法よりさらに短時間（15分～1時間）で標的DNAを増幅することが可能で、半定量的な判定が可能である等、従来のPCR法を凌駕する特長を兼ね備えており、今後症例の蓄積による評価が待たれる。

#### 4. カンジダ症

カンジダ菌は消化管、上気道、陰部粘膜等にしばしば常在し、免疫能低下宿主の消化管、尿路、呼吸器、血液、神経に病変を形成して日和見感染症として発症するものが大半である。発症危険因子として好中球減少、造血器悪性腫瘍、熱傷、臓器移植、血管内カテーテルの留置、ステロイド投与、広域抗生物質の投与などが挙げられる。かつては*C. albicans*による感染が90%以上を占めるとされていたが、1990年代に入るとその頻度は50%前後まで低下し、代わって*C. glabrata*、*C. tropi-*

*calis*、*C. parapsilosis*、*C. krusei*などの菌種の分離頻度が増加している。これらの新興菌種の中にはフルコナゾールに対する耐性株が含まれていることが知られており、カンジダ属が分離培養された場合には感受性試験の結果を参考に治療を行う必要がある。

カンジダ症の血清補助診断法にはカンジダ特異的抗原検出法としてラテックス凝集法によるカンジ・テック、パストレックスカンジダがありいずれも感度は50%前後であった。その後ELISA法で抗原を検出するユニメディカンジダ、プラテリアカンジダAgが開発され、感度、特異度とも向上している。その他の血清補助診断法としてカンジダ菌の二次代謝産物であるD-アラビニトール測定があるが検出感度の面で問題がある。

各種深在性カンジダ症のなかでもカンジダ血症／播種性カンジダ症は血管内カテーテル留置が原因となることが多く、症状も重篤で死に至ることもしばしばであるため、易感染状態にある患者にカテーテル留置を行った際、抗生剤不応性の発熱を見た場合にはまずカンジダ血症／播種性カンジダ症を念頭において血液培養、組織生検から原因菌の分離培養を試みるべきである。カンジダ血症／播種性カンジダ症ではカンジダ眼内炎の合併率も高く、放置すると失明につながることもある。カンジダ眼内炎の眼底所見は典型的であり、非侵襲的に診断が可能であることから視覚障害の出現を見た際には、カンジダ眼内炎を疑って速やかに眼底所見を確認すべきである。

#### 5. アスペルギルス症

アスペルギルス属は環境生息菌として広く分布しており、主に呼吸器に病巣を形成するがその病態は多彩である。第一の病態は血液悪性腫瘍、抗がん剤・免疫用製剤投与等に伴う全身性の易感染状態を背景として急性に発症する侵襲性肺アスペルギルス症である。基礎疾患が重篤であることが多いことから、予後は不良で致死率は50～60%と報告されている。侵襲性肺アスペルギルス症ではアスペルギルス抗原検査、PCR法による血清中アスペルギルスDNA検出が有用であり、画像ではCT上病変周囲に淡い浸潤影を伴ういわゆる halo

signが特徴的とされ、診断上参考になる。治療はアンフォテリシンBが第一選択薬剤であるが、近年上市されたキャンディン系のミカファンギン、トリアゾール系のポリコナゾールといった薬剤は既存の抗真菌剤に比べアスペルギルス症に対して効果が優れているとする報告が多く侵襲性肺アスペルギルス症に対する治療成績の向上が期待される。第二の病態は結核・非結核性抗酸菌症、肺気腫・肺のう胞、肺線維症等の慢性呼吸器疾患によって形成された気腔にアスペルギルス菌が腐生性に増殖し慢性進行性に病変を形成するものであり、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症が含まれる。これらは従来異なるカテゴリーに属する疾患として考えられていたが、互いに移行する病型が認められることから、最近は同一の病態として扱われることが多い。慢性進行性のアスペルギルス症にはこのほかにもさまざまな呼称が提案され臨床的な混乱を招いており、病態の解明と診断基準の確立が急がれる。典型的な肺アスペルギローマは画像上の菌球によって診断は容易である。一方、慢性壊死性肺アスペルギルス症では胸膜肥厚像が画像所見比較的特異的であるが、細菌感染症との鑑別は画像上困難であり血清検査が診断のきっかけになることが多い。血清補助診断法として凝集法を用いた抗原検出法であるパストレックスアスペルギルスとELISA法によって抗原価を測定するプラテリアアスペルギルスがあり、後者のほうが感度の面で優れている。アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症は比較的緩徐に進行するとされてきたが、中には年単位で病変が拡大し咯血、呼吸不全などによって不幸の転帰をとる症例もまれではない。内科的治療に抵抗性であることが多いため適切な時期に診断し、可能な限り手術によって病変を切除することが望ましいが基礎疾患による低肺機能のため手術適応となる例は少ない。第三の病態はアスペルギルス菌に対するアレルギー反応を背景として喘息症状と胸部レントゲン写真上の浸潤影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) であり、Rosenbergによる診断基準が提唱されている。比較的軽微な症状が軽く、ステロイドによって改善

することが多いが、適切な治療を行わないと、気管支拡張、肺の線維化などに進展することがあり注意が必要である。

## 6. クリプトコッカス症

クリプトコッカス症で臨床上問題になるのは、肺クリプトコッカス症とクリプトコッカス髄膜炎である。このうち肺クリプトコッカス症は免疫能が正常な宿主にもしばしば不顕性感染を起し、画像で偶然発見されることも少なくない。このような症例は原発性肺クリプトコッカス症といわれ、画像所見上しばしば空洞を伴う単発または多発結節陰影を呈し、無治療で改善することもある。免疫能低下状態の宿主に起こるものは続発性肺クリプトコッカス症と称され、画像所見では浸潤影を呈することが多い。一方、クリプトコッカス髄膜炎では髄膜刺激症状や脳神経障害などの非特異的な症状が数カ月にわたり持続進行する。クリプトコッカス感染患者の約半数に中枢神経系の感染を伴うとされており、ひとたび髄膜炎を発症すると重篤な経過をとる。クリプトコッカス症の診断は鏡検・培養によって菌を検出することである。ラテックス凝集法による抗原検査(セロダイレクトクリプトコッカス、パストレックスクリプトコッカス)は感度・特異度ともに良好で特に肺クリプトコッカス症では診断能が高い。

## 7. ムーコル症 (肺接合菌症)

本症は副鼻腔から頭蓋底～脳へと病変が進展する鼻脳型接合菌症と肺に病変を形成する肺接合菌症がある。いずれも高度の免疫能低下を伴う宿主に発病し、ケトアシドーシスを伴うコントロール不良の糖尿病、血液内科領域における好中球減少、リンパ球減少などを背景とすることが多い。上述のごとく(1→3)-β-D-グルカン陰性であり、進行が早く、剖検による病理診断例がほとんどで、生前に診断されることは極めてまれである。

## 8. トリコスポロン症

トリコスポロン菌による感染症として近年播種性トリコスポロン症が問題になっている。本来は環境生息菌であるが、生体に定着後、免疫能低下

時に日和見感染症として発症するとされており、宿主の背景因子・病態・標的となる臓器・症状は播種性カンジダ症に類似している。特異的な血清補助診断法がないため、菌の分離・同定が唯一の確定診断法であるが、クリプトコッカス抗原に交差反応を示すことは診断の一助となる。トリコスポロン菌は夏型過敏性肺炎の原因菌としても知られているが、本道での夏型過敏性肺炎の報告はない。

## 9. ニューモシスチスカリニ感染症

ニューモシスチスカリニはかつて原虫と考えられていたが、最近は真菌に近い微生物として扱われている。呼吸器系に親和性が高くHIV感染者、中でもAIDS患者ではニューモシスチスカリニ肺炎としての発症率が高いことが知られている。ニューモシスチスカリニは人工培地での培養が困難であるため、かつては呼吸器系検体からのギムザ染色によって菌体を検出することが唯一の確定診断法であったが、近年喀痰・気管支肺胞洗浄液検体を用いたニューモシスチスカリニDNA検出により比較的容易に診断が可能となった。特異的血清補助診断法はないが、(1→3)-β-D-グルカンが高値をとることが多く、本症が疑われた際には有用性が高い。ニューモシスチスカリニ肺炎はAIDS患者以外にも、ステロイド投与、好中球・

リンパ球減少時等の免疫能低下患者にしばしば発症し、胸部レントゲン写真上、すりガラス陰影の急速な出現・拡大を見た場合にはニューモシスチスカリニ肺炎を疑って検査を進めるべきである。治療はST合剤が第一選択であるが、本剤では約50%にアレルギーによる副作用があり、発疹・発熱などの出現に留意して治療を行う。

## 10. おわりに

社会構造の変化に伴う高齢者の増加、移植医療の推進、増え続けるHIV感染者等わが国の医療を取り巻く現状においては、免疫能低下宿主の増加は今後も避けることはできない。加えてあらゆる領域において高まりを見せている安全性確保への社会的要求は医療界に対しても例外ではなく、院内感染対策を含めた医療安全対策に厳しい目が向けられており、このような観点からも日和見感染症としての深在性真菌症の理解と制御はわれわれ医療者にとって重要な課題であるといえよう。

### 参考文献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 (編): 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン第1版、医歯薬出版、東京、2003.
- 2) 真菌症遺伝子診断とその展望 植村浩一日本医真菌 45: 59-62、2004.

## 表紙写真

# 厳冬の摩周湖

函館市医師会 水関 清

寒風に耐えながら、湖岸の冠雪した木々の間から見下ろすと、遠く知床に連なる山並を映す湖面がある。頭上を画するのはただ蒼々とした空のみ。

湖岸の木々をねぐらとする鳥たちには日々見慣れているであろうが、外輪山を登って来た気

流が、湖面を覆う雲を造るまでのわずかの間にしかみられないこの景色は、雪山を押し出かけてきた身には、何よりの眼福である。

そして、春の芽吹きをうながす光景でもある。