

主題 ○子どもの感染症，現在（いま）

血液疾患における感染症 —真菌感染症を中心に—

西村 真一郎*

はじめに

近年，化学療法の進歩や造血幹細胞移植の導入により急性白血病を代表とする小児血液疾患の治療成績は向上してきた。しかし，化学療法後には好中球減少と粘膜障害による生体防御機構の破綻により，造血幹細胞移植においては免疫能再構築の遅延に伴い感染症を発症しやすく，血液疾患における死因の第1位は感染症となっている。このように血液疾患を診療するにあたっては，感染症対策を含めた支持療法の理解は極めて重要といえる。本稿では，好中球減少時の感染症対策において近年特に注目を集めている侵襲性真菌感染症を中心に概説する。

I. 発熱性好中球減少症（図1）

発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）とは好中球減少時の発熱で，薬剤熱，腫瘍熱，アレ

ルギーなど原因が明らかでないものと定義される¹⁾。一般には好中球減少時の発熱のうち感染巣が明らかなのは10～20%で残りは原因不明であるが，60～70%は抗菌剤の経験的治療（empiric therapy）で改善することから，発熱性好中球減少症の大半は何らかの感染症と考えられる。また，感染のリスクファクターとしては好中球絶対数とその持続期間があげられる（表1）²⁾。

好中球減少時の感染症における原因微生物として，以前はグラム陰性桿菌が過半数を占めていたが，1990年代に入ってからグラム陽性球菌が優位との報告が大半である³⁾。当科が参加している小児白血病研究会（Japan Association of Childhood Leukemia Study：JACLS）での検討でも好中球減少時の重症感染症49例の起炎菌として，図2のように *Streptococcus* や *Staphylococcus* を中心とするグラム陽性球菌が全体の59.2%を占め，緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌は32.7%であった⁴⁾。

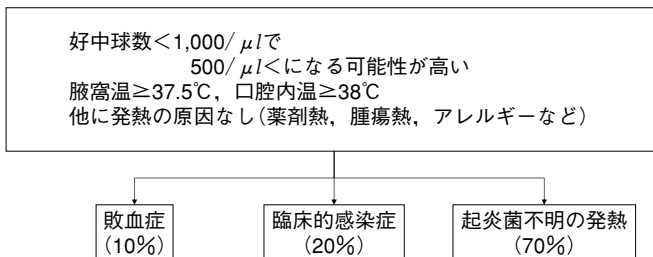


図1 発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）

*60～70%が抗菌剤により改善

* 広島大学病院血液小児科
〔〒734-8551 広島市南区霞1-2-3〕

しかし敗血症として起炎菌が同定されるのは全体の10%程度であることより、発熱性好中球減少症の初期治療は経験的治療とならざるを得ず、薬剤選択においてもグラム陽性球菌からグラム陰性桿

菌まで広域をカバーする必要がある。

図3は2002年に改変された米国感染症学会(Infectious Disease Society of America : IDSA)の抗菌薬使用に関するガイドラインであるが²⁾、重症度を加味して薬剤選択を行うように変更されている。小児においては発熱時の単球数100/ μ l以上、合併症なし、胸部画像正常の場合に低リスクとして経口投与の対象となるが、入院治療が基本のわが国では経口薬が選択されることはほとんどなく、JACLSの調査でも90%以上の症例でカルバペネム系や第四世代セフェム系抗生剤などの静注用製剤が使用されていた(図4)⁴⁾。今後の課題としては、耐性菌を増加させないためにサイクリング療法などの工夫や侵襲性真菌症に対する適正な抗真菌薬

表1 好中球減少時の感染症リスクファクター

好中球絶対数	
1,000 個/ μ l 以下	易感染性が出現.
500 個/ μ l 以下	重症感染症を発症.
100 個/ μ l 以下	生命の危険を伴う感染症を発症.
好中球減少期間	
1 週間以内	感染症発症の可能性は少ない.
2~3 週間	細菌感染症発症の危険性が高い.
3 週間以上	真菌感染症を含む重症感染症発症の危険性が高い.

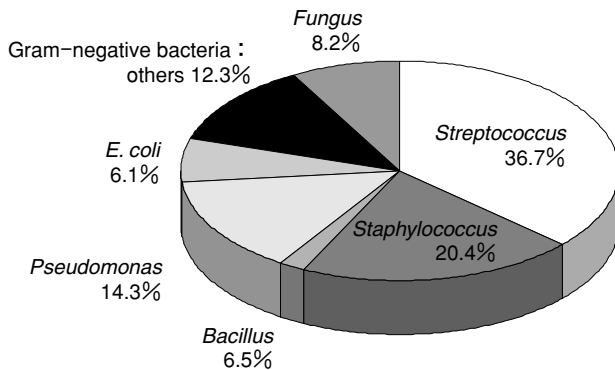


図2 好中球減少時の重症感染症起炎菌

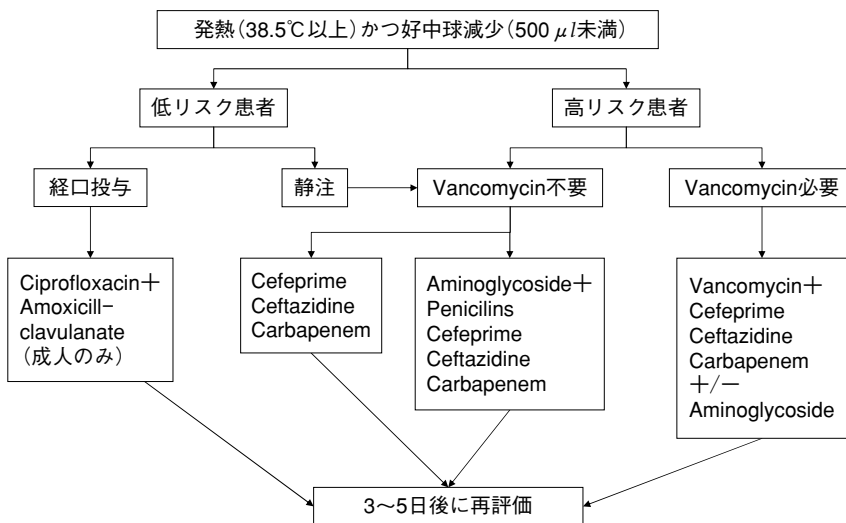


図3 好中球減少時の患者に対する初期治療指針 (文献2)より引用)

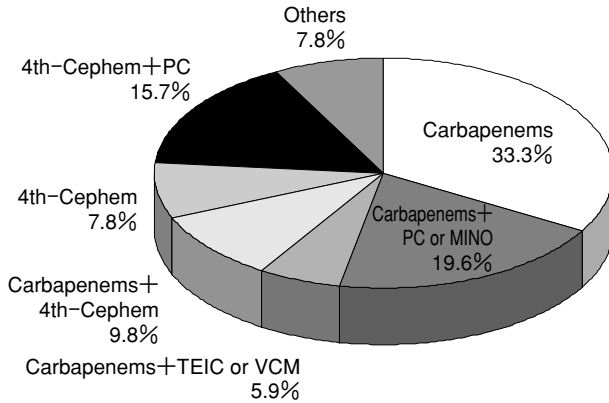


図 4 好中球減少時の感染症に対する初期治療

の使用法などがあげられる。

II. 侵襲性真菌症

血液疾患における真菌感染症の原因微生物としては、消化管からの内因性感染や留置カテーテルを介した外因性感染によるカンジダ属などの酵母と経気道的吸入による外因性感染としての糸状菌や接合菌が代表的なものである(表 2)。1980年代はカンジダ症が主体であったが、1990年代に入りフルコナゾールなどカンジダ症に有効な薬剤の登場や造血幹細胞移植例の増加によりアスペルギルス症が最も高い頻度を占めるようになってきた⁵⁾。特に、慢性 GVHD 症例ではアスペルギルス症が主な死亡原因となってきた。しかしながら、臨床の場でのカンジダ症の発症頻度は決して減少しているわけではなく、小児癌患者における侵襲性真菌症の起炎真菌の多くはカンジダ属であるとの報告もある⁶⁾。

白血病治療中の感染症において侵襲性真菌症の占める割合は報告により異なるが、わが国の成人領域では寛解導入時の敗血症の 16%、肺炎の 39% が真菌感染症であったと報告されている³⁾。JACLS の検討でも、重症感染症の 49 例のうち 4 例 (8.2%) で真菌が起炎菌であった⁴⁾。表 3 に侵襲性真菌症の臨床所見と主な起炎真菌を示したが、感染経路ごとに臨床所見を分けて考えると理解しやすい。内因性感染からの真菌血症では敗血症ショックを 10~20% に認めカンジダ属が主な起炎真菌となる。また、真菌血症からの播種性病変として、髄膜炎、

表 2 侵襲性真菌症の原因となる真菌

酵母:	糸状菌:
<i>Candida</i> 属	<i>Aspergillus</i> 属
<i>C. albicans</i>	<i>A. fumigatus</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>A. flavus</i>
<i>C. krusei</i>	<i>A. niger</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Fusarium</i> 属
<i>C. tropicalis</i>	<i>F. oxysporum</i>
<i>C. lusitanae</i>	<i>F. solani</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Scedosporium</i> 属
<i>Tricosporon asahii</i>	接合菌 (Zygomycosis):
	<i>Mucor circinelloides</i>
	<i>Rhizopus oryzae</i>
	<i>Absidia corymbifera</i>

眼内炎、肝脾膿瘍があげられる。壊疽性膿瘍も播種性病変の一つであるが、アスペルギルス症ではまれにカテーテル挿入部位から侵入して同様な病変を生じることもある。経気道的な外因性感染としては上気道ではアスペルギルスや接合菌による壊疽性の副鼻腔炎が、下気道では侵襲性肺真菌症が代表となる。

侵襲性真菌症の検査所見については改訂されたガイドラインなどに詳しいが^{7,8)}、侵襲性真菌症の診断において考慮すべきことは細菌学的または病理学的検査により確定診断された状態では臨床的に遅すぎる点である。各検査法の特徴を表 4 に示したが、実地臨床においてはその利点と欠点を考慮しておのおのを組み合わせ、また繰り返し検査することで侵襲性真菌症の早期診断に努めることが重要となる。また、絶対的な診断法は存在しな

いことも留意すべき点と思われる。

従来は血液疾患領域における真菌感染症の治療として、持続する発熱性好中球減少症に対するアムホテリシン B の経験的治療が一般的に行われてきた⁹⁾。経験的治療は早期より開始することで真菌感染症が重篤化するのを防げる利点があるが、実際の真菌感染症の頻度は明らかでなく、かなりの割合が不必要な抗真菌薬の投与である可能性が指摘されてきた。近年、アスペルギルスを含む広域の抗真菌作用をもった抗真菌薬の登場や前述の真菌感染症の血清、画像診断の進歩に伴い、真菌感染症に対する新たな治療戦略が提唱されてきた(図 5)。先制攻撃的治療 (preemptive therapy) とは¹⁰⁾、何らかの感染を示唆する検査所見をマーカーとして検査が陽性となれば疾病 (感染症) が発症する以前に治療を開始する考え方であり、経験的

治療より早期に治療できる可能性もある。成功例として、造血幹細胞移植領域ではサイトメガロウイルス感染症に対してウイルス抗原 (アンチゲネミア[®]) をマーカーとした治療戦略が確立している¹¹⁾。最近、Maertens らはガラクトマンナン抗原と胸部 CT をマーカーとして用いた侵襲性真菌感染症での先制攻撃的治療の有効性を報告している¹²⁾。しかし、真菌感染症では疾病の発症以前に感染を証明する検査法が確立されていないことや、検査を頻回に繰り返さなければならないことなどが問題となる。これに対して早期推定治療 (early presumptive therapy) とは発熱性好中球減少症などの疾病を発症した後に、何らかの真菌感染のエビデンス (血清, 画像診断) に基づき抗真菌薬による治療を開始する治療戦略であり¹³⁾、EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) の診断基準¹⁴⁾の可能性例 (possible infection) (図 5) に対する治療といえる。経験的治療より開始が遅れる可能性はあるが、症例を絞り込むことで選択的治療が可能となり不要な抗真菌薬の投与が防げるのが利点である。ただし先制攻撃的治療と同様に真菌感染症を早期に検出できる検査法が確立しておらず、真菌感染症における安全性と有効性のエビデンスは今後の課題である。また現実的には先制攻撃的治療と早期推定治療を区別することは困難であり、区別する意義も少ないが、何らかの診断根拠に基づいて感染症治療を行う姿勢は共通しており重要な点といえる。

現在のところ、抗真菌薬の薬剤選択に標準的な

表 3 侵襲性真菌症の臨床所見

臨床所見	病態	主な起炎真菌
ショック症状	真菌血症	カンジダ トリコスポロン
髄膜刺激症状	髄膜炎 脳膿瘍	クリプトコッカス アスペルギルス
視力障害	眼内炎	カンジダ
右季肋部痛, 黄疸	肝脾膿瘍	カンジダ
圧痛を伴う皮疹	壊疽性膿瘍	カンジダ アスペルギルス
嚥下痛, 嚥下困難	食道炎	カンジダ
頬部腫脹・圧痛	副鼻腔炎	アスペルギルス 接合菌
咳嗽・胸痛	侵襲性肺真菌症	アスペルギルス 接合菌

表 4 侵襲性真菌症の検査法と特徴

検査名	主な検出真菌	特徴
1→3β-D グルカン	接合菌, クリプトコッカスを除く真菌全般	感度は高いが汚染や偽陽性 (セルロース膜, ガーゼ, グルカン含有薬剤) に注意。
ガラクトマンナン抗原	アスペルギルス	プラテリア [®] アスペルギルスが標準的。血液疾患ではカットオフ値を 0.5 ODI とする。
グルクロノマンナン抗原	クリプトコッカス	感度, 特異度ともに高いが, 播種性トリコスポロン症で陽性のことあり。
マンナン抗原	カンジダ	特異性は高いが, 菌種により陽性反応を示さない。
PCR 法	カンジダ, アスペルギルス	高感度の可能性があるが, 標準化されていない。
胸部 CT	アスペルギルス	特徴的な所見では高感度。
腹部エコー	カンジダ	播種性カンジダ症 (肝脾膿瘍) に有用。

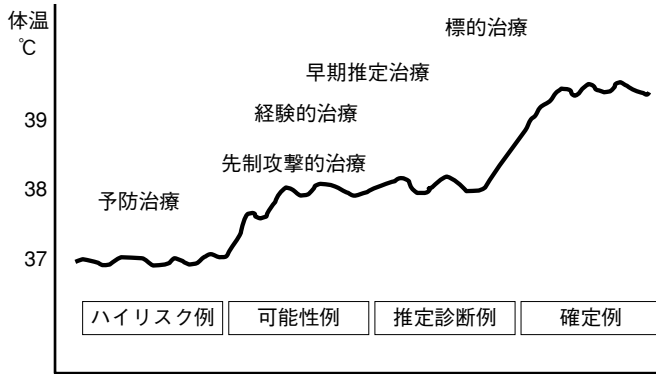


図 5 侵襲性真菌症の治療戦略

ものは存在しない。個々の症例の真菌感染症に対するリスクを考慮して個別に決定する必要があるが、基本的にはどの真菌に対する、どの段階の治療かで検討するのが妥当であろう(表 5, 図 5)。まず真菌としては大きくカンジダ属とアスペルギルス属に分け、治療は① 予防的投与、② 経験的治療、③ 先制攻撃的治療または早期推定治療、④ 標的治療に分けて考える。急性白血病などのハイリスク群では予防投与の有効性がメタアナリシスでも報告されているが¹⁵⁾、カンジダ属にはフルコナゾールが有効であるのに対して¹⁶⁾、アスペルギルス属を対象とする場合、ボサコナゾール¹⁷⁾が承認されていないわが国ではイトラコナゾール¹⁸⁾やミカファンギン¹⁹⁾が適応となるであろう。経験的治療は長くアムホテリシン B が標準的薬剤であったが⁹⁾、その後いくつかの比較試験がなされほとんどの抗真菌薬で同等の有効性が示された¹³⁾。現時点では記載したすべての抗真菌薬が経験的治療の適応となるが、わが国で発熱性好中球減少症に保険適用があるのはイトラコナゾールとアムホテリシン B リポソームである。先制攻撃的治療、早期推定治療および標的治療では起炎真菌が推定あるいは決定されているために薬剤選択は起炎真菌により決定される。カンジダ症の薬剤選択は IDSA のガイドライン 2004¹⁶⁾ではアムホテリシン B とキャンディン系抗真菌薬が記載されているが、イトラコナゾールの静注用製剤も有効である。侵襲性アスペルギルス症に対しては、比較試験の結果から²⁰⁾ボリコナゾールが第一選択薬となる。しかし、侵襲性真菌症では単剤での効果は不十分な

表 5 侵襲性真菌症の薬剤選択

	カンジダ症	アスペルギルス症
予防的投与	FLCZ ITCZ	ITCZ MCFG *PSCZ
経験的治療	FLCZ L-AMB VRCZ	ITCZ MCFG
先制攻撃的治療	ITCZ MCFG	VRCZ MCFG
早期推定治療	L-AMB	L-AMB
標的治療	MCFG L-AMB	VRCZ L-AMB

FLCZ：フルコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、*PSCZ：ボサコナゾール(国内未承認)、MCFG：ミカファンギン、L-AMB：アムホテリシン B リポソーム

ことも多いため、作用機序の異なる薬剤による多剤併用療法が試みられている。後方視的ながら一部に有効との報告もあり²¹⁾、今後は多剤併用療法での前方視的臨床試験の結果が期待される。

文 献

- 1) Masaoka T : Evidence-based recommendations for an antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan : executive summary. Clin Infect Dis 39 (suppl 1) : S52-55, 2004
- 2) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al : 2002 guideline for the use antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34 :

- 730-751, 2002
- 3) 辰巳陽一, 金丸昭久: 白血病治療中の感染症原因菌. 血液疾患治療の支持療法 (正岡 徹編). 医薬ジャーナル社, 大阪, 2006, 21-33
 - 4) 森口直彦, 西村真一郎, 中畑龍俊, 他: 小児急性リンパ性白血病治療中の重症感染症の検討. 日小血会誌 21 : 19-24, 2007
 - 5) McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al : Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. Clin Infect Dis 33 : 641-647, 2001
 - 6) Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, et al : Invasive fungal infections in pediatric oncology patients. 11-year experience at a single institution. J Pediatr Hematol Oncol 27 : 135-140, 2005
 - 7) 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 2007. 協和企画, 東京, 2007
 - 8) 森慎一郎: 真菌感染症を疑うべき臨床所見, 検査所見. 血液フロンティア 17 : 27-33, 2007
 - 9) EORTC international antimicrobial therapy cooperative group : Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med 86 : 668-672, 1989
 - 10) Segal BH, Almyroudis NG, Batiwalla M, et al : Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplantation recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. Clin Infect Dis 44 : 402-407, 2007
 - 11) Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al : Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation : a randomized double-blind study. Blood 88 : 4063-4071, 1996
 - 12) Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al : Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection : A prospective feasibility study. Clin Infect Dis 41 : 1242-1250, 2005
 - 13) Martino R, Viscoli C : Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. Br J Haematol 132 : 138-154, 2006
 - 14) Ascioglu S, Rex JH, Pauw B, et al : Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants : An international consensus. Clin Infect Dis 34 : 7-14, 2002
 - 15) Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al : Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation : Systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 25 : 5471-5489, 2007
 - 16) Pappas PG, Rex JH, Sobel JD : Guidelines for treatment of *Candidiasis*. Clin Infect Dis 38 : 161-189, 2004
 - 17) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al : Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 356 : 348-359, 2007
 - 18) Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al : Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. Blood 103 : 1527-1533, 2004
 - 19) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al : Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 39 : 1407-1416, 2004
 - 20) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al : Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347 : 408-415, 2002
 - 21) Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al : Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 39 : 797-802, 2004