治療薬シリーズ(16) 抗真菌薬②

深在性真菌症と抗真菌薬の適正使用

吉田耕一郎, 小司 久志, 二木 芳人

要約: 21 世紀に入り, 相次いで新規抗真菌薬が国内の臨床現場に導入されてきた。現時点で私たちが手にしている新規抗真菌薬はミカファンギン注, ポリコナゾール注および錠剤, リボソーマルアムホテリシン B 注, イトラコナゾール注, 内用液の 6 種類である。いずれもカンジダやアスペルギルスに対する活性は高く一定の臨床効果を期待できるが, 十分に満足できる成績ではない。それぞれ作用機序や体内動態, 副作用などに特徴を有しているので, 宿主の状態や病型に応じて, PK/PD の概念に基づいた適切な使い分けが求められている。

はじめに

深在性真菌症は重篤な基礎疾患を有する宿主に主として日和見的に発症し, 重症化・難治化する症例が多い。本邦ではアスペルギルス, カンジダ, クリプトコックス, 接合菌などが本症の主要な原因真菌であり, それぞれが宿主の状態に応じて異なった病態を呈し得る。本症は医療技術の高度化や人口の高齢化に伴って増加傾向にあり, 臨床的重要性の極めて高い感染症の 1 つである。アムホテリシン B (AMPH-B) が深在性真菌症に対して全身投与可能な最初の薬剤として 1962 年に臨床現場に導入されて以来, すでに 45 年が経過した。この間に私たちが手にした抗真菌薬の種類は, 抗細菌薬と対照的にごく限られており, 20 世紀中に国内で臨床応用が可能となった化合物はわずか 5 種類のみであった。しかしながら 2002 年, わが国の臨床現場にミカファンギン (MCFG) が登場して以来, ポリコナゾール (VRCZ), ホスフルコナゾール (FFLCZ), リボソーマルアムホテリシン B (L-AMB), イトラコナゾール (ITCZ) 内用液および ITCZ 注と矢継ぎ早に

新規抗真菌薬の臨床導入が進められ, 深在性真菌症と向き合う臨床医は多くの武器を得ることとなった。各々の薬剤は抗真菌活性, 体内動態, 有害事象など, あらゆる点においてさまざまな特徴を有している。製剤上の特徴や抗真菌活性, 薬物体内動態などは他稿で詳しく述べられることとなるので, 本稿では深在性真菌症の主な病態と抗真菌療法の考え方, 各抗真菌薬の特徴を生かした病態別の適正使用について概説する。

1. 深在性真菌症の病態

1) アスペルギルス症

①肺アスペルギローマ

免疫能が保たれた宿主の肺あるいは気管支に存在する器質的病変に発症する。基礎疾患としては肺結核遺残空洞, 気管支拡張症, COPD, 術後死腔などが多い。原則的に空洞内でアスペルギルスが腐食的に増殖し真菌球を形成する。空洞壁や胸膜の肥厚を伴い, 血痰・咯血などの症状を示すこともある。Air crescent sign を伴う特徴的な空洞内の腫瘤状陰影と抗アスペルギルス沈降抗体の検出が臨床診断上有用である。

②慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA)

アスペルギローマから周囲に炎症が慢性的に拡大するような例や, 明確なアスペルギローマを形成しないが慢性の経過で空洞壁の肥厚やその周囲の浸潤影を示し抗アスペルギルス沈降抗体陽性の症例などを指す場合が多い。ガラクトマンナン抗原を検出する例も少なくない。用語の統一がなされていないのが現状である。

③侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA)

遷延する好中球減少症, 同種造血幹細胞移植後, 移植片対宿主病 (GVHD) など高度の免疫不全宿主に発症する。抗真菌薬に不応の発熱と肺炎像を呈し, 咯血も

キーワード: 深在性真菌症, 抗真菌薬, 適正使用

昭和大学 医学部臨床感染症学 (〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8)

e-mail: koichiro@med.showa-u.ac.jp 原稿受領日: 2007 年 3 月 19 日, 依頼原稿

Title: The optimal use of antifungal agents in mycosis.

Author: Koichiro Yoshida, Hisashi Shoji, Yoshihito Niki

重要な症状である。CT上の halo sign, ガラクトマンナン抗原検出が早期診断に有用とされる。急速に進展するため早期に適切な治療が施行されなければ予後は極めて不良である。

2) カンジダ症

①カンジダ血症・播種性カンジダ症

血液内科領域ではアゾール薬が予防的に投与されている症例が多く、むしろ固形癌、侵襲性の高い手術後、広範囲熱傷、中心静脈カテーテル留置などがリスク因子となる。早期から(1→3)- β -D-グルカン、カンジダマンナン抗原が陽性化することが多い。カンジダ血症では眼内炎を伴うことが多く、霧視、視力低下などの症状があれば強く疑う。肝・胆道系酵素の上昇は肝臓、脾臓に播種しカンジダ膿瘍を形成していることを示唆する所見である。腹部超音波、腹部造影CTスキャンなどが病変の描出に有用である。後述の様にカンジダ属は種によって抗真菌薬に対する感受性が異なるので、血清診断の結果に満足することなく真菌学的検査を施行して種の同定に努める必要がある。

②口腔・食道カンジダ症

HIV感染者やステロイド長期投与患者などが高リスク群である。HIV感染者ではCD4リンパ球が200/ μ L未満で発症しやすく、治療を行っても再燃を繰り返すことが多く、このような症例ではアゾール耐性 *Candida albicans* や *C. glabrata*, *C. krusei* などが原因する例が少なくない。

3) クリプトコックス症

①原発性肺クリプトコックス症

基礎疾患のない宿主にも発症する。無症状で健康診断により異常陰影を指摘され診断されることが多い。画像所見は多彩であり、単発あるいは多発する結節陰影が多いが、浸潤影も少なくない。また約半数で内部に空洞を伴うとされる。クリプトコックスグルクロノキシロマンナン抗原の検出は臨床診断上有用であるが、治療効果の判定や治療終了の目安には出来ないので注意が必要である。

②クリプトコックス脳髄膜炎

健常人にも発症し得るが、AIDS患者の日和見感染症として特に重要である。頭痛、発熱、髄膜刺激症状、意識障害など中枢神経症状を呈する。免疫状態の保たれた宿主に発症した場合には比較的緩徐に経過するが、AIDS患者に合併した場合は急速に進行し、予後不良の例が多い。髄液中のグルクロノキシロマンナン抗原検出が早期診断に有用である。

4) 接合菌症

アスペルギルス症、カンジダ症、クリプトコックス

症に比して頻度は低い。ムーコル目ムーコル科の *Rhizopus* 属, *Rhizomucor* 属, *Mucor* 属, *Absidia* 属 のいずれかの菌種が原因することが多い。白血病の治療中など免疫状態の極めて不良な宿主に電撃的に発症する。副鼻腔に感染し脳へ波及する鼻脳型が最多病型であるが、肺接合菌症、皮膚接合菌症、播種性接合菌症などの病型がある。肺に病巣を形成する場合は画像上IPAとの鑑別は困難である。血清診断法はなく培養もしくは細胞診などで診断するが、生前診断が可能な症例は稀である。

2. 抗真菌療法の基本的考え方

深在性真菌症は診断が極めて困難である上、経過が早くしばしば急激に致死的な状態へと進行するので、診断確定を得るまで治療開始を待つことはできない。したがって如何に早期に、適切な抗真菌薬が投与できるかが治療成功の鍵となる。そこで、血液内科領域や臓器移植領域など、本症を発症するリスクの高い症例を扱う診療領域では抗真菌薬の予防投与が行われ、これ以外の呼吸器内科領域やその他の内科領域、あるいは外科、救急・集中治療領域でも、深在性真菌症疑いの段階で経験的治療が開始されるように推奨されている(1)。ただし、不必要な抗真菌薬の投与は避けなければならない、エビデンスに基づいて経験的治療を開始することが原則である。近年、確定診断は得られないまでも、血清診断法をはじめとする比較的信頼性の高い迅速診断法を用いて出来るだけ早く深在性真菌症を臨床診断し、一定の診断根拠に基づいて可及的早期に治療を開始する早期推定治療(early-presumptive therapy)や、特定のリスクファクターを有する患者では真菌のコロナイゼーションが認められた時点で抗真菌薬を開始し、深在性真菌症の発症を防止しようとする先制攻撃的治療(pre-emptive therapy)の概念も臨床に導入されつつある。

深在性真菌症の領域では宿主の全身状態や免疫状態が不良な症例が多く、早期に抗真菌薬を開始しても重症・難治化する場合が少なくない。それぞれの抗真菌薬も単剤で十分に満足できる臨床成績のないのが現状である。抗真菌薬の効果が十分得られない場合には薬剤の増量、あるいは併用を考慮することもある。In vitro や動物実験での併用療法に関する報告(2-5)は多いが、ヒトにおける併用療法の比較試験(6,7)はまだ少ない。これまでの報告からはキャンディン系抗真菌薬とその他の新規抗真菌薬を併用し、良好な成績が得られているようである。しかし、従来アゾール薬と AMPH-B との併用が拮抗的に作用するアスペルギル

ス株(8)も報告されているので, 併用療法を実施する場合には各々の活性のみならず併用投与時の成績を十分に確認した上で, 慎重に行う必要がある。

他方, 抗真菌薬の投与も Pharmacokinetics (PK) / Pharmacodynamics (PD) の考え方に基づいて, 薬剤の有効性が最大限に発揮されるよう理論的に実践されなければならない。カンジダに対する治療効果を狙う場合, アゾール系薬では area under the curve (AUC) / minimal inhibitory concentration (MIC) が PK/PD パラメータとして重要(9)であることが知られている。アスペルギルス症に対する明確なエビデンスはまだないものの, いずれに対しても投与開始早期に広い AUC を確保するため, loading dose として通常の2倍量を初日, または2日目まで用いるよう推奨されている。一方, AMPH-B は最高血中濃度が重要(10)である。従来の AMPH-B は強い有害事象を軽減する目的で, 低用量から数日単位の時間をかけてゆっくりと用量を増加させ, 24時間持続点滴静注を行っていたが, PK/PD の考え方からは実践的ではない投与方法であったと言ふべきであろう。有害事象の軽減された

L-AMB は1-2時間で点滴静注するように推奨されている。

また抗真菌療法と同時に宿主の易感染状態を早期に改善させる努力も重要である。カンジダ血症では速やかに血管内留置カテーテルを抜去すべきであるし, 好中球減少状態の宿主では G-CSF 製剤を用いて好中球の回復を図らなければならない。

3. 病態別抗真菌療法

1) 肺アスペルギローマに対して

根治のためには外科的切除が必要であるが, 残存肺機能や癒着による術中の大量出血の問題などから切除不可能な症例が多い。臨床診断もしくは確定診断が得られた症例で, 症状があり切除の適応外と判断された場合, 抗真菌療法を行う場合がある。従来は AMPH-B の空洞内注入も行われたが, 近年, 安全でアスペルギルスに活性を持つ薬剤が臨床現場に導入されているので全身投与を行うのが一般的である。安定した状態であれば VRCZ または ITCZ カプセルの内服を行う。無論, これらの注射用製剤や MCFG および

図1 CNPA の診断・治療のフローチャート (文献1から引用・改変)

L-AMBなども臨床効果を期待できるが、本疾患に対し無作為化臨床比較試験などで有用性が示されたものはない。数ヶ月から年余にわたって治療が継続される例が多いが、治療終了の明確な指標は確立されていない。

2) CNPA に対して

症状や炎症反応の強い時期には MCFG, VRCZ, L-AMB, ITCZなどを注射で開始する。本症の治療期間は長期にわたる症例が多く、その様な場合には経口薬にスイッチするなどの工夫が必要である。現時点では本症に対する抗真菌薬の有用性を十分なエビデンスをもって証明した試験はなく、今後の検討課題であると思われる。従って明確な治療終了の基準は存在しないが、症状や炎症所見が改善し、画像所見が安定した時点で治療を一旦終了してみることになる。ただし症状、炎症反応の再燃や画像所見の再増悪を認めることもあり得るので、十分な経過観察が必要である。図1にわが国の深在性真菌症診療のガイドラインに示されたフローチャートを示す。

3) IPA に対して

IPAは初期治療の遅れが生命予後に直結するので、可能な限り早期に治療を開始する必要がある。血液内科領域や臓器移植領域ではアスペルギルス属に対して活性を持つ抗真菌薬の予防投与も行われる。本邦のガイドライン(1)では本症を疑った時点で経験的治療を推奨している。標的治療において、VRCZは従来の AMPH-Bに有意差をもって優れた成績(11)が示されており、本邦のガイドライン(1)や IDSA ガイドラインドラフト版では第一選択薬として推奨されているが、MCFG, ITCZ 注, L-AMBなども選択し得る。今後は VRCZ と他の新規抗真菌薬との比較試験が必要と思われる。

4) カンジダ血症・播種性カンジダ症に対して

骨髄移植領域ではフルコナゾール (FLCZ) の予防内服が確立しているが、一般内科および外科・救急領域などでは抗真菌薬の予防投与は行わない。FLCZ または FFLCZ を第一選択とすることが多い。ただし、分離された原因真菌が *C. glabrata* の場合には高用量の FFLCZ であれば治療可能と思われるが、*C. krusei* は FLCZ に高度耐性を示すので FLCZ や FFLCZ による治療は困難である。FLCZ, FFLCZ で効果が十分でない場合には、本剤に耐性化あるいは低感受性化した株が原因真菌である可能性も踏まえ、感受性検査を行いながら、早期に MCFG や VRCZ などに変更すべきであろう。ただし、VRCZ は FLCZ 低感受性株には交差耐性を認めることが知られているので注意が必要で

ある。

5) 口腔・食道カンジダ症に対して

HIV 領域では通常、抗真菌薬の予防投与は行われない。口腔内の白苔または食道の内視鏡所見から経験的に FLCZ や ITCZ が経口で投与される。ITCZ は内用液を用いるとより効果的である。免疫能の改善がなければしばしば再燃性であり注意が必要である。アゾール系薬が繰り返し投与された症例ではアゾール低感受性、耐性株や *C. dubliniensis* への菌交代が起こる場合がある。このような場合は従来のアゾールに抵抗性を示す様になるので VRCZ や MCFG の適応も考慮する必要がある。

6) 原発性肺クリプトコックス症に対して

健常人に発症することも多く、抗真菌薬の予防投与や経験的治療は行われない。確定診断例と、画像や抗原価から臨床診断された症例に対して FLCZ や ITCZ の投与が行われる。大部分の症例は無症状で炎症反応も正常であるので、この様な場合は経口薬で治療を行う。治療終了の目安はないが、通常3カ月から6カ月程度の治療期間が推奨されている。

7) クリプトコックス脳髄膜炎に対して

HIV 領域では一般的に予防投与、経験的治療は行われない。標的治療として AMPH-B とフルシトシン (5-FC) の併用で導入療法を2週間、引き続き FLCZ (または FFLCZ) による地固め療法を8週間行う(1)。急性期を脱した後も FLCZ や ITCZ などによる維持療法を生涯にわたって継続する必要がある。

8) 接合菌症に対して

本邦で現在、接合菌症に対して実質的な臨床効果を期待できるのは高用量の AMPH-B や L-AMB のみである。本症発症のハイリスク患者が IPA 様の臨床症状や画像を示し、アスペルギルス抗原や β -グルカンが陰性で VRCZ や MCFG が無効の場合には、早期にこれらの薬剤に変更する必要がある。安全性を考慮すると L-AMB を選択するのが良いと思われる。VRCZ の投与中にブレークスルー感染症として発症する症例があり注目されている。ITCZ は *in vitro* で接合菌に対する一定の活性を示すが、臨床で本剤が選択されることはない。欧米ではポサコナゾールの接合菌に対する臨床効果が知られている。

おわりに

今世紀に入り抗真菌薬の開発は歩みを早めている。新規抗真菌薬が臨床応用可能となり、私たちはこれまでよりも力強い味方を得たとも言えるが、その臨床効果はまだ十分ではない。また、各々の薬価はいずれも

高価である。このため特に特定機能病院などで採用されている包括医療制度の観点から医療経済性を考えた場合、保険診療範囲内で十分量の治療が施行しにくいという矛盾も指摘できる。これらの点も早期に改善されなければならない臨床上の問題点と思われる。欧米ではさらにいくつかの抗真菌薬が臨床使用されているし、現在、開発中の薬剤も複数あると聞く。しかしわが国に導入されるまでにはまだ相当の期間を要するものと考えられる上、直ちにこれらの問題解決につながる訳ではない。私たちは今後も、宿主の深在性真菌症発症のリスクを十分に把握し、早期診断に伴う適正な抗真菌療法を実践していくことが重要である。

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・治療のガイドライン 2007. (株)協和企画 ; 2007.
- 2) Steinbach W, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:1664-1669.
- 3) Te Dorsthorst DTA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2007-2013.
- 4) MacCallum DM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:3697-3701.
- 5) Heyn A, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:5157-5159.
- 6) Marr KA, et al. Clin Infect Dis. 2004;39:797-802.
- 7) Singh N, et al. Transplantation. 2006;81:320-326.
- 8) Maesaki S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:2843-2845.
- 9) Andes D, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:2116-2120.
- 10) Andes D, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2001;43:922-926.
- 11) Herbrecht R, et al. N Engl J Med. 2002;347:408-415.