８－３．アスペルギルス感染症

Ⅰ．　アスペルギルス症の原因

１．浸潤性アスペルギルス症は臓器移植後における致死率の高い合併症である。肝移植後における発生率は，診断基準の違いから施設間で大きな差異が認められるが，1.5 から 5%とされる。一般的には移植後 6 ヶ月以内（中央値は 1.2 ヶ月）の早期に発生することが多い。アスペルギルス症の危険因子として，OKT3 などの強力な免疫抑制療法，腎不全，再手術，再移植などが挙げられている。通常，*Aspergillus fumigatus* により惹起されるが，*Aspergillus flavus* や *Aspergillus niger* によるものも散見される。

２．アスペルギルス芽胞は一般環境に広く存在している。病院内では空調施設にしばしば認められ，とくに改築の際に院内環境に著明に増加する。感染は通常，芽胞の吸入により惹起され，肺，気管・気管支，副鼻腔，皮膚，中枢神経系，腹腔内などの浸潤性アスペルギルス症に進展する。

Ⅱ　臨床症状

１．肺アスペルギルス症が最も一般的であるが，臨床症状は多岐にわたる。脈管への浸潤による肺出血（喀血）の様式で発症するもの，発熱や喀痰の増加（血性痰はアスペルギルス症診断の糸口）を初発症状とするものがある一方，これらの臨床症状を欠き，胸部レントゲン写真での緩徐に進行する肺炎像が唯一の変化であることもある。

２．副鼻腔もアスペルギルス感染の温床であり，副鼻腔炎症状が出現した場合はもちろん，アスペルギルス症が疑われた場合には，画像診断と耳鼻科的診察が必要となる。

３．皮膚感染は手術創に発生することが大半であり，急速な創壊死の様式をとる。

４．中枢神経系感染は脳膿瘍の様式をとるが，脈管浸潤による脳卒中症状で発症することもある。副鼻腔からの直接伝播は少なく，全身播種性感染症の一部分症であることが多い。

Ⅲ．診断

診断は生検組織における菌糸の存在や各種培養によるアスペルギルスの証明がいまだに gold-standard である。血液培養での陽性率は低いことを認識すべきであり，血液培養陰性であっても全身性のアスペルギルス症を否定してはならない。血液検査ではアスペルギルス抗原のほか，アスペルギルス-PCR の診断価値が高い。後者は血液のほか喀痰，各種組織を用いても測定可能である。深部真菌感染症の指標である β －D-グルカンの上昇も診断の契機となるが，アスペルギルス感染症に特異的でないことに留意する。

Ⅳ．治療

１．培養による直接証明，アスペルギルス抗原・ＰＣＲが陽性の場合に治療を開始する。浸潤性アスペルギルス症の高い致死率を考慮すると，感染が強く疑われる場合には，これらの検査結果を待たずに予防的な治療を開始すべきである。確定診断に捉われすぎて治療の開始が遅れないようにすることが肝要である。

２．治療は従来 Amphotericin B (Fangisone) の投与が中心であったが，新たな抗真菌剤の出現により選択肢が広がった。Amphotericin B のリポ化製剤(liposomal Amphotericin B (Ambisome))，Micafangin (Fangard)，Voriconazole (V-fend)などである。アスペルギルス感染症に対していずれがより有効であるかについては，各種の報告がある。現状では Voriconazole＞liposomal Amphotericin B＞Micafangin (Fangard)の順に考慮するのが妥当と考えられる。いずれかの薬剤を用い効果を判定，不十分な場合は他剤への変更や追加がなされることが多い。これら以外にアスペルギルス群に感受性のある抗真菌剤として Itraconazole (Itrizole)がある。経口剤のみのフォーマットであり，消化管からの Bioavailability に問題が残るが，上記薬剤との併用が頻用されている。これらの抗真菌剤投与と併せて，移植患者では免疫抑制剤を減量することは言うまでもない。抗真菌剤と免疫抑制剤との相互作用として，Amphotericin B，Voriconazole，Itraconazole の投与でサイクロスポリンやタクロリムスの血中濃度が上昇することも知っておく必要がある。

３．治療効果の判定は，連日の培養結果，週２回のアスペルギルス抗原・PCR によるが，胸部や副鼻腔など感染部位の CT を週１回撮影し，画像上の病勢を把握することも重要となる。培養が２回連続して陰性となり，画像上も消たいの傾向にある場合，抗真菌剤の減量・中止を考慮する。しかし，薬剤の減量・中止によって再燃することもしばしば経験されるため，厳重なフォローが必要となる。

４．強力な抗真菌剤の開発により治療体系が変化してきているが，限局性の病巣に対しては，外科的な切除も選択肢となりうる。発症当初のみならず抗真菌剤治療中に病巣が限局化した場合にも，全身状態を考慮しつつ外科的に病巣を切除することがある。

Ⅴ．感染防止対策

アスペルギルス感染に対する予防策は標準予防策で十分である。しかし，移植関連病棟では，空調施設にアスペルギルスが存在すること，病院工事中はその頻度が増すこと，観賞用の鉢植えの土，生花やドライフラワーの表面，花瓶の水からアスペルギルスが培養されることの認識が必要である。すなわち，工事中の手術を控え，生花などを病室に持ち込まない配慮が必要となる。

臓器移植医療部　嶋村 剛

(H14.2 作成・H16.3 内容確認・H19.3/30 内容確認・H22.3 改訂・H25.4 内容確認)