



2019年8月28日放送

「クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019」

大阪市立大学大学院 臨床感染制御学教授 掛屋 弘

はじめに

このたび、日本医真菌学会の「クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019」が発刊されました。本ガイドラインには、総論としてクリプトコックス症の原因真菌やその特徴、病態と病理、疫学、検査法や薬剤感受性検査、画像所見や治療薬、さらには感染制御が述べられています。また各論では、「HIV 感染患者におけるクリプトコックス症」、特に脳髄膜炎や脳髄膜炎以外の播種性病変、肺病変、免疫再構築症候群等の HIV 合併時のポイントが示されています。その他のクリプトコックス症として、「固形臓器移植」、「その他の免疫抑制患者」、さらには「健常者」や「妊産婦患者」、「皮膚感染症」、「*Cryptococcus gattii*による感染症」などが詳しく解説されています。

本日は、その中から本ガイドラインのエッセンスをご紹介します。

総論

クリプトコックス症の原因真菌は、クリプトコックス科に属する酵母です。その形態は楕円形、卵形あるいは長形を呈し、本真菌は多糖から構成される莢膜を細胞壁の外側に保有しています。クリプトコックス属の中でヒトに病原性を示す代表的な菌種は、*Cryptococcus neoformans* と *C. gattii* です。

C. neoformans は我が国を含む全世界に分布していますが、*C. gattii* は主に熱帯地域とオーストラリアを中心に検出されています。例外的には、1999年、カナダ、バンクーバー由来の *C. gattii* 高病原性株が報告され、その後に北米に拡大し問題となりました。実は、我が国において海外旅行歴がない高病原性の *C. gattii* による感染症症例が報告されており、今後の動向を注視する必要があります。

両菌種とも自然界に広く生息していますが、*C. neoformans* はハトなどの鳥類の堆積糞（すなわち排出されて長時間がたった乾燥した糞）からよく分離されますが、*C. gattii* は樹木（特にユーカリの木など）から分離されることが知られています。

我が国のクリプトコックス症のほぼ全例は *C. neoformans* による感染症です。

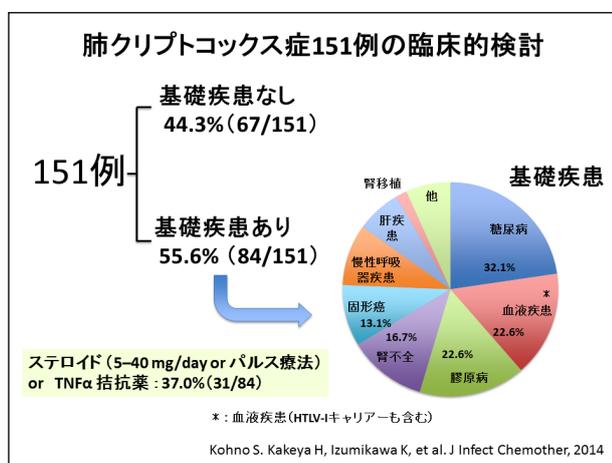
その感染経路は、外傷で皮膚から侵入する例を除けば、基本は経気道感染です。鳥類の乾燥糞などに生息する *Cryptococcus* が飛散して、私達が吸入することで感染し、肺に一次病変を形成します。その後、種々の要因により血行性に播種して播種性クリプトコックス症を発症します。その代表がクリプトコックス脳髄膜炎です。



クリプトコックスに対する感染防御はリンパ球やマクロファージを中心とした細胞性免疫です。そのため細胞性免疫が障害される HIV/AIDS や血液疾患、膠原病、糖尿病などの基礎疾患を有する患者、さらにはステロイドや免疫抑制剤、生物学的製剤、抗がん剤などの医原性要因が発症に関与しますが、本症は健常者にも発症することは、他の深在性真菌症とは異なる点です。

Cryptococcus 属が髄液や血液などの無菌検体から検出される播種性クリプトコックス症が、2014年9月に感染症法の五類全数把握疾患に規定されたことによって、我が国の実際の疫学が明らかになりつつあります。2014~2015年までに届出された123例の報告によれば、約1年間の患者報告数は人口100万人あたり0.97で、性別年齢分布では男女比1.6で男性に多く、年齢中央値は74歳でした。死亡例は20例に認められ、その年齢中央値が77歳であることから、高齢者において罹患率や致死率が高いことが分かります。また、基礎疾患や免疫抑制薬の使用率が全体の85% (105/123例) を占めていました。また18例は明らかな基礎疾患の記載はなく、健常者にも播種性クリプトコックス症が発症していることが示唆されます。一方で、海外ではHIV感染患者のクリプトコックス症が多く報告されていますが、該当期間に登録されたHIV例は、6% (8例) と限られており、我が国の播種性クリプトコックス症の疫学的特徴と考えられます。

肺クリプトコックス症に限定した全国的な疫学データは限られるものの、河野らの非HIV感染患者(151症例)の後方視的解析では、44% (151/676) は健常者でした。一方、



基礎疾患としては糖尿病 32.1% (27 例) が最も多く、次いで血液疾患 (HTLV-I キャリアを含む) 22.6% (19 例)、膠原病 22.6% (19 例)、腎疾患 16.7% (14 例)、悪性腫瘍 13.1% (11 例)、慢性肺疾患 13.1% (11 例) などでした。また、ステロイドの使用は全体の 37% に認められていました。その報告では、髄液検査が実施された肺クリプトコックス症の 9.3% (14/122) に脳髄膜炎を合併しています。脳髄膜炎合併例でも中枢神経症状に乏しい症例もあるため、肺クリプトコックス症患者の髄液検査の可否を慎重に検討する必要があります。

クリプトコックス脳髄膜炎の診断

クリプトコックス脳髄膜炎の確定診断は、髄液よりクリプトコックス属を分離・同定するか、墨汁法で莢膜に包まれた酵母を確認することでなされます。また、髄液のクリプトコックス・グルクロノキシロマンナン (GXM) 抗原検査は感度・特異度も高く、スクリーニング検査として有用な検査です。

クリプトコックス脳髄膜炎患者の *Cryptococcus neoformans*

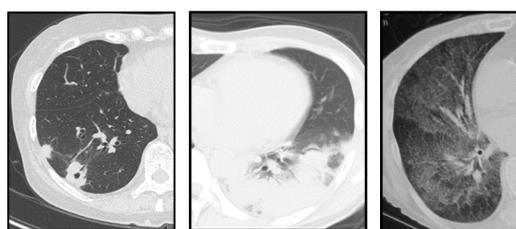


髄液の墨汁法による観察(自験例)

肺クリプトコックス症の画像所見および診断

肺クリプトコックス症は免疫応答の違いで結節影や空洞影、浸潤影、すりガラス影などの多彩な陰影を呈することが知られています。細胞性免疫が十分保たれていれば、肉芽腫を形成して結節影を呈します。肉芽腫は時間の経過とともに線維化や肉芽腫病変自体の凝固壊死が中心部から進行して、壊死組織の構造破綻により組織を排出することで空洞影を呈すると考えられています。結節影や空洞影は肺癌や肺結核の鑑別が必要です。また、軽度の免疫不全状態では市中肺炎と鑑別される浸潤影を呈します。さらに高度な免疫不全では、小粒状影やすりガラス影を呈します。

多彩な陰影を呈する肺クリプトコックス症



結節影(空洞影)

浸潤影

すりガラス陰影

(画像は自験例)

本ガイドラインでは、参考になる多くの画像パターンが提示されています。

肺クリプトコックス症のスクリーニングには、血清クリプトコックス・グルクロノキシロマンナン (GXM) 抗原検査を行います。本検査は感度・特異度が高く有用な検査です。一方で、陰影が小さい場合は陰性を示すことがあり、肺癌が疑われて手術が実施された後に、病理組織学的に本症と診断されることも稀ではありません。近年は、小さな

陰影（例えば経 25mm 以下の陰影）でも、気管支洗浄液の方が血清より GXM の検出率が高く、気管支洗浄液を用いて GXM を測定することが早期診断に有用であることが示唆されています。

肺クリプトコックス症の診断は、喀痰や気管支洗浄液等の呼吸器検体からクリプトコックス属を分離・培養することでなされますが、細胞診や病理組織学的に真菌を証明することも重要です。

肺クリプトコックス症の診断

真菌学的検査	病理検査	抗原検査
<ul style="list-style-type: none"> • 喀痰 • 気管支肺胞洗浄液 (BALF) • 経皮肺生検 • 経気管支肺生検 (TBLB) 	<ul style="list-style-type: none"> • 喀痰 • 気管支肺胞洗浄液 (BALF) • 経皮肺生検 • 経気管支肺生検 (TBLB) 	<ul style="list-style-type: none"> • 血清クリプトコックス抗原 • BALFクリプトコックス抗原

確定診断: 真菌学的または病理学的に菌を証明
臨床診断: 血清クリプトコックス抗原陽性例

クリプトコックス症の治療

クリプトコックス症の治療は脳髄膜炎の合併によって異なります。脳髄膜炎を合併しない肺クリプトコックス症では（ホス）フルコナゾール（(F-) FLCZ）が推奨されますが、重症例や無効例ではボリコナゾール（VRCZ）、もしくはアムホテリシン B リポソーム製剤（L-AMB）を選択します。

一方、クリプトコックス脳髄膜炎の治療は、アムホテリシン B 製剤を使用します。初期に L-AMB と 5-FC（フルシトシン）の併用による治療導入を 2 週間以上かつ髄液培養陰性化まで行い、その後 FLCZ もしくは F-FLCZ による地固め療法を 8 週間実施、さらに FLCZ による維持療法を 6～12 ヶ月間を行います。HIV 感染例の維持療法は 1 年以上行い、症状が軽快かつ安定し、HIV ウイルスの低下および CD4 の回復を確認して

肺クリプトコックス症の抗真菌薬治療レジメン

【固形臓器移植およびその他の免疫抑制患者における肺クリプトコックス症】（6～12ヶ月の治療を行う）

レジメン	抗真菌薬	1回あたりの用量	1日あたりの回数	投与経路
呼吸不全を伴う重症例				
クリプトコックス脳髄膜炎に準じた抗真菌薬治療を行う				
上記以外				
第一選択薬				
(F-) FLCZ 単剤 (A-III)	FLCZは以下の3種類のいずれかを用いる			
	FLCZ	400mg	1回	経口
	FLCZ	400mg	1回	点滴静注
	F-FLCZ	1日目、2日目800mg 3日目以降400mg	1回	静注

* : 健常者の肺クリプトコックス症では3ヶ月間の治療を行う

日本医真菌学会「クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン2019」より第一選択薬を抜粋

HIV/AIDSのクリプトコックス脳髄膜炎の抗真菌薬治療レジメン

1) 導入治療(2週間以上かつ髄液培養陰性化まで)

レジメン	抗真菌薬	1回あたりの用量	1日あたりの回数	投与経路
第一選択薬				
L-AMB+5-FC併用 (A-I)	L-AMB	3～4mg/kg	1回	点滴静注
	5-FC	25mg/kg	4回	経口

2) 地固め治療(8週間以上)

レジメン	抗真菌薬	1回あたりの用量	1日あたりの回数	投与経路
第一選択薬				
(F-) FLCZ 単剤 (A-I)	FLCZは以下のいずれかを用いる			
	FLCZ	400mg	1回	経口
	FLCZ	400mg	1回	点滴静注
	(F-) FLCZ	400mg	1回	静注

3) 維持治療(維持治療終了基準を満たすまで)

レジメン	抗真菌薬	1回あたりの用量	1日あたりの回数	投与経路
第一選択薬				
FLCZ 単剤 (A-I)	FLCZ	200mg	1回	経口

日本医真菌学会「クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン2019」より第一選択薬を抜粋

中止が可能となります。

おわりに

本日は時間が限られており、十分な解説ができませんでしたが、本ガイドラインの「HIV 感染患者におけるクリプトコックス症」の項は疫学、診断、治療、持続・難治例、再発時のマネジメント、免疫再構築症候群（IRIS）の診断や治療、更には抗レトロウイルス療法（ART）導入のタイミング等が詳細に述べられています。HIV 感染患者におけるクリプトコックス症に関するエビデンスが最も豊富で、他の疾患のマネジメントの基本となる内容です。各診療科でクリプトコックス症の診断や治療を行う際にも、HIV の項を一度参照されることを勧めます。

本日は、「クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019」をご紹介させていただきました。