

# 血液疾患と深在性真菌症

第26回

血液学を学ぼう！

2017.9.25

# 病原体の種類

分類	真核生物		原核生物		ウイルス	プリオン
	寄生虫		真菌	細菌		
	蠕虫 (286頁)	原虫 (278頁)				
主な形態と特徴	 ● 寄生虫のうち多細胞のもの	 ● 寄生虫のうち単細胞のもの	 ● 細胞壁、核膜をもつ単細胞生物	 ● 細胞壁をもち、核膜をもたない単細胞生物	 ● 核酸がカプシドに包まれた粒子構造体	 ● 核酸をもたない蛋白構造体
大きさ	2mm~数m	1~80μm	1~10μm	1μm程度	20~300nm	100nm以下
核酸	DNAおよびRNA				DNAまたはRNA	×
細胞壁	×		○ (β-D-グルカンなど)	○* (ペプチドグリカンなど)	×	×
自己増殖能	○		○	○*	×	×

大

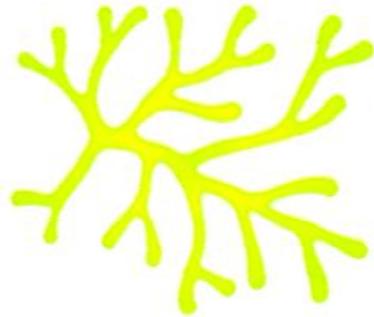
小

今回も「病気がみえる」からたくさん引用させていただきました。ありがとうございます。

# 真菌の形態と分類

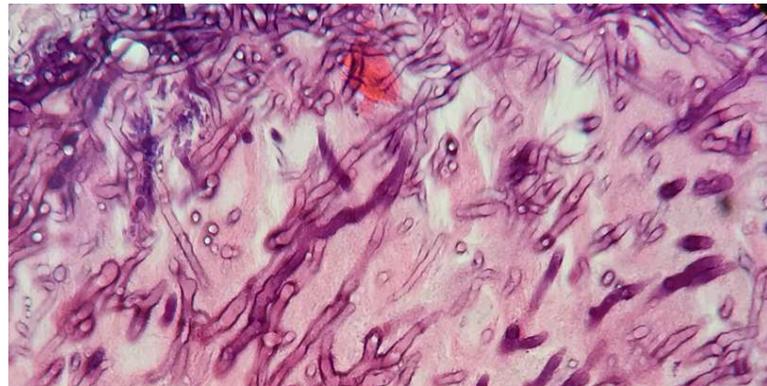
## ●真菌の形態は大きくふたつに分けられる

### 糸状菌

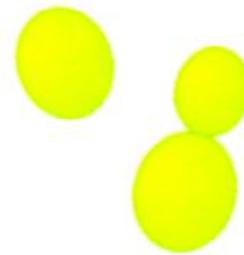


- 菌糸状の真菌で長い1本の菌糸が分岐しながら増殖する。

- アスペルギルス (*Aspergillus*)
- 白癬菌 (*Trichophyton*)
- ムーコル (*Mucor*) [接合菌] など



### 酵母



- 丸い単細胞性の真菌で、出芽や分裂により増殖する。

- カンジダ (*Candida*)
- クリプトコックス (*Cryptococcus*)
- トリコスポロン (*Trichosporon*) など



# 真菌感染症は**病巣の部位**によって3つに分類される



## 表在性：皮膚および粘膜、爪

- ・白癬
- ・癬風（でんぷう）
- ・カンジダ症（皮膚粘膜、性器など）

## 深部皮膚：真皮および皮下組織

- ・スポトリコーシス症
- ・クロモミコーシス症

## 深在性（内臓真菌症、全身性真菌症）： 主に日和見感染症として、肺や腸管など 全身の各臓器に生じる

- ・カンジダ血症
- ・播種性カンジダ症（肝臓、脾臓、心臓など）
- ・侵襲性肺アスペルギルス症
- ・クリプトコックス脳髄膜炎
- ・輸入真菌症（ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症）

●日和見感染症とは  
感染力が弱い病原体が、  
感染に対して抵抗力が低下して  
いるひとに  
感染症をおこすこと

# 表在性皮膚真菌症

表在性：皮膚および粘膜、爪

- ・白癬
- ・癬風（でんぷう）
- ・カンジダ症（皮膚粘膜、性器など）

真菌	疾患
皮膚糸状菌（白癬菌）	皮膚糸状菌症（白癬）
Candida属真菌	皮膚・粘膜カンジダ症
Marasseezia属真菌	マラセチア症 （癬風、マラセチア毛包炎）

足白癬・爪白癬など  
部位を記載する

# トピックス 皮膚糸状菌症（白癬）の原因菌

## Trichophyton

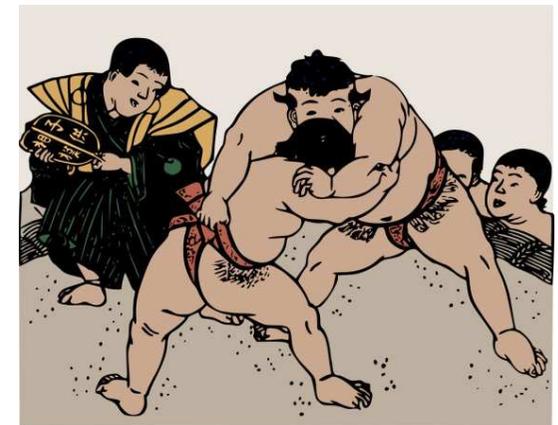
部位	原因菌(1991年)	(2006年)	(2006年)
足白癬	T.rubrum 65% T.mentagropyhtes 35%	不変	
爪白癬	T.rubrum 80% T.mentagropyhtes 20%	不変	
体部白癬	Microsporum canis 9%	1.4%	11%
頭部白癬	Microsporum canis 77%	36%	46%



**T. tonsurans**

# T. tonsuransが増加した経緯

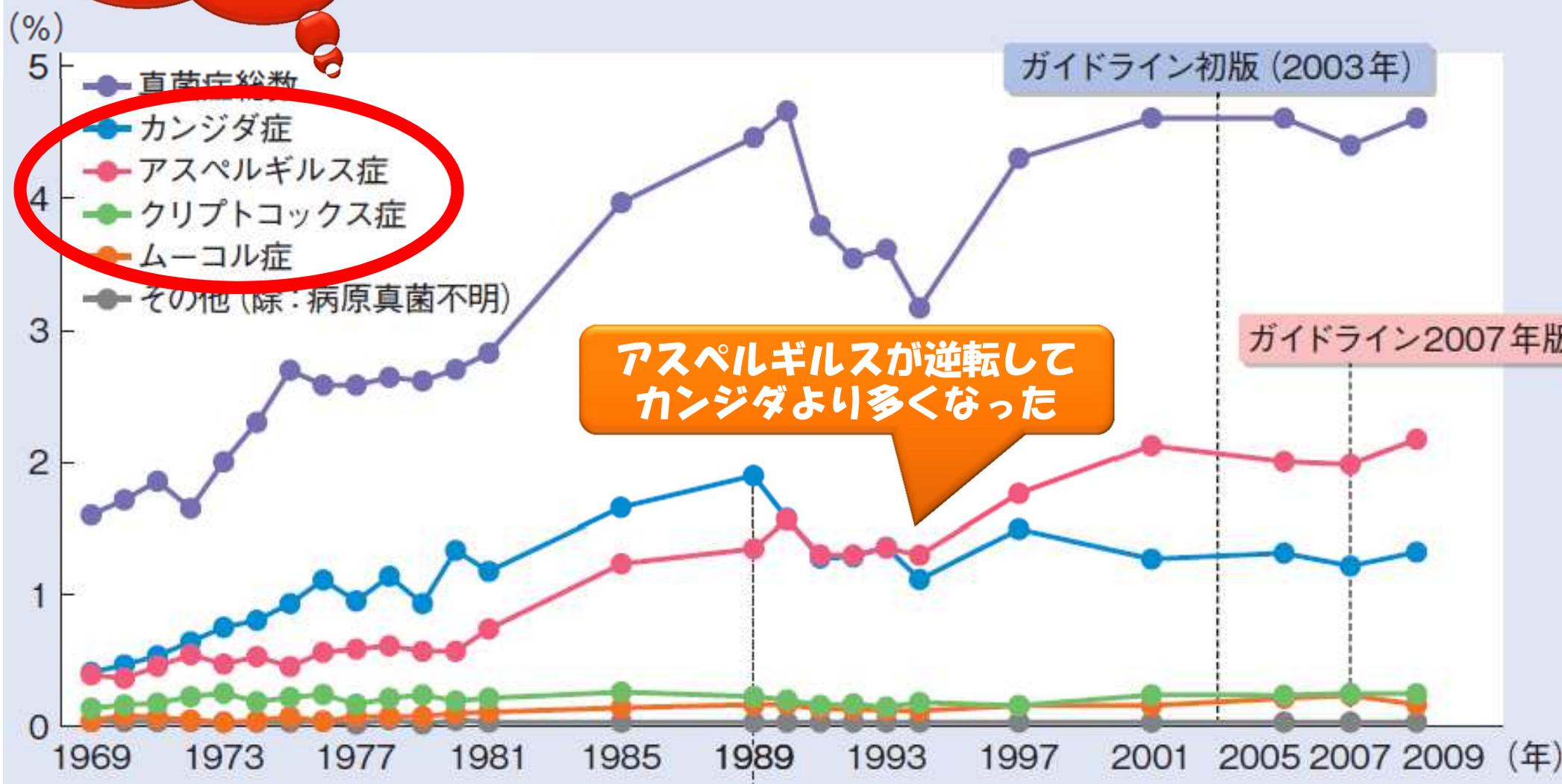
- T. tonsuransはもともと中南米の頭部白癬の原因菌であった
- 1960年代にアメリカで流行した
- 2000年ごろから、当初レスリング、続いて柔道、少し遅れて相撲競技者で集団発生した　【国際試合や遠征で海外から持ち込まれた】
- その後、家族や友人に二次感染して広まった
- この菌は他の白癬菌に比べて感染力が強く、難治である



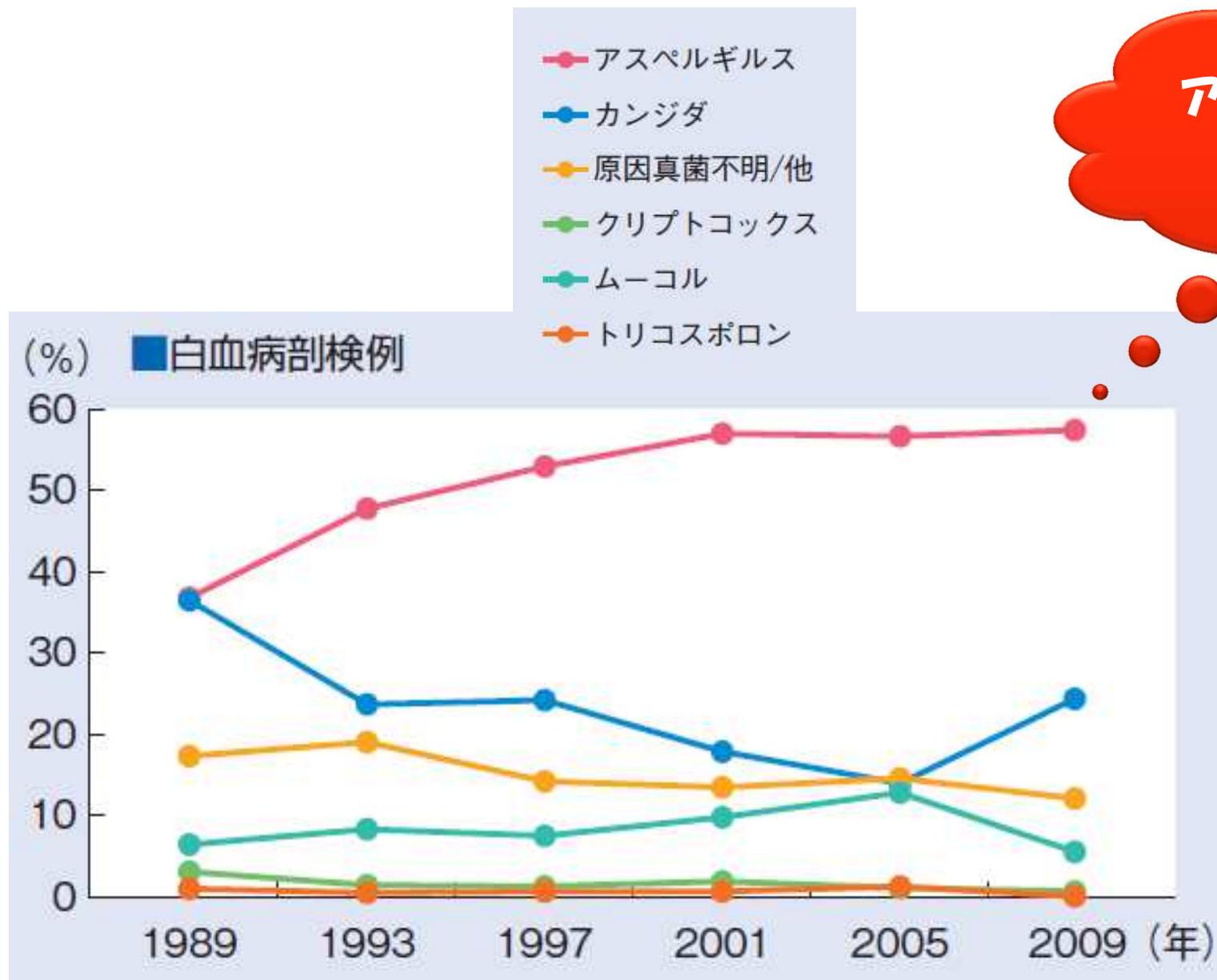
この4つが日本における主な深在性真菌症

# 深在性真菌症

病理解剖例における発生頻度

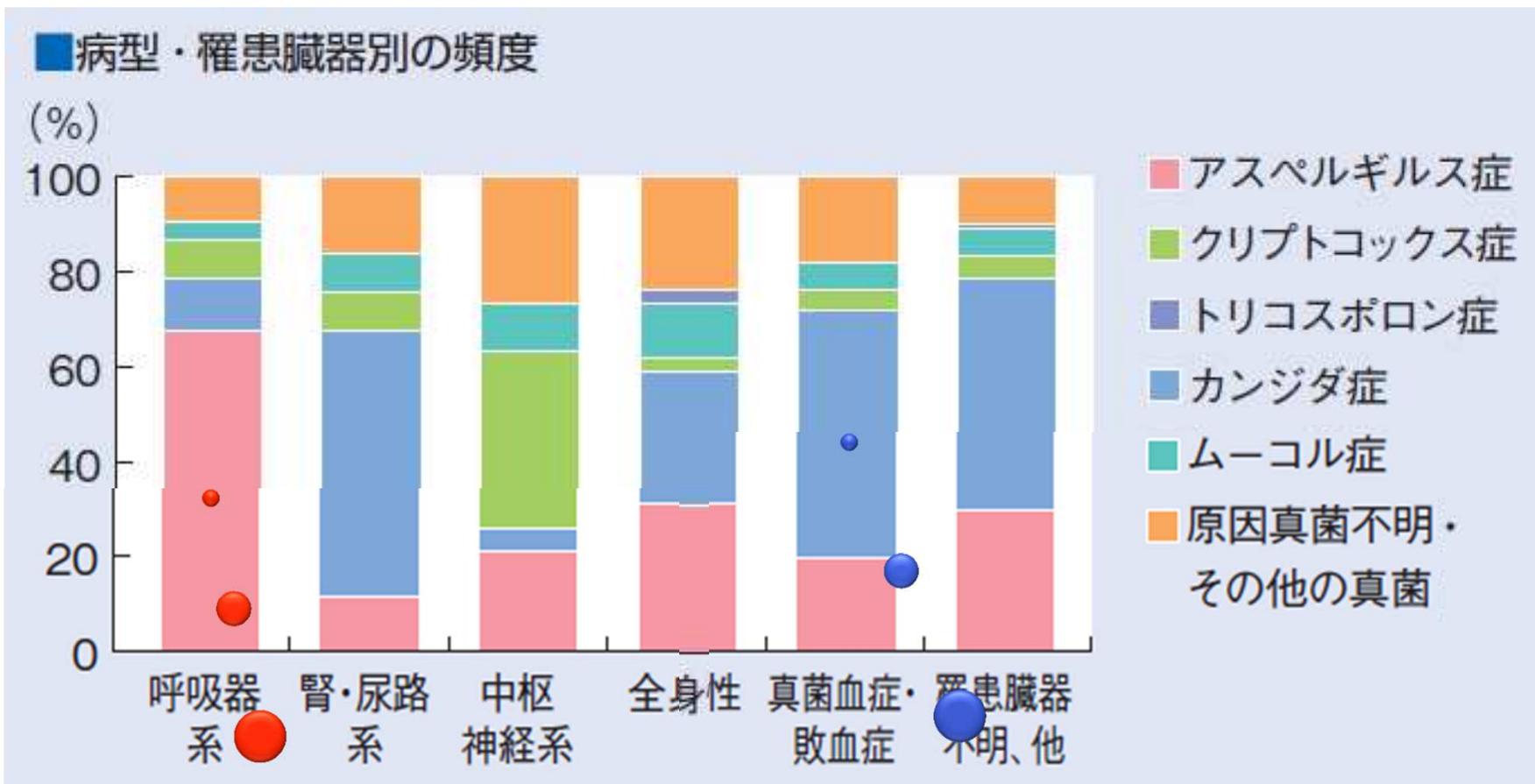


# 白血病剖検例における内臓真菌症の起因真菌別頻度



アスペルギルスが  
断然多い!

# 罹患臓器別の頻度



肺感染症では  
アスペルギルスが  
70%以上

敗血症では  
カンジダが  
70%以上

# 真菌症の診断

## 確定診断の方法

- 培養検査

抗菌薬を添加したグルコースを含む寒天培地が用いられる  
クロラムフェニコール添加サフロー・テキストロース培地  
クロラムフェニコール添加ポテト・テキストロース培地

- 塗抹鏡検

### 真菌の染色

- 病理組織学的検査

- ・ Grocott (グロコット) 染色
- ・ PAS染色 (Periodic acid-Schiff) など

# 病理組織学的な真菌の証明に用いられる染色法

染色法	染色時間	染色特性
Periodic acid-Schiff <b>PAS</b>	30分	真菌の細胞壁の糖鎖を染色 <b>(赤紫色)</b> 近接水酸基を過ヨウ素酸酸化し Schiff 試薬と反応させることで菌要素が陽性に染まる
<b>Grocott</b>	90分	細胞壁の糖鎖構造を染色 <b>(黒色)</b> メテナミン銀液ではなくアンモニウム銀液を用いる
Alcian blue-PAS	45分	塩基性色素の Alcian blue は pH 2.5 で糖鎖のカルボニル基(-COOH) に結合し、クリプトコックスの莢膜を陽性に染色する (青色)。PAS 染色で細胞壁を染色して重染色で行う
Mucicarmine	20分	クリプトコックスの細胞壁および莢膜を陽性に染色 (赤橙色)
Fontana-Masson	120分	通常メラニン色素の証明や嗜銀性顆粒 (神経内分泌顆粒) に用いられる染色法である。クリプトコックスの laccase 活性による細胞壁のメラニン様色素の存在を証明することができる (暗褐色)
FungifloraY	5分以内	細胞診や組織切片に含まれる真菌が陽性になる。迅速簡便なスクリーニングのための蛍光色素染色法。ただし、蛍光顕微鏡の常備が必要
Tissue Gram	20~30分	真菌はグラム陽性であり、組織内菌体の染色に応用可能であるが、染色感度は不安定で他の染色法には劣る

# 深在性真菌症の診断法の有用性

	カンジダ症	アスペルギルス症	クリプトコックス症	ムーコル症
培養検査	○～●	△～○	○	×
顕微鏡検査	○	○	●	●
病理組織学的検査	○～●	○	●	○～●

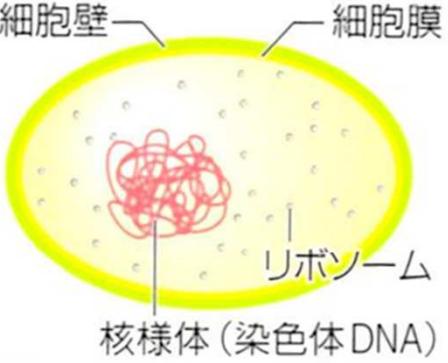
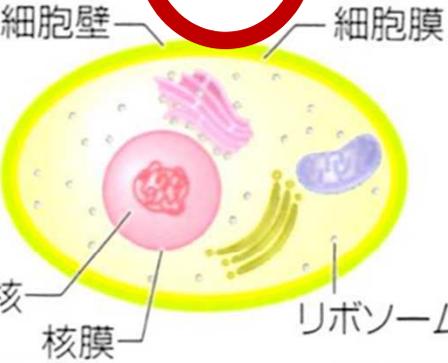
- ：非常に有用
- ：有用
- △：病態により有用な場合がある
- ×：有用でない

# 深在性真菌症の補助診断：血清診断

	抗原	対応菌種
細胞壁成分	$\beta$ -D-グルカン ( (1→3) - $\beta$ -D-グルカン)	カンジダ アスペルギルス ニューモシスチス など
抗原	マンナン	カンジダ
	グルクロノキシロマンナン	クリプトコックス
	ガラクトマンナン	アスペルギルス
抗体	抗アスペルギルス沈降抗体	アスペルギルス

# β-D-グルカン

## 偽陽性となる因子

	細菌	真菌
基本構造	 <p>細胞壁 細胞膜 核様体 (染色体DNA) リボソーム</p>	 <p>細胞壁 細胞膜 核 核膜 リボソーム</p>
細胞壁の有無	あり	
細胞壁の主成分	ペプチドグリカン	β-D-グルカン, マンナン, キチン

偽陽性
セルロース素材の透析膜を用いた血液透析 ★
血液製剤 (アルブミン製剤、グロブリン製剤など) の使用 ★
環境中のβ-D-グルカンによる汚染
β-D-グルカン製剤の使用
<i>Alcaligenes faecalis</i> による敗血症患者
測定中の振動 (ワコー法)
非特異反応 (溶血検体、高グロブリン血症など) の出現

- 深在性真菌症で上昇するのでスクリーニングとして用いる
- ただし、特異性はない
- 非侵襲性病変 (食道カンジダ症など) では上がらない
- クリプトコックスやムーコルでは上がらない

# カンジダ症

	表在性カンジダ症	深在性カンジダ症
分類	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 皮膚カンジダ症</li><li>・ 口腔咽頭カンジダ症</li><li>・ 性器カンジダ症</li><li>・ 食道カンジダ症</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ <b>カンジダ血症</b></li><li>・ <b>播種性カンジダ症</b> (カンジダ<b>眼内炎</b>、心カンジダ症、肺カンジダ症、肝脾カンジダ症)</li></ul>
原因	<b>抗菌薬</b> の長期投与による菌交代現象や、 <b>H I V</b> 感染・糖尿病・ <b>ステロイド</b> 使用・ <b>免疫抑制薬</b> 使用などによる免疫能低下、大手術後など	
特徴	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 口腔咽頭カンジダ症は、<b>H I V</b>感染者の重要な合併症のひとつである</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ カンジダ血症は上記の原因に加えて<b>中心静脈カテーテル</b>の長期留置がある場合に起きやすい</li><li>・ 好中球減少時のみならず、宿主の全身状態悪化は本症のリスクとなる</li><li>・ 眼内炎には注意を要する</li></ul>

# カンジダ症

- ◆ カンジダ属の繁殖によっておこる感染症
- ◆ カンジダはひとの**常在菌**（皮膚、消化管、口腔、膣など）
- ◆ 土壌中、食物中にも認められる

## ◆ カンジダ属の種類

Candida albicans

アルビカンス

C. tropicalis

トロピカーリス

C. parapsilosis

パラプシローシス

C. glabrata

グラブラータ

C. krusei

クルーセイ

C. lusitaniae

**カンジダ症の原因の50%は  
Candida albicans**

# 口腔咽頭カンジダ症

ミルクかす様の病変

## 口腔カンジダ症 (鵝口瘡) の画像所見

- 通常、口腔粘膜・舌粘膜に偽膜状の白苔(まれに潰瘍)がみられる。
- 白苔は容易にはがれる。
- 咽頭や食道にも広がることもある。



- 口腔粘膜にミルクかす様の白色病変を認める

病気がみえる

## 表在性カンジダ症

- 皮膚カンジダ症
- 口腔咽頭カンジダ症
- 性器カンジダ症
- 食道カンジダ症

## 鵝口瘡 (がこうそう)

*Candida albicans*など真菌によっておこされる疾患をいい、口腔粘膜にみられる。

口腔カンジダ症の一つ。

細菌やウイルスでも似た外観を呈する病変がおこる。

抵抗力の弱い栄養失調の乳幼児、ことに未熟児や重篤患者にできやすい。

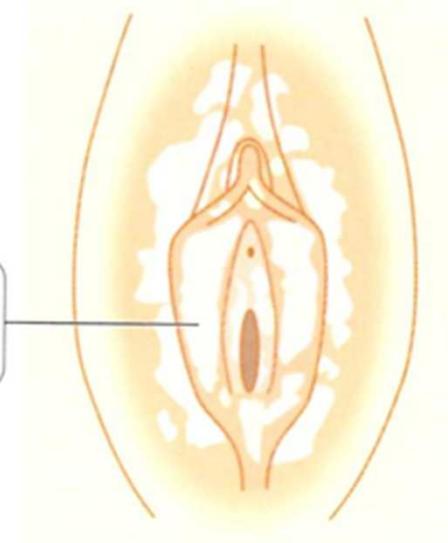
# 性器カンジダ症

- 内因性感染：もともと性器に常在しているカンジダ属が宿主の免疫能低下・抗菌薬の服用・妊娠などによって増殖する
- 外因性感染：性行為で移行したカンジダが増殖

## 表在性カンジダ症

- ・ 皮膚カンジダ症
- ・ 口腔咽頭カンジダ症
- ・ 性器カンジダ症
- ・ 食道カンジダ症

カンジダ膣炎



酒かす状、粥状、  
ヨーグルト状の白  
色帯下

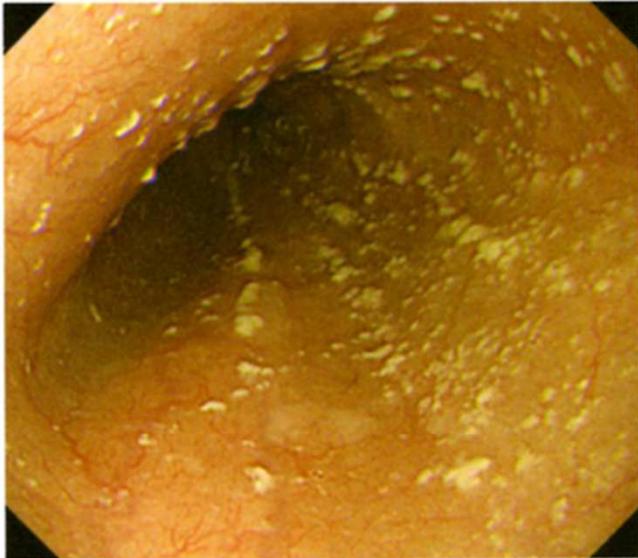
病気がみえる

# 食道カンジダ症

白色調の偽膜

## 食道カンジダ症 (内視鏡所見)

- 内視鏡検査で食道粘膜に白苔, 潰瘍, 出血を認めることにより, 比較的容易に臨床診断できる.



- 全周性に斑状の隆起を伴った白色病変を認める.

びまん性に散在

## 食道カンジダ症 (バリウム造影)

- バリウム造影では, 病変部に対応して結節状の陰影欠損がみられる.



医療情報科学研究所 編,  
市川 和雄: カンジダ食道炎:  
イヤート・アトラス 第3版:  
メディックメディア: A-13, 2007

- 食道のほぼ全域に, びまん性で不規則な顆粒状陰影が認められる.

## 表在性カンジダ症

- 皮膚カンジダ症
- 口腔咽頭カンジダ症
- 性器カンジダ症
- 食道カンジダ症

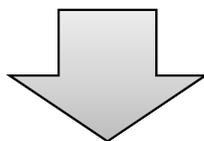
病気がみえる

# 深在性カンジダ症

## 深在性カンジダ症

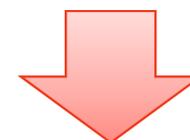
- ・ **カンジダ血症**
- ・ **播種性カンジダ症**  
(**カンジダ眼内炎**、**心カンジダ症**、**肺カンジダ症**、**肝脾カンジダ症**)

易感染性	悪性腫瘍、血管内留置カテーテル、好中球減少など
炎症	広域抗菌薬に反応しない発熱、CRP上昇
検査	$\beta$ -D-グルカン陽性



深在性真菌症を考える

診断：血液培養でカンジダを検出



カンジダ血症

# 播種性カンジダ症

## 深在性カンジダ症

- ・ **カンジダ血症**
- ・ **播種性カンジダ症**  
(カンジダ眼内炎、心カンジダ症、肺カンジダ症、肝脾カンジダ症)

カンジダ血症を疑った時点で、速やかにカテーテルを抜去する

## 血管内カテーテル留置

- ・ カテーテルの先端に付着しているカンジダが血流に乗り、全身に広がっていく



## カンジダ眼内炎

- ・ カンジダが網脈絡膜に播種し、視力低下などの症状をきたす

## 肝脾カンジダ症

- ・ カンジダ症の播種性病変としてもっとも多い
- ・ 初期には症状は乏しいが、腹部CT、エコーで多発性の低吸収域が認められる

# カンジダ眼内炎

- ◆ カンジダ血症の約**30%**で、カンジダ眼内炎を発症する
- ◆ 初期には目のかすみ、視力低下などを訴える
- ◆ 進行すると硝子体混濁を起こし、**失明**することがある



写真提供：吉田 晃敏



**カンジダ血症を疑った場合は、  
眼症状の有無にかかわらず眼科を受診する**

病気がみえる

# アスペルギルス症

## アスペルギルス属とは

- 糸状菌である
- ヒトの常在菌ではない
- 環境中に広く存在する
- 空気中に浮遊するアスペルギルスを吸入してひとに感染する
- 気管支鏡施行時の気管支肺胞洗浄液 (BALF) や経気管支肺生検 (TBLB) で検体を採取し、病理学的検査や分離培養を行って診断する
- 血清学的検査 (アスペルギルス抗原、 $\beta$ -D-グルカン) も有用である

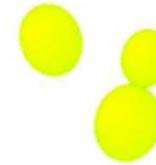
### 糸状菌



• 菌糸状の真菌で長い1本の菌糸が分岐しながら増殖する。

- アスペルギルス (*Aspergillus*)
- 白癬菌 (*Trichophyton*)
- ムーコル (*Mucor*) [接合菌] など

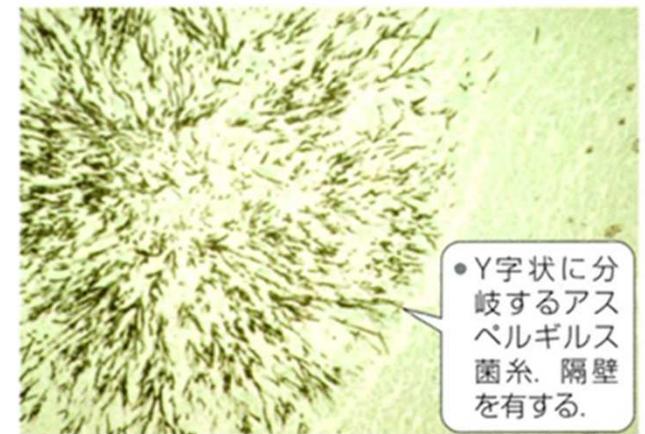
### 酵母



• 丸い単細胞性の真菌で、出芽や分裂により増殖する。

- カンジダ (*Candida*)
- クリプトコックス (*Cryptococcus*)
- トリコスポロン (*Trichosporon*) など

侵襲性肺アスペルギルス症の病理組織所見 (Grocott染色)



• Y字状に分岐するアスペルギルス菌糸. 隔壁を有する。

# 病原性を持つアスペルギルス種

アスペルギルス・フミタガス

アスペルギルス・フラバス

アスペルギルス・ニガー

アスペルギルス・フミタガス

呼吸器系の感染症

せき・胸痛・呼吸困難など

アスペルギルス・フラバス

食中毒の原因

カビ毒によって腎臓や肝臓を障害する



(千葉大学真菌医学研究センター 矢口貴志 提供)

# アスペルギルス症

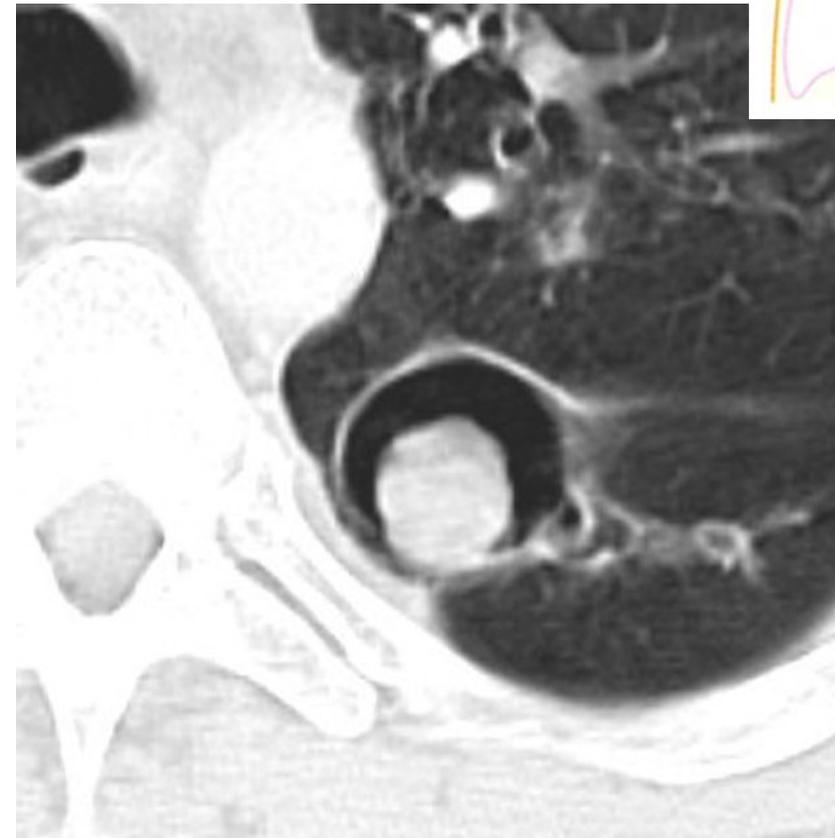
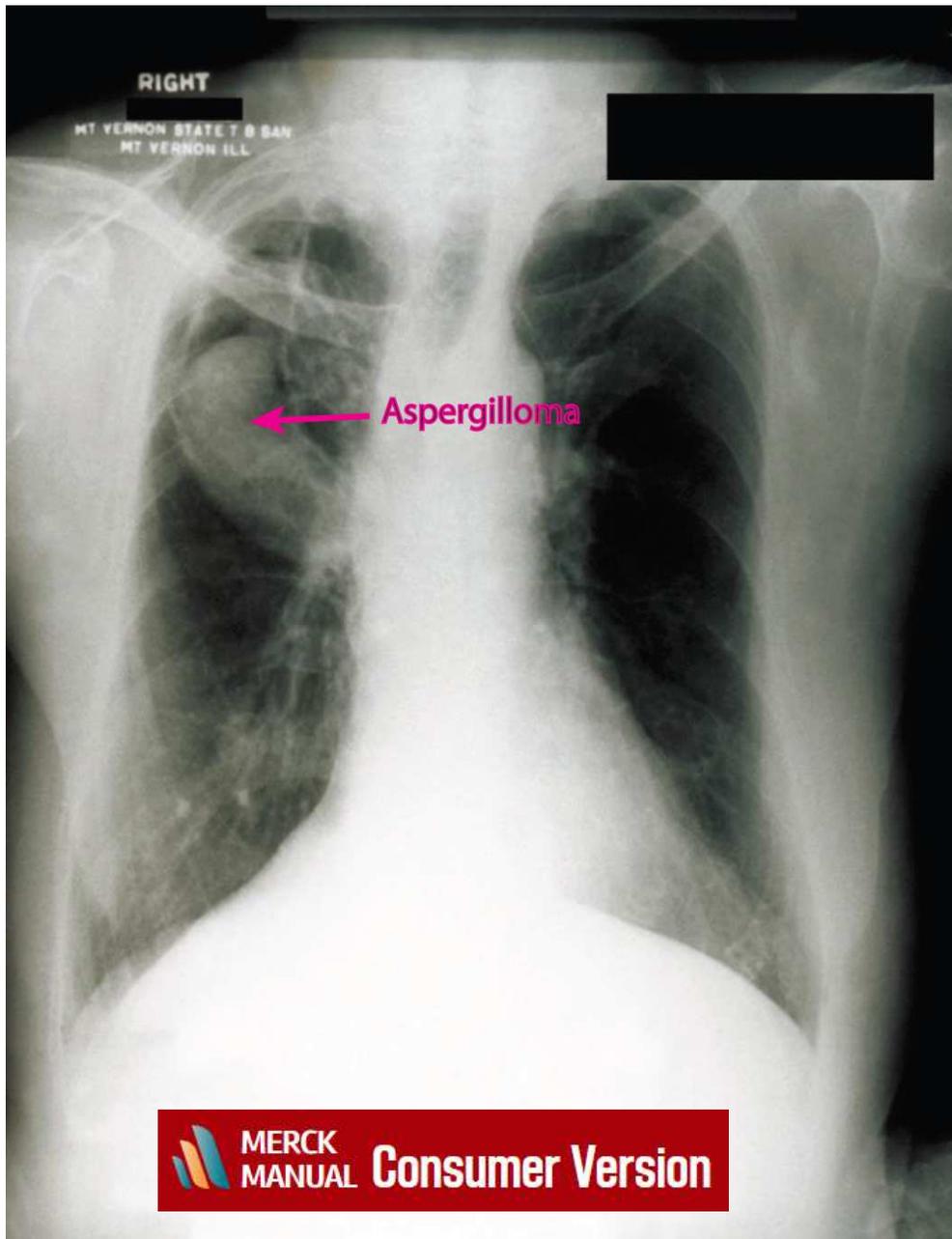
病気がみえる

	肺アスペルギローマ	侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA)
宿主の基礎疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 陳旧性肺結核、肺線維症、肺嚢胞などの器質的な空洞病変</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好中球減少時、ステロイド投与中などの免疫能低下時</li> </ul>
発症の機序	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ アスペルギルスが侵入、増殖し、空洞壁や胸膜の肥厚および真菌球を形成する</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 易感染性宿主がアスペルギルスを吸引することで急性に発症する (日和見感染)</li> </ul> 
症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 長期間無症状であることも多い</li> <li>・ 喀血、血痰</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 急激な発熱、咳嗽、喀痰、血痰、喀血</li> </ul>
画像所見	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ X線、CT像では真菌球 (fungus ball) と肥厚した胸膜や空洞壁、meniscus sign</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ X線像で急速に進展する楔状陰影</li> <li>・ CT像ではhalo sign、air crescent sign</li> </ul>

## 肺アスペルギローマ

画像所見

・ X線、CT像では真菌球 (*fungus ball*) と肥厚した胸膜や空洞壁、meniscus sign



## 肺アスペルギローマ

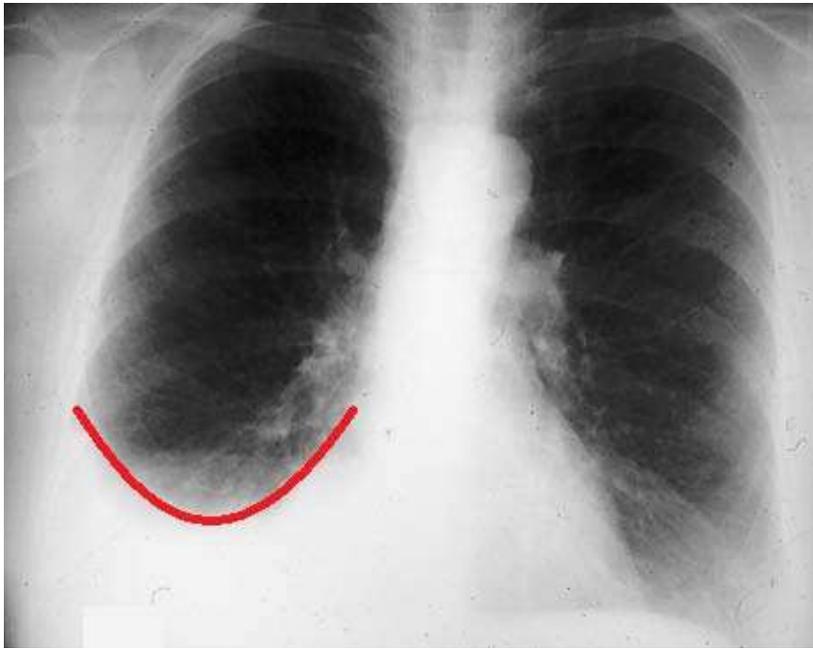
画像所見

- ・ X線、CT像では真菌球 (fungus ball) と肥厚した胸膜や空洞壁、**meniscus sign**

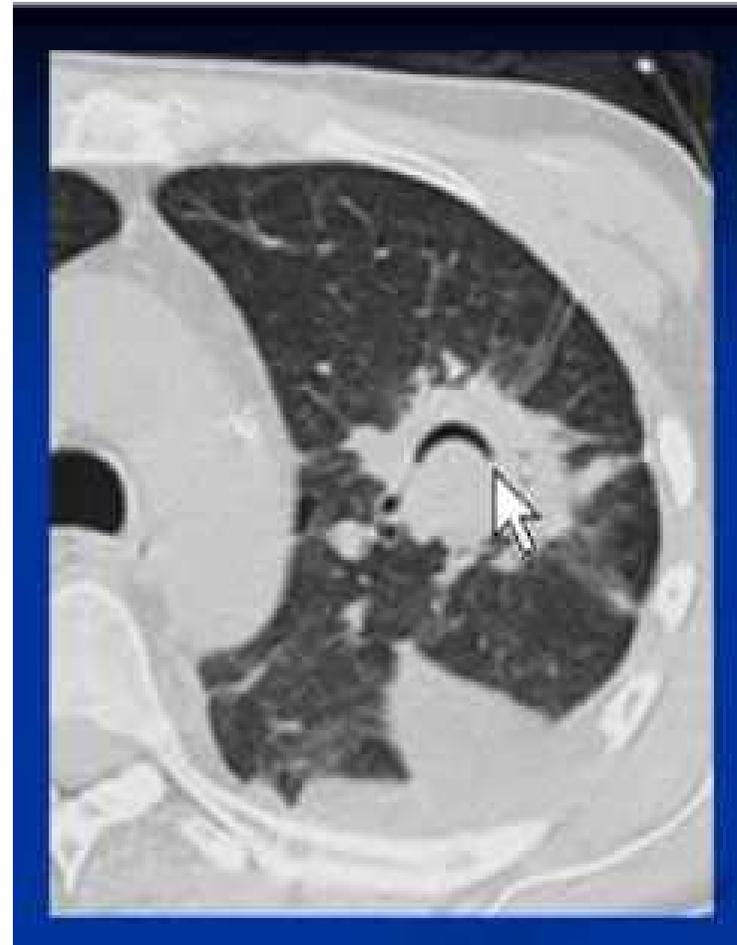
meniscus 半月の

meniscus sign 半月徴候

真菌球の周囲に含気層がみられる状態



<http://come-n-listen.blogspot.jp/2012/01/meniscus-sign-fluid-in-abdomen.html?m=1>



<https://www.youtube.com/watch?v=vvsjvQHAo60>

## 侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA)

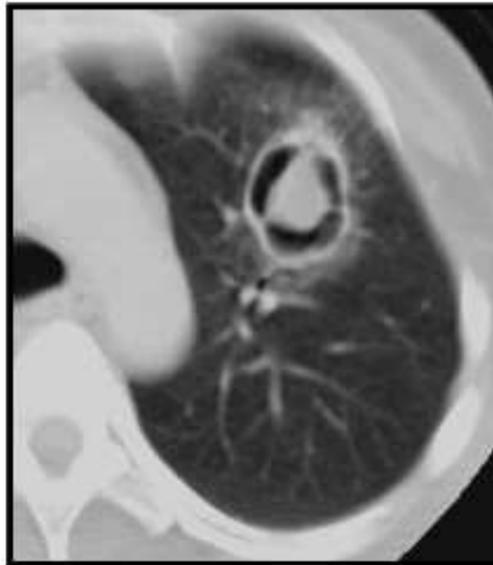
### 画像所見

- ・ X線像で急速に進展する楔状陰影
- ・ CT像では **halo sign**、 **air crescent sign**



Halo sign

Air crescent sign



### **halo sign** :

結節影や腫瘍影と、これを取り囲むようにしてみえるスリガラス陰影のこと  
IPAの早期診断に有用

<http://pulmonary.exblog.jp/12121929/>

**air crescent sign** : IPAの浸潤影や結節影の内部にみられる三日月状の透亮像  
壊死に陥った病変の中心部が吸収され、病巣内に空気の層が形成されるために生じる  
白血球回復期に認められるため、早期診断の指標にはならない

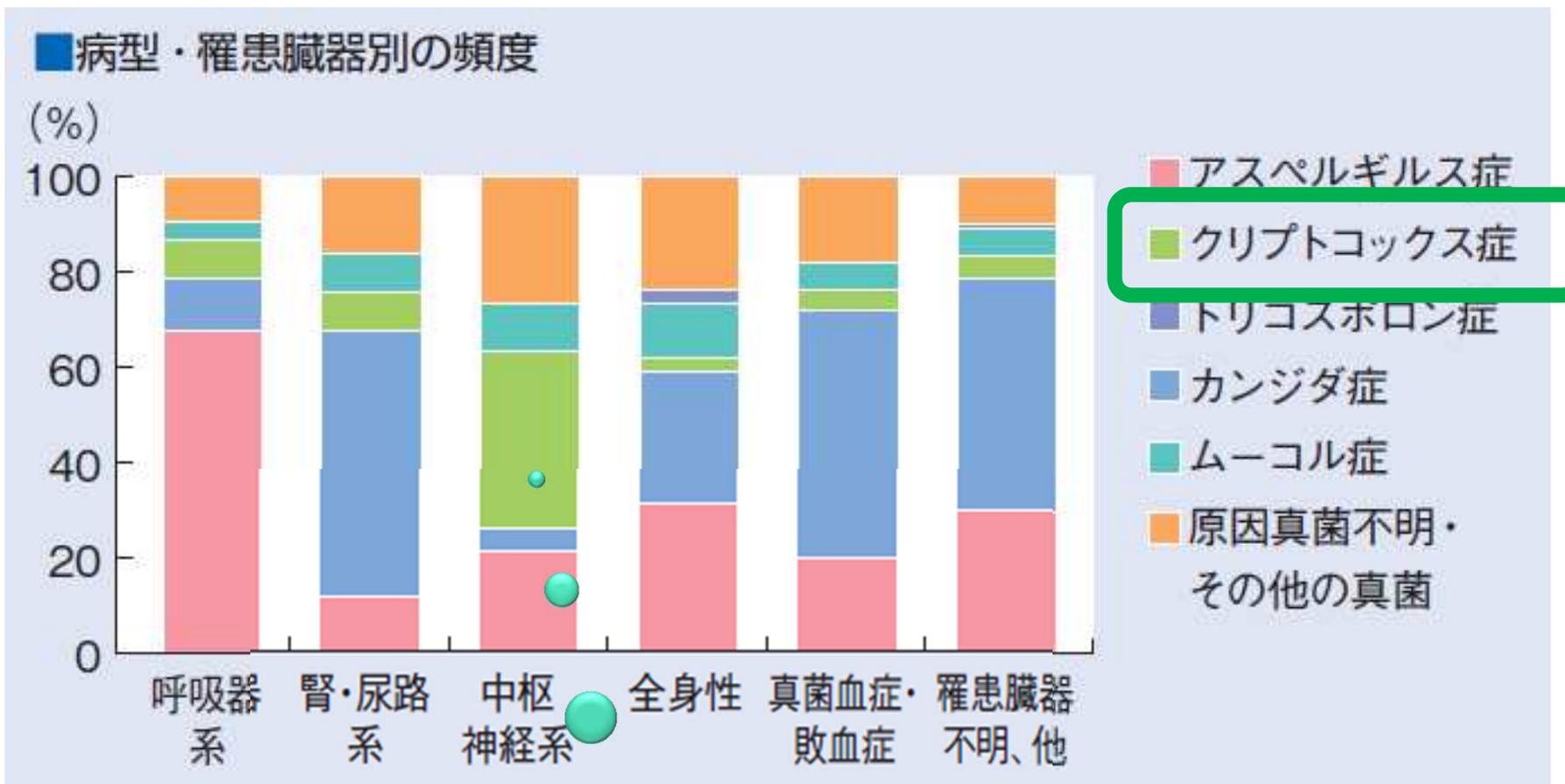
# クリプトコックス症

- ◆ *Cryptococcus neoformans* (クリプトコックス・ネオフォルマンズ) は **鳩**の糞便などで汚染された土壌中に存在する



- ◆ 不顕性感染も多い
- ◆ 基礎疾患のない健常人にもみられるが、免疫能低下者に**日和見感染**としてみられることが多い
- ◆ **空気伝播**で吸引後、肺に感染する
- ◆ 発症すると**髄膜炎**や**脳炎**を起こす

# 罹患臓器別の頻度



中枢神経系では  
クリプトコックスが  
多い

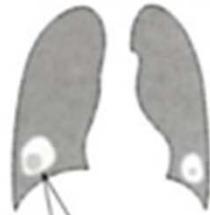
# クリプトコックス脳髄膜炎

健常時



原発性  
肺クリプトコックス症

肺の異常陰影



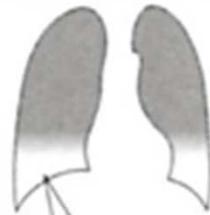
無症状のことも多い



続発性  
肺クリプトコックス症



肺の異常陰影



発熱、胸痛、  
咳嗽



- 免疫 (特に好中球) 低下疾患では肺に病巣を形成することが多い。

髄膜刺激症状・脳炎  
発熱、頭痛、嘔吐、  
項部硬直、  
Kernig (ケルニッヒ) 徴候、  
精神症状

クリプトコックス脳髄膜炎

髄膜刺激症状

精神症状



血行性  
播種

血行性に  
播種する

# ムーコル症（接合菌症）

## <ムーコル症（接合菌症）とは>

- 接合菌による感染症の総称
- ムーコル症と接合菌症は、ほぼ同義語として使われている。
- 多数の属の菌種が接合菌として一括りに分類されている

原因真菌としては、

*Rhizopus oryzae*, *R. microspores*, *R. stolonifer*,

***Mucor*** *circinelloides*, *Rhizo**mucor*** *pusillus*

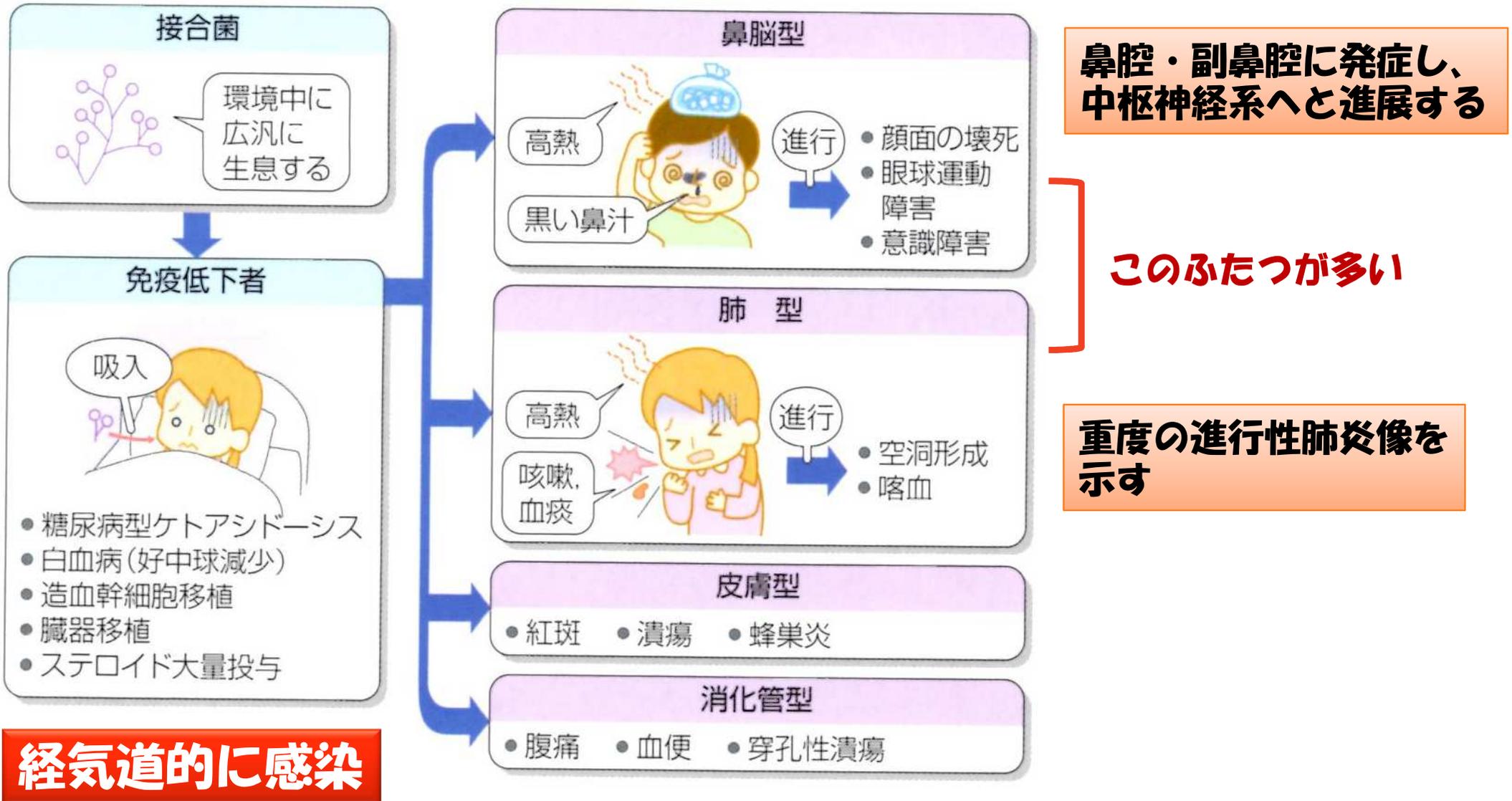
*Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elagans*,

*Saksenaea vasiformis*, *Absidia corymbifera*,

などが知られている。

# ムーコル症（接合菌症）

- ヒトへは、免疫能低下時の日和見感染として主に経気道的に感染・発症する



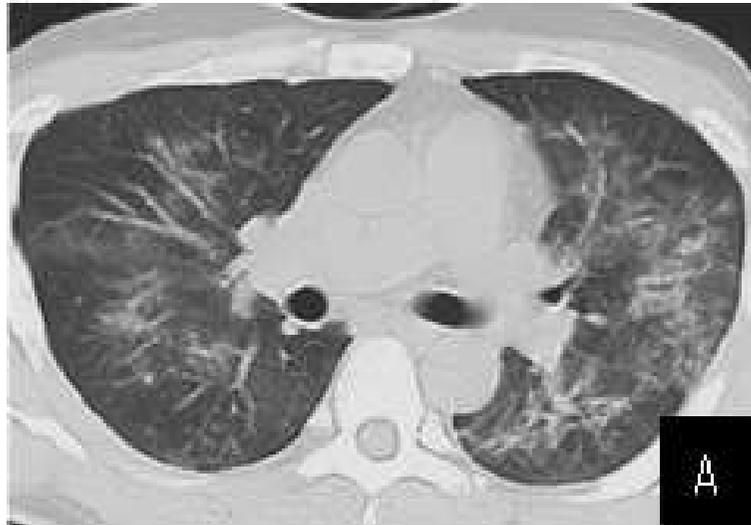
# ニューモシスチス肺炎



2012年4月4日放送

「ニューモシスチス肺炎の診断と治療」

東京医科大学八王子医療センター 感染症科教授  
藤井 毅



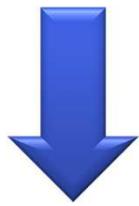
**スリガラス状陰影**

# ニューモシスチス肺炎

➤ もともとは **ニューモシスチス・カリニ肺炎** とよばれていた

*Pneumocystis carinii*

➤ *Pneumocystis carinii*は、**原虫**と考えられていたが、その後の研究で**真菌**の一種であることが判明した



**真菌感染症**

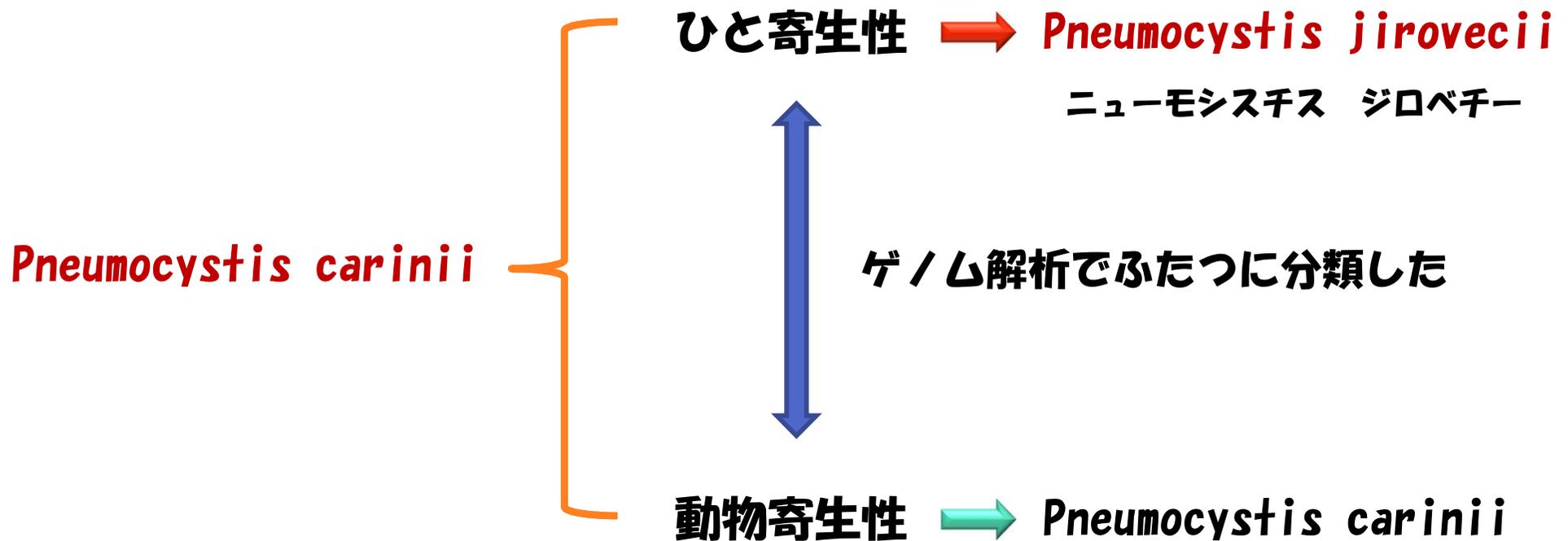
分類	真核生物		原核生物		ウイルス	プリオン
	寄生虫	原虫	細菌	真菌		
主な形態と特徴	蠕虫 (286頁)  • 寄生虫のうち多細胞のもの	 • 寄生虫のうち単細胞のもの	 • 細胞壁、核膜をもつ単細胞生物	 • 細胞壁をもち、核膜をもたない単細胞生物	 • 核酸がカプシドに包まれた粒子構造体	 • 核酸をもたない蛋白構造体
大きさ	2mm~数m	1~80μm	1~10μm	1μm程度	20~300nm	100nm以下
核	DNAおよびRNA				DNAまたはRNA	
細胞壁	×		(β-D-グルカンなど)	(ペプチドグリカンなど)	×	×
自己増殖能	○		○	○*	×	×



# ニューモシスチス肺炎

ニューモシスチス肺炎は、

*Pneumocystis jirovecii* が感染することにより引き起こされる  
重症肺炎



# 抗真菌薬

	抗真菌薬	略称	投与法
ポリエン マクロライド薬	アムホテリシンB	AMPH-B	1) 点滴 2) 髄腔内注入 3) 吸入 4) 気管内注入 5) 大量内服
	アムホテリシンB リポソーム製剤	L-AMB	点滴
ピリミジン誘導体	フルシトシン	5-FC	経口
アゾール系	ミコナゾール	MCZ	1) 点滴 2) 髄腔内注入 3) ゲル経口用
	フルコナゾール	FLCZ	1) 経口 2) 静注
	ホスフルコナゾール	F-FLCZ	静注
	ボリコナゾール	VRCZ	1) 経口 2) 点滴
	イトラコナゾール	ITCZ	1) 経口 (カプセル) 2) 経口 (内服液) 3) 点滴
キャンティン系	ミカファンギン	MCFG	点滴
	カスポファンギン	CPFG	点滴

# カンジダ血症に用いる抗真菌薬および治療期間

第一選択薬	<ul style="list-style-type: none"><li>• CPFG 50 mg/日 (初日のみ 70 mg/日) [AII]</li><li>• MCFG 100~150 mg/日 [AII]</li><li>• L-AMB 2.5~5 mg/kg/日 [AII]</li></ul>
第二選択薬	<ul style="list-style-type: none"><li>• VRCZ 8 mg/kg/日 (初日のみ 12 mg/kg/日) [BII]</li><li>• ITCZ 至適用量は未定 [BIII]</li><li>• (F-)FLCZ 400 mg/日 (初日のみ 800 mg/日) [C1II]</li></ul>
治療期間	<p>治療開始後解熱しても定期的に血液培養検査を実施し、臨床所見の改善および最初の血液培養陰性から最低2週間 (関連する異物は可能な限り除去する) [AIII] 化膿性血栓性静脈炎 (4~6週) や骨髄炎 (6~8週) など播種性病巣が存在する場合はより長期の治療を必要とする。</p> <p>好中球減少期間中の発症の場合は、さらに少なくとも好中球回復まで [AIII]</p>

# 慢性播種性カンジダ症に用いる抗真菌薬および治療期間

抗真菌薬 選択すべき	第一選択薬	• (F-)FLCZ 400 mg/日 [BⅢ]
	重症例	• L-AMB 2.5~5 mg/kg/日 [AⅢ]
	第二選択薬	• CPFPG 50 mg/日 (初日のみ 70 mg/日) [BⅢ] • MCFG 100 mg/日 [BⅢ]
治療期間	病状安定後には FLCZ への de-escalation を検討する 病変の消失もしくは固定するまで通常数か月間は治療を継続する 免疫抑制期間中は治療を継続する	

- カンジダ眼内炎の治療に関しては眼科領域を参照のこと
- 初期治療は可能な限り点滴を用いる
- アゾール系薬は免疫抑制薬などとの薬物相互作用に注意が必要
- VRCZ や ITCZ は腎不全患者には推奨できない
- キャンディン系薬は中枢神経や眼球への移行性に乏しい

# 侵襲性アスペルギルス症に用いる抗真菌薬および治療期間

選択すべき抗真菌薬	第一選択薬	• VRCZ 8 mg/kg/日 (初日のみ 12 mg/kg/日) [AI] 代替薬 : L-AMB 2.5~5 mg/kg/日 [AII]
	第二選択薬	• CPFPG 50 mg/日 (初日のみ 70 mg/日) [BII] • MCFG 至適用量は未定 : 一般的には 150~300 mg/日 [BII] *204) • ITCZ 至適用量は未定 : 200 mg/日 400 mg/日 2日間 [BII]
治療期間	決まったものではなく、通常は最低 6~12 週間、免疫抑制状態が続く場合にはそれ以上の期間、時に年単位の治療期間が必要	

- 1) 初期治療は可能な限り点滴を用いる
- 2) アゾール系薬は免疫抑制薬などとの薬物相互作用に注意が必要
- 3) VRCZやITCZは腎不全患者には推奨できない
- 4) キャンディン系薬は中枢神経や眼球への移行性に乏しい
- 5) VRCZ使用時には、一過性視覚障害、肝障害、皮疹(日光過敏性 : 慢性 GVHD との鑑別が問題となる)などの副作用に注意が必要<sup>209, 210)</sup>

\*標準治療用量は決まっていない

# ムコール症に用いる抗真菌薬および治療期間

第一選択薬 <sup>211,212)</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• L-AMB 5~10 mg/kg/日 [AⅡ]</li></ul> <p>◎ Step down 治療もしくは第一選択薬治療不応として<sup>214,215)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• posaconazole (わが国未承認) 800 mg/日 [BⅡ]</li></ul>
治療期間	決まったものではなく、最低6週間、通常は月単位の治療期間が必要。可能であれば、免疫抑制薬が続く間は治療を継続する

# ニューモシスチス症に用いる抗真菌薬および治療期間

第一選択薬	<ul style="list-style-type: none"><li>トリメトプリム/スルファメトキサゾール 15～20 mg/kg/日を3～4分割投与点滴静注もしくは経口投与[A II]<sup>234,242,243)</sup> (トリメトプリム換算にて)</li></ul>
代替薬	<ul style="list-style-type: none"><li>アトバコン 1,500 mg/日[A III]<sup>233)</sup></li><li>ペンタミジン 4 mg/kg/日[B II]<sup>234,242)</sup></li></ul>
治療期間	14～21日 ステロイドを併用する場合は以下の通り[C III] <sup>244)</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>1～5日：80 mg/日</li><li>6～10日：40 mg/日</li><li>11～21日：20 mg/日</li></ul>

# 血液疾患領域フローチャート：リスクファクター

## 抗真菌薬の予防投与

### 高リスク

抗真菌薬予防投与が推奨される

➡チャートⅢ「予防適応の検討」

- 急性白血病（AML、ALL）/MDSに対する寛解導入療法
- 同種HSCT
- グレードⅡ-Ⅳ急性GVHD、慢性GVHDの合併（+ステロイド治療）
- 好中球減少（ $< 500/\mu\text{L}$ ）期間が10日以上

### 中間リスク

抗真菌薬予防投与を検討する

➡チャートⅢ「予防適応の検討」

- 急性白血病に対する地固め療法
- 自家HSCT（特に粘膜障害を伴う場合）
- ステロイド投与歴（プレドニゾン換算  $0.3 \text{ mg/kg/日}$  で3週間以上、骨髄腫などに対するデキサメタゾン大量投与）
- 90日以内の細胞性免疫抑制薬投与歴（カルシニューリン阻害薬、プリンアナログなど）
- 好中球減少（ $< 500/\mu\text{L}$ ）期間が7～10日

### 低リスク

抗真菌薬予防投与は推奨されない

- 好中球減少（ $< 500/\mu\text{L}$ ）期間が7日未満
- 高・中間リスクファクターなし

高リスク

予防投与が推奨

中間リスク

予防投与を検討

低リスク

推奨されない

# 血液疾患領域フローチャート：リスクファクター

## カンジダ

- 中心静脈カテーテルの留置、高カロリー輸液
- 消化管粘膜障害を伴う治療
- カンジダのコロナイゼーション
- 広域抗菌薬の投与

## ムーコル

- 同一施設内での検出事例の集積
- 副鼻腔炎
- コントロール不良の糖尿病
- 代謝性アシドーシス
- 鉄過剰、デフェロキサミンでの治療
- VRCZ 投与中のブレイクスルー感染症

## アスペルギルス

- 侵襲性アスペルギルス症の既往
- HEPA フィルターなしでの好中球減少を伴う化学療法
- 同一施設内での検出事例の集積、建設工事などの環境要因
- HLA 不適合移植、T細胞除去移植
- CMV 感染症（同種 HSCT 後）
- アスペルギルスのコロナイゼーション

## トリコスポロン

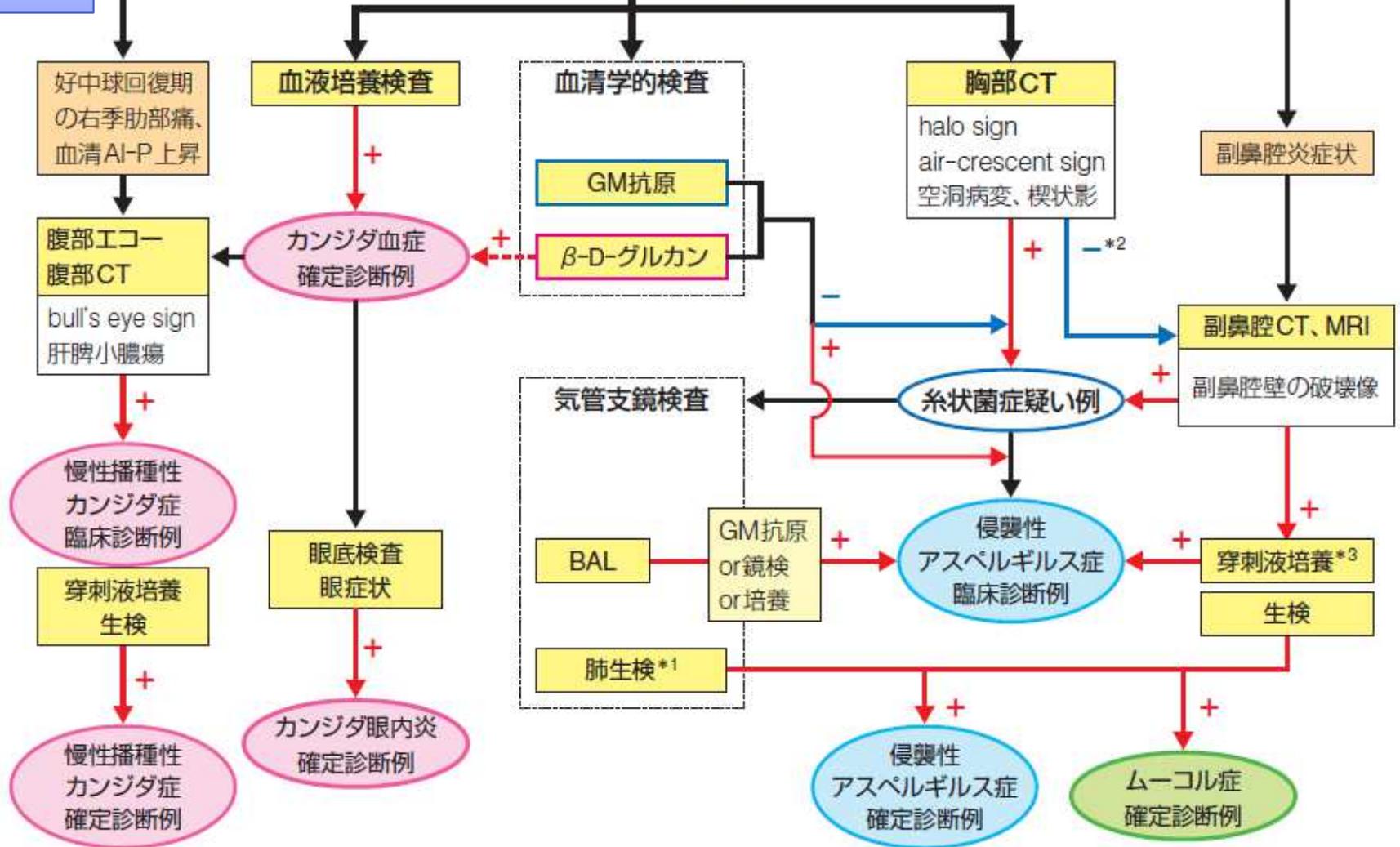
- キャンディン系長期投与中のブレイクスルー感染症

**血液疾患領域  
フローチャート：  
診断**

**遷延（4日以上持続）する抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症**

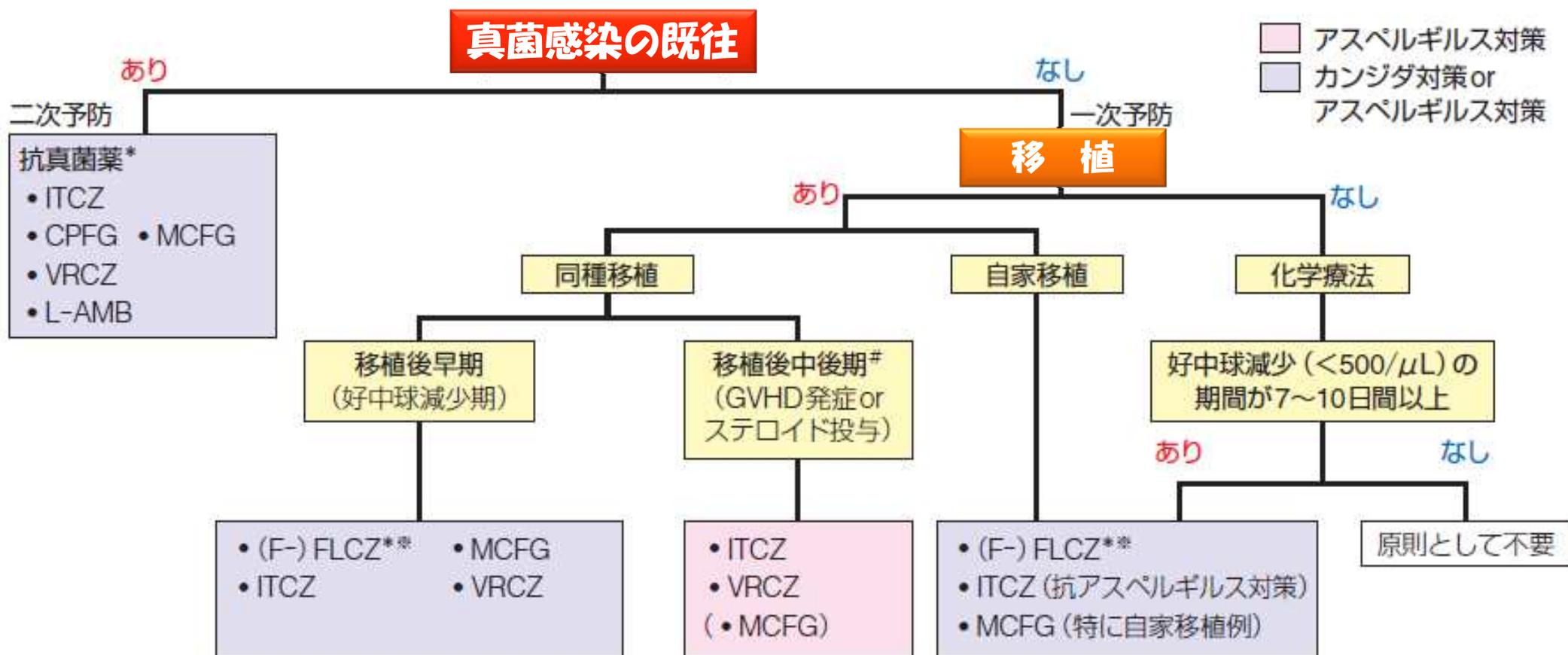
**深在性真菌症を示唆する血液検査・症状・徴候をチェック**

抗菌薬不応性発熱性好中球減少症以外の  
所見の有無に関わらず実施



+: 陽性 - : 陰性  
 \*1 出血リスクが少ない場合、BALで診断がつかない場合、治療反応が悪い場合に実施  
 \*2 CT所見が陰性でもGM抗原陽性ならば副鼻腔CT撮影を考慮  
 \*3 副鼻腔でムーコルが検出された場合は、臨床診断例となる

# 血液疾患領域フローチャート：予防／HEPAフィルター管理



\*真菌の種類により決定：投与量は治療量に準ずる。

*C. albicans*や*C. parapsilosis*による真菌症の既往に対してはFLCZも選択可。

#各施設毎のアスペルギルス症の発症頻度を考慮

※カンジダ対策のみ

§ HEPAフィルター管理

1. 好中球減少 (<500/μL) 期間が7~10日間未満の化学療法では不要。
2. 高リスクの自家移植後、および同種移植後早期は適用あり。
3. 同種移植後中後期のGVHD発症例、ステロイド投与例はアスペルギルス症の高リスクで適用があるが、実施できない場合が多い。
4. 二次予防の場合も上記1~3に準ずる。

# 血液疾患領域フローチャート：治療

