

4) 真菌症に関する診療戦略とその現状

1 国立ガン研究センター中央病院 総合内科 造血幹細胞移植科

○沖中 敬二¹

血液悪性腫瘍患者抗癌剤治療では好中球減少を伴う患者の80%以上に発熱が見られる。この原因として感染症が占める割合は約半数とされるが、致死的な重症感染症の頻度が高く、通常は細菌をターゲットとした経験的治療が行われる。この経験的治療が奏功した場合に解熱するまでの時間の中央値は低リスクの固形がん患者での約2日であるのに対し、造血幹細胞移植患者を含む血液悪性腫瘍患者の場合は約5日かかる。このため、2010年に改定された米国感染症学会の好中球減少を呈するがん患者に対するガイドラインでも「原因不明の発熱がつづくものの、全身状態は安定していると判断される患者への初期抗菌薬の経験的変更が必要となることは稀である。」という内容がA-1という高レベルで推奨されている。(ただし、発熱が持続する場合には全身状態が安定していても血液培養検査をはじめとした徹底的な感染部位探索を引き続き行うべきであることは言うまでもない)これに対し、同じガイドライン内で「広域スペクトルの抗菌薬を4-7日間投与しても発熱が持続し、発熱の原因が特定されない高リスク患者では経験的抗真菌薬療法を考慮すべきである」という内容がA-2で推奨されている。あくまでもこれは「高リスク」における患者に対してであり、「低リスク患者では、侵襲性真菌感染症のリスクが低いと、真菌感染症に対する経験的治療を慣習的に行うことは推奨しない」という記載がA-3で推奨されている点にも注意する必要がある。ここでの「高リスク」とは7日間を超える著明な好中球減少(100個/mm³以下)や血行動態不安定、臓器障害症状を伴う症例などを指している。また、細胞性免疫不全などのその他のリスクがある場合にも柔軟に検討すべきである。抗真菌薬治療を開始するにあたり、漠然と「真菌」ととらえるのではなく、カンジダのような酵母様真菌を疑う状況なのか、アスペルギルスや接合菌などの糸状菌を疑う状況なのかは常に考える必要がある。カンジダは粘膜バリアの破綻や、血管内カテーテルを介して血流感染症を起こすことが知られており、このようなリスクのある患者で、特に予防投薬のない症例では注意が必要である。アスペルギルスや接合菌等による侵襲性糸状菌感染症は著明な好中球減少(100個/ml未滿かつ10日間を超える場合)で主に見られ、肺や副鼻腔を主な感染巣とし、血管侵襲性が強い。これらの真菌の増殖初期に見られる臨床症状は非特異的なことも多く、発熱が唯一の所見である場合もあり、しばしば診断は困難である。また、ステロイドや解熱剤が使用されている場合など発熱を認めない患者であっても深在性真菌症を合併していることがあり、発熱だけにとらわれず、必要に応じて画像検査などの適応を柔軟に検討する。経験的治療が行われるようになり、好中球減少を呈するがん患者の約2-3割で抗真菌薬が投与されるようになったが、実際の侵襲性真菌感染症が確認されるのはわずか4%とされる。このため、抗真菌薬不要であるはずの患者への薬剤の毒性、費用対効果、耐性真菌の誘導などの面で疑問が生じてきており、経験的治療を行う対象を絞る検討がなされている。具体的には、深在性真菌症のリスクがある、持続性の発熱性好中球減少患者に血清学的検査や画像、培養検査を実施し、真菌感染症を示唆させる所見が得られた場合に治療を開始するという方法が検討されており、早期治療(preemptive/presumptive therapy)と呼ばれる。現時点では経験的治療と早期治療のいずれが優れた戦略であるかは結論が出ていない。それぞれの施設におけるアスペルギルス症の頻度、ガラクトマンナン抗原等の検査・CT検査へのアクセスのしやすさなどを加味して治療戦略を組み立てる必要がある。