

【総 説】

呼吸器領域におけるアスペルギルス症に対する診療指針

安 藤 常 浩

日本赤十字社医療センター感染症科/感染対策室*

(平成 26 年 7 月 3 日受付・平成 26 年 8 月 19 日受理)

抗癌剤等による化学療法, 臓器移植, 免疫抑制剤や生物学的製剤など, 医学の進歩に伴って生ずる compromised host は増加し続けている。日和見感染症としての深在性真菌症, 特にアスペルギルス感染症は増加傾向に転じて久しい¹⁾。侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) は診断が困難であり予後不良の転帰をとる。慢性肺アスペルギルス症 (CPA) では咯血を繰り返し, 緩やかな進行ながら難治性となることもしばしばである²⁾。アスペルギルス感染症の臨床は困難であったが, 各抗アスペルギルス活性を有する新規抗真菌薬の開発や治療に関するエビデンスも蓄積されてきている。本邦では 2014 年 2 月に深在性真菌症ガイドラインが新たに改訂された。深在性真菌症ガイドラインは 2003 年に初めて編集され, 2007 年に改訂されている。このたびの改訂では診断/治療の新たなエビデンスや予防, 感染制御にいたるまで多岐にわたる充実した内容となっている。本稿では第 60 回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウム 6 の内容をもとにして, その後発表された新たなガイドラインに沿って呼吸器領域におけるアスペルギルス感染症に対する診療指針について概説したい。

Key words: guideline, chronic pulmonary aspergillosis

I. 発症機序と分類

アスペルギルスは土壌, 大気中などに広く分布する環境内常在真菌である。病原性を有するものは *Aspergillus fumigatus* が最も多く, ついで *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus* などである。本邦では *A. niger* の頻度が比較的高い。空気中を浮遊するアスペルギルスの分生子を経気道的に吸入することにより体内に侵入し, 肺胞あるいは気管支や空洞など既存の気腔内に定着し増殖することで発症する。通常は気道の線毛運動により咯痰として排出されるか, 肺胞マクロファージにより貪食され処理される。発病した場合は, 菌自体の病原性と宿主の免疫状態 (免疫能の低下やアレルギー要因), および特に CPA においては肺の構造改変 (空洞・嚢胞や気管支拡張) との相互関係により下記に述べるような種々の病像を呈する。化学療法や骨髄移植などによる好中球減少が著しい場合, 定着した菌は容易に肺胞や血管など周囲の肺実質へ組織侵襲性に増殖し, IPA の病態を呈する³⁾。他臓器への播種性病変形成を認めることもある。IPA では好中球減少は重要なリスクファクターであり, 好中球数 500/ μ L 未満で発病リスクが高まる⁴⁾。しかし, まれながらステロイド大量長期投与, 免疫抑制剤投与, 生物学的製剤投与や肺などの臓器移植後においても IPA の発症がみられる⁵⁾。本邦ではインフルエンザ後の IPA 発症が少なからず報告されている¹⁹⁾。

この場合は病勢が急性なだけではなく, 呼吸不全を伴う重症肺炎 (化膿性炎症) の病態を呈することがある。一方, 陳旧性肺結核の浄化空洞や嚢胞, 気管支拡張など慢性呼吸器疾患に関連した形態的变化や, それに伴う気道クリアランスの低下など, いわゆる局所免疫機能の低下がある場合には菌糸の腐生性発育の結果形成される単純性肺アスペルギローマ (Simple pulmonary aspergilloma : SPA) や慢性進行性肺アスペルギルス症 (Chronic progressive pulmonary aspergillosis : CPPA) などの CPA の病態を呈する⁶⁾ (Fig. 1)。さらにアスペルギルスに対してアレルギー性炎症を伴った場合はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (Allergic broncho-pulmonary aspergillosis : ABPA) を発症する。また, まれながら気管・気管支に侵襲性病変を形成する気管・気管支アスペルギルス症もみられる⁷⁾。

II. 慢性肺アスペルギルス症 (CPA)

CPA においては, 本邦ではこれまで従来のアスペルギローマ (Aspergilloma) と慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : CNPA) とに分類されていた。このたびの「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」ではそれぞれ呼称の変更がなされ, アスペルギローマは単純性肺アスペルギローマ (SPA), 従来の CNPA については慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) として表記された⁶⁾。従来 CNPA

*東京都渋谷区広尾 4-1-22

IDSA guidelines 2008:				
IPA	/	CNPA (SAIP)	/*	CCPA (CFPA) / Aspergilloma
<Time course>				
~1 month	/	1~3 months	/	3 months~
<Immunocompromised status>				
severely	/	mildly	/	non
<Radiologic findings>				
nodule (halo)	/	consolidation,	cavity,	fungus ball
<Pathological findings>				
invasive	/** ←		→ /*	noninvasive
Japanese guidelines 2014:				
IPA	/**	CPA (CPPA	/ SPA)

Fig. 1. Classifications of pulmonary aspergillosis based on pathological and radiologic features, time course, and the immunocompromised state, based on the IDSA and Japanese guidelines.

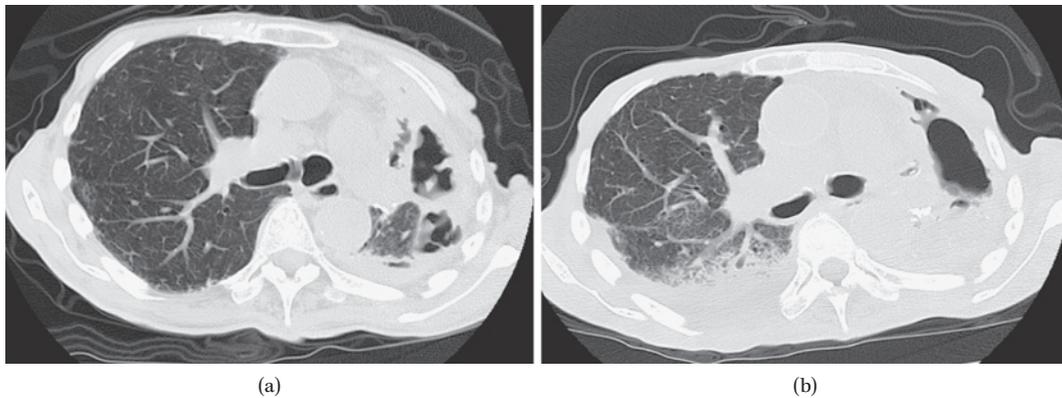


Fig. 2. A patient with CPPA showing multiple cavitary lesions with a fungus ball and pericavitary infiltrations are noted in the left lung (a). Although the patient had taken voriconazole for 6 months, infiltration had expanded in both lungs (b). The patient consequently died from respiratory failure.

については、Binder らの報告に基づく疾患概念として、CPA のなかでアスペルギローマを除いた活動性があり進行性の病態が広く臨床的概念として認知されていた⁸⁾。しかしながら、2003年、Denning らが従来の CNPA に対して、新たに Chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA)、Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA)、CNPA / Subacute invasive aspergillosis (SAIP) と細分し、新たな CNPA についてはより急性で侵襲性の病態が含まれる SAIP とほぼ同義として取り扱うことを提唱した⁹⁾。これ以降は文献でも CCPA と CNPA と分けて報告されてきているが、その分類については明確なものではなく、臨床的にやや混乱を来している。さらに本邦では、前回の 2007 年ガイドラインにおいても従来の CNPA をそのまま用いていたために、欧米の CNPA との解釈の相違が生じていた (Fig. 1)。しかしながら、臨床像のみでは組織侵襲の有無について判断できず、さらにすべての症例で病理組織学的な組織侵襲の有無について診断することはほとんど不可能であり

CCPA と CNPA について明確に分類することは困難と考えられる。これらの治療方針は特に変わらないということで、これらを含めた疾患概念として、このたびのガイドラインでは、1 カ月以上の経過で、臨床症状、画像所見の増悪を認め、抗真菌薬利用が必要な病型として CPPA と表記された¹⁰⁾。

a. 慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA)

陳旧性肺結核、非結核性抗酸菌症、肺内空洞 (嚢胞も含む)、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺炎、胸部外科手術などの既往を有する患者で、緩徐に進行し、増悪、寛解を繰り返すことが多い。基礎疾患としては従来、陳旧性肺結核が最も頻度が高いが、近年非結核性抗酸菌症の頻度が増加してきている¹¹⁾。活動性の評価としては、1 カ月以上続く咳嗽、喀痰 (血痰も含む) や呼吸困難などの呼吸器症状と発熱、体重減少などの全身症状があり、画像所見の増悪、一般抗菌薬や抗抗酸菌薬の投与に反応しない、炎症性マーカーの上昇がある場合活動性ありと判断する。画像所見として、新たな空洞

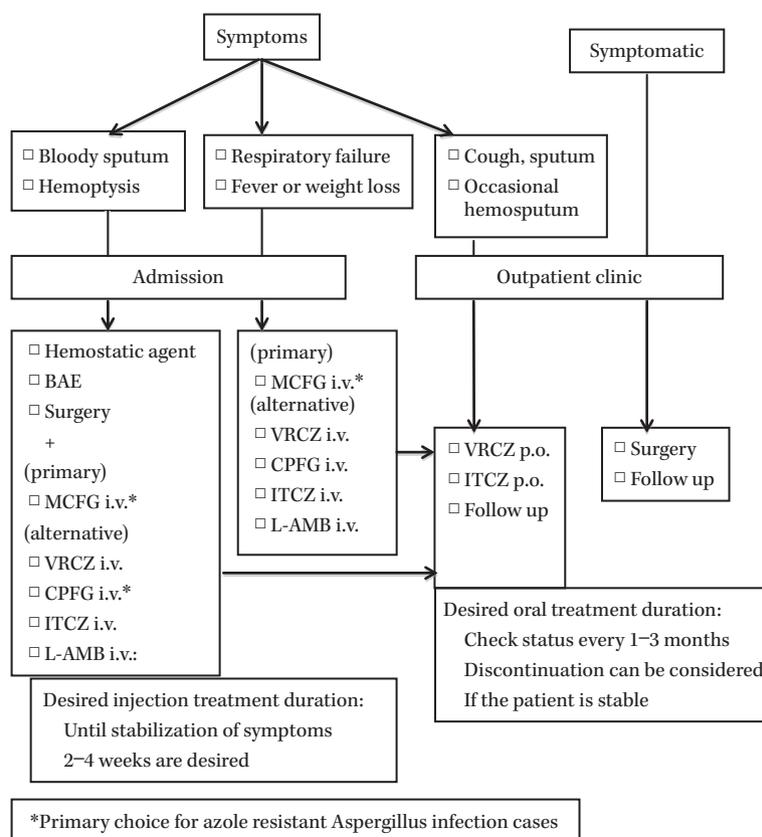


Fig. 3. Flowchart of management of CPPA based on the symptoms of the patient.

MCFG, micafungin; VRCZ, voriconazole; CPFG, caspofungin; ITCZ, itraconazole; L-AMB, liposomal amphotericin B; BAE, bronchial artery embolization

陰影の出現，空洞陰影の拡大，壁の肥厚，周囲の浸潤影の拡大等があげられる。菌球様陰影は有しないものもあるが，通常伴うことが多い。さらに両側肺に広範な浸潤影を呈し呼吸不全となることもある (Fig. 2)。血清診断における抗アスペルギルス沈降抗体検査，あるいは呼吸器検体の病理組織学的診断が陽性であれば臨床診断例となる。さらに真菌培養検査が陽性であれば確定診断となる。CPA におけるそれぞれの血清診断では，抗アスペルギルス沈降抗体，アスペルギルスガラクトマンナン (GM) 抗原， β -D-グルカンの感度はそれぞれ 88.6%，27.3%，23.0% との本邦における報告がある¹²⁾。CPA では抗アスペルギルス沈降抗体の有用性が高い一方，IPA で補助診断に用いられる GM 抗原は CPA では感度が低く有用性は劣る。また，病理所見においては fungus ball，空洞壁の潰瘍形成の他，器質性肺炎，肉芽腫性肺炎，Broncho-centric granulomatosis (BCG)，好酸球性肺炎など種々の所見を呈するとされるが，明確な病理組織学的な診断定義はないために，病理所見のみでは確定診断とはならない。真菌の培養同定において，最近のトピックスとして *A. fumigatus* 関連菌種がある¹³⁾。*Aspergillus lentulus*，*Aspergillus udagawae*，*Aspergillus viridinutans* などが *A. fumigatus* 関連菌種とされるが，問題はこれらが通常 *A. fu-*

migatus と鑑別が困難であり，ポリエン系，アゾール系抗真菌薬に耐性傾向を有することである。*A. fumigatus* は通常孢子形成能が高く，48℃ 以上でも発育することがこれら関連菌種との鑑別のポイントとされているが，実際各医療施設においては，鑑別困難な場合が多い。その場合は菌種同定のために専門機関に依頼する。

治療については，活動期には症状，所見の程度に応じて治療を選択する (Fig. 3)。血痰，咯血や呼吸不全，全身状態不良の場合は入院治療と判断する。まずは出血のコントロールが困難な場合は気管支動脈塞栓術あるいは手術適応について考慮する。同時に抗真菌薬の注射剤を開始する。初期治療としては micafungin (MCFG) と voriconazole (VRCZ) を第一選択薬として推奨している。MCFG と VRCZ の RCT で MCFG と VRCZ の有効性は，それぞれ 60.0%，53.2% と有意差を認めなかったが，副作用の発現率は，MCFG が 26.4%，VRCZ が 61.1% と MCFG で有意に低頻度であったことから，臨床的な有用性は MCFG が高いと考えられる¹²⁾。第二選択薬として caspofungin (CPFG)，itraconazole (ITCZ)，liposomal amphotericin B (L-AMB) があげられている。MCFG と CPFG を比較した国内 III 相試験のサブ解析では MCFG で 46.7%，CPFG 45.0% と有意差は認めなかつ

た¹⁴⁾。初期治療は2週間以上を目安にし、症状の軽快、安定化まで行うことが勧められる。その後、維持療法として、VRCZやITCZの経口薬で治療を続行する。特にVRCZは非線形の血中濃度分布を示すとされ、可能な限りTDMを行うことが望ましい。本邦の抗菌薬TDMガイドラインでは投与5~7日以降にTDMを実施し、有効面からはトラフ値が1~2 µg/mL以上を目標とし、安全面からは4~5 µg/mLを超える場合には肝障害に注意するよう勧告している¹⁵⁾。今回の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」では血液疾患におけるIPAでは有効性の目標トラフ値を2~3 µg/mL以上としているが、CPAにおいては明らかなエビデンスがない。治療期間については、通常6カ月以上の長期投与が必要と考えられる。長期治療評価のエビデンスはないが、1~3カ月ごとに病状をチェックし、症状、病態が安定していれば中止を検討してもよい。ただし、薬剤中止後は慎重に経過観察を行う。また、アゾール耐性アスペルギルスの問題があるが、本邦においても2012年Tashiroらは196菌株中14株(7.1%)にITCZ耐性が確認されたと報告している¹⁶⁾。ヨーロッパにおいては、cyp51A遺伝子変異に伴うアゾール交差耐性の報告もあり欧米では重大な問題となってきている¹⁷⁾。本邦においてはヨーロッパのような深刻な状況にはいたっていないが、今後の薬剤耐性の動向には十分な注意が必要である。さらに*A. terreus*はL-AMBへの感受性がもともと低いことやアゾール耐性傾向をもつ*A. lentulus*、*A. udagawae*、*A. viridinutans*などのいわゆる*A. fumigatus*関連菌の存在についても理解しておかなければならない¹³⁾。やはり、今後は可能な限り病原真菌についての菌種の同定はもちろんのこと、感受性測定まで行うことが必要になることが予測される。

b. 単純性肺アスペルギローマ (SPA)

陳旧性肺結核などによる既存の空洞性病変や気管支拡張、肺嚢胞内に分生子が侵入、腐生性に増殖を来し菌球を形成する。多くは長期無症状であるが、時に血痰や発熱、喀血を認める。胸部X線では空洞壁および胸膜の肥厚像を呈し、空洞内の類円形の菌球、その周囲の含気層(meniscus sign)を認める。部分的な胸膜肥厚像がアスペルギローマの初期の所見ともいわれる。診断は、喀痰や気管支肺泡洗浄液の培養を行って菌を検出することや、経気管支肺生検を行い組織内の菌を証明することによって行う。また、抗アスペルギルス沈降抗体はアスペルギローマでは約90~100%の症例で陽性となり補助診断として有用である。

アスペルギローマは経過中、画像上ほとんど変化なく、無症状であることが多いが、まれにCNPA、IPAへの移行を認めることもあり注意を要する。治療は外科的切除が原則であるが、高齢や基礎疾患のため手術ができない症例では内科的治療を行う。SPAの内科的治療でRCTにより有効性が検証された薬剤はない。主に外来治療が

なされることが多いため、選択薬としては経口薬のVRCZ、ITCZが中心となる。

III. 侵襲性肺アスペルギルス症

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA)

IPAでは悪性造血器疾患や造血幹細胞移植後の好中球減少状態において発症し、発症早期に胸部CTでhalo signを伴う結節として認められるものが有名である¹⁸⁾。しかしながら、ステロイド大量長期投与、免疫抑制薬投与、生物学的製剤投与、抗菌薬長期投与、低栄養状態でのADL低下、肝不全、COPD、間質性肺炎(肺線維症)、慢性肉芽腫症、臓器移植後(特に肺移植術後)などのcompromised hostにおいてもIPAはまれながら発症する⁵⁾。また、インフルエンザ後のIPA発症も本邦からいくつか報告されている¹⁹⁾。後者の好中球減少を認めない状態に発症したIPAでは前者の血液領域で見えるIPAに比して化膿性炎症が顕著であり、空洞形成や急性呼吸不全を伴うことがある。それぞれの病理所見の特徴からそれぞれをangio-invasive aspergillosisとairway-invasive aspergillosisと表現されることがある²⁰⁾。前者では病巣内の菌糸の血管侵襲による菌塞栓像などが代表的所見とされる。しかしながら通常病変は結節(球形)であり、病巣の中心部から菌糸が3次的に放射状に既存の構造に無関係に組織侵襲しつつ球形の病変を形成することから、血管侵襲や菌塞栓が病変形成における一義的なものではないと考えられる³⁾。一方、後者では強い好中球浸潤/壊死を伴い、菌糸による気管支上皮や肺胞壁、時に血管侵襲像が観察される。しかし実際の臨床においては、全身状態不良のため生検診断は困難であり、解剖所見として初めて確認されることが少なくない。特にアスペルギルスによる組織侵襲の有無については、後者の場合は画像所見から判断は難しい。さらに菌糸による組織侵襲や化膿性炎症の他、潰瘍形成や器質性肺炎などの炎症所見も観察される。画像所見では多発結節~斑状、浸潤影や空洞を呈するとされる²¹⁾。診断は喀痰や気管支肺泡洗浄液(BALF)の培養によるアスペルギルスの証明と血清補助診断による。好中球減少状態で発症したIPAではアスペルギルスGM抗原の基準値が0.5に引き下げられたことで、感度が上昇し有用性が高くなったが、好中球減少のないIPAでの血清診断のエビデンスはない。治療に関しては第一選択薬としてVRCZ、L-AMBがあげられている。ITCZ注射薬やMCFG、CPFGも有効性が期待されるが、比較試験は実施されていないために第二選択薬とされる。好中球減少のないIPAにおいても臨床経過は急性であり、急速に進展し呼吸不全に陥るなど重篤な疾患である。インフルエンザ感染後においても発症しえることは認識する必要がある。救命のためには早期の治療介入が肝要である。

IV. ま と め

肺アスペルギルス症の臨床は難渋するが、各種診断法

や抗真菌薬などの進歩は明らかである。このたびガイドラインの改訂がなされ、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」として刷新された。新たなエビデンスや予防、感染対策など多岐にわたる内容となっている。深在性真菌症の臨床に大きく貢献するものと考えている。しかしながら、アゾール耐性菌の問題や抗真菌薬の併用療法、CPPA の長期予後評価等については今後のさらなるエビデンスの確立が待たれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Kume H, Yamazaki T, Togano H, Abe M, Tanuma H, Kawana S, et al: Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol J* 2011; 52: 117-27
- 2) Hope W W, Walsh T J, Denning D W: The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 2005; 43(Suppl 1): S207-38
- 3) Shibuya K, Ando T, Hasegawa C, Wakayama M, Hamatani S, Hatori T, et al: Pathophysiology of pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother* 2004; 10: 138-45
- 4) Safdar A, Armstrong D: Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 798-806
- 5) Walsh T J, Anaissie E J, Denning D W, Herbrecht R, Kontoyannis D P, Marr K A, et al: Infectious Diseases Society of America: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60
- 6) 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 2014. 協和企画, 東京, 2014
- 7) Fernández-Ruiz M, Silva J T, San-Juan R, de Dios B, García-Luján R, López-Medrano F, et al: *Aspergillus* tracheobronchitis: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 261-73
- 8) Binder R E, Faling L J, Pugatch R D, Mahasaen C, Snider G L: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 109-24
- 9) Denning D W, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H: Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 3): S265-80
- 10) Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, et al: A case series of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and a new proposal. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66: 312-6
- 11) 藤内 智, 作並通子, 山本泰司, 武田昭範, 西垣 豊, 藤田結花, 他：非結核性抗酸菌症を背景因子とする慢性壊死性肺アスペルギルス症. *結核* 2008; 83: 573-5
- 12) Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, et al: Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J Infect* 2010; 61: 410-8
- 13) Yaguchi T, Horie Y, Tanaka R, Matsuzuwa T, Ito J, Nishimura K: Molecular phylogenetics of multiple genes on *Aspergillus* section *Fumigati* isolated from clinical specimens in Japan. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2007; 48: 37-46
- 14) Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, et al: A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 387-97
- 15) 日本化学療法学会抗真菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗真菌薬領域— 編：抗真菌薬 TDM ガイドライン, 日本化学療法学会, 東京, 2012; 69-84
- 16) Tashiro M, Izumikawa K, Minematsu A, Hirano K, Iwanaga N, Ide S, et al: Antifungal susceptibilities of *Aspergillus fumigatus* clinical isolates obtained in Nagasaki, Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 584-7
- 17) Izumikawa K, Tashiro M, Kohno S: Management of chronic pulmonary aspergillosis. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1272: 40-8
- 18) Kuhlman J E, Fishman E K, Siegelman S S: Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157: 611-4
- 19) 大西 司, 安藤浩一, 楠本壮二郎, 杉山智英, 保坂隆道, 石田博雄, 他：早期治療が有効であったインフルエンザウイルス感染続発侵襲性肺アスペルギルス症の 2 例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 349-55
- 20) Logan P M, Primack S L, Miller R R, Müller N L: Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1994; 193: 383-8
- 21) 安藤常浩：肺アスペルギルス症の臨床像と病理. 渋谷和俊, 久米 光 編・著, 深在性真菌症：病理診断アップデートレビュー, 協和企画, 東京, 2012; 23-32

Clinical practice guidelines for the treatment of pulmonary aspergillosis in non-hematologic disorders

Tsunehiro Ando

Department of Infectious Disease/Infection Control, Japanese Red Cross Medical Center, 4-1-22 Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

Pulmonary aspergillosis occurs as an opportunistic infection with compromised hosts such as those who have undergone organ transplantation, chemotherapy, and long-term administration of immunosuppressants. Acute invasive pulmonary aspergillosis is a life-threatening illness which typically occurs in neutropenic patients with hematologic malignancy. Chronic pulmonary aspergillosis is furthermore a refractory and progressive disease usually complicated with chronic lung disorders such as the sequelae of tuberculosis, bronchiectasis, emphysema, and so on. Occasionally, fatal respiratory failure and hemoptysis can occur. It has been a long-term challenge for clinicians to manage pulmonary aspergillosis. As several diagnostic methods and anti fungal drugs have been developed in recent years, clinical evidence of diagnosis and therapy for aspergillosis has been accumulated. Thus, the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Deep-Seated Mycosis in Japan were revised in February 2014. These include comprehensive management for diagnosis, therapy, and also infection control. This review article refers to the new guidelines for pulmonary aspergillosis in clinical practice and focuses on pulmonary aspergillosis in non-hematologic disorders, namely those without neutropenic conditions.