

一般社団法人日本医真菌学会

希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン

【ドラフト版】

サマリーのみ

●希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 作成委員会

■委員長

澁谷 和俊 (東邦大学)

■副委員長

掛屋 弘 (大阪公立大学)

■委員

阿部 雅広 (国立感染症研究所)

荒岡 秀樹 (虎の門病院)

泉川 公一 (長崎大学)

冲中 敬二 (国立がん研究センター東病院)

亀井 克彦 (石巻赤十字病院)

神田 善伸 (自治医科大学)

木村 俊一 (自治医科大学)

木村 雅友 (橋本市民病院)

定本 聡太 (東邦大学医療センター大森病院)

柴多 渉 (大阪公立大学)

高園 貴弘 (長崎大学)

田代 将人 (長崎大学)

照屋 勝治 (国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター)

時松 一成 (昭和大学)

戸所 大輔 (群馬大学)

槇村 浩一 (帝京大学)

三村 健介 (群馬大学)

宮崎 泰可 (長崎大学)

宮崎 義継 (国立感染症研究所)

望月 清文 (岐阜大学)

望月 隆 (金沢医科大学)

渡辺 哲 (千葉大学真菌医学研究センター)

(五十音順)

「希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」
サマリー版

目 次

総論 病理 1	1
総論 病理 2	3
<i>Candida auris</i> 感染症	9
ムーコル症の診断	11
ムーコル症の治療	13
ヒストプラズマ症	14
コクシジオイデス症	17
パラコクシジオイデス症	18
希少真菌による眼病変・診断～治療	19
タラロミセス症（ペニシリウム症）	22
トリコスポロン症	27
フサリウム症	32
スケドスポリウム症	36
皮膚スケドスポリウム症	39
ブラストミセス症	41
侵襲性マラセチア症	44
Clinical Question 1	
ムーコル症において、適切な治療期間は？	47
Clinical Question 2	
ムーコル症において、アムホテリシン B 製剤と他の抗真菌薬との併用療法は 推奨されるか？	48

Clinical Question 3

侵襲性・播種型フサリウム症の初期治療において、単剤と併用治療の
いずれが推奨されるか？…………… 49

Clinical Question 4

トリコスポロン属血流感染症の治療において、アゾール系とポリエン系の
どちらが推奨されるか？…………… 50

Clinical Question 5

スケドスポリウム症の治療において、ポリコナゾールは第一選択として
推奨されるか？…………… 52

Clinical Question 6

糸状菌による内因性眼内炎の治療においてポリコナゾール全身投与のみの
治療は推奨されるか…………… 53

総論 病理 1

Executive summary

- 地域流行型真菌症の診断に病理組織学的検査が有用な場合が多い。
- 地域流行型真菌症は高病原性のものが多く、強く疑われる場合は検体採取後迅速なホルマリン固定が推奨される。
- 地域流行型真菌症の病理組織学的検査には積極的にグロコット染色, periodic acid-Schiff (PAS) 染色などの特殊染色を併用する。
- 真菌の存在が明確なホルマリン固定パラフィン包埋組織(FFPE)を材料とした遺伝子同定が診断に有用な場合がある。

各論

Executive summary

- 地域流行型真菌症の病理診断は互いに鑑別対象になる症例が多い。
- 肉芽腫性病変の病理像が確認された場合、地域流行型真菌症も鑑別に挙げる。
- 典型的な病理像が確認できないものの、渡航歴などの臨床情報から地域流行型真菌症が強く疑われる場合、遺伝子検査の活用を含めた総合的な診断が望まれる。

総論 病理 2

ムーコル症

1. 病態・疫学

Executive summary

- ムーコル症 mucormycosis はムーコル目に属する真菌によって引き起こされる感染症である。
- ムーコル目のなかで *Rhizopus* 属が起因菌の半数を占める。
- ムーコルは土壌を含め環境中に広く分布し、人体へは呼吸によって孢子が吸い込まれ感染が成立する。
- 鼻脳型・肺型・皮膚型・消化管型・播種型の5つの病型がある。
- ムーコル症では菌糸による血管侵襲により出血・梗塞が生じる。

2. 病理組織標本中の真菌形態と組織反応

Executive summary

- 組織中のムーコルはほとんど菌糸である。
- ムーコルの菌糸は幅 5~20 μm と幅が不均一、ねじれ・折れ曲がりが多い。
- 菌糸隔壁の出現は少ないが、菌糸隔壁があってもムーコルを否定できない。
- ムーコルの菌糸の分岐角度は鋭角~直角まで様々で、常に直角とは限らない
- 菌糸の血管侵襲・血栓形成が多く、出血・梗塞など循環障害を生じる。
- ムーコルの菌体に対して浸潤する炎症細胞は通常好中球である。

スケドスポリウム症

1. 病態・疫学

Executive summary

- スケドスポリウム症はスケドスポリウム属に含まれる真菌によって引き起こされる感染症である。
- *Scedosporium apiospermum*、*Scedosporium boydii* (旧名 *Pseudallescheria boydii*)、*Scedosporium prolificans* (*Lomentospora prolificans*) などが主な起因菌である
- スケドスポリウムは土壌・腐敗物・下水など広く自然界に分布している。
- 外傷由来の感染で、皮膚軟部および眼部の感染症や菌腫を生じる。
- スケドスポリウムの分生子や胞子の吸引により肺感染が生じる。
- 内臓感染の多くが肺感染である。

2. 病理組織標本中の真菌形態と組織反応

Executive summary

- 組織中のスケドスポリウムはほとんど菌糸形態をとる。
- スケドスポリウムの菌糸幅は2~5 μm とアスペルギルスの菌糸より細い。
- 菌糸分岐角度は45度から70度のものが多いが直角の分岐も混在する。
- 菌糸先端や側方に特徴的な卵円形の分生子が見られることがある。
- 菌腫では菌糸塊からなる顆粒 *grain* が膿瘍内に認められる。
- スケドスポリウムに対する組織反応は好中球を主体とする化膿性炎症細胞浸潤である。

フサリウム症

1. 病態・疫学

Executive summary

- フサリウム症はフサリウム属に含まれる真菌によって引き起こされる感染症である。
- *Fusarium solani* (*Neocosmospora solani*) 種複合体、*Fusarium oxysporum* 種複合体、*Fusarium fujikuroi* 種複合体などが主な起因菌である。
- フサリウムは自然界に広く分布し、土壌および河川・海など水系環境さらに病院内の貯水タンクからも分離される。
- ヒトへの感染は空気中の小分生子が吸入される経気道感染、あるいは分生子により汚染された物体が外傷や熱傷により損傷した皮膚などに接触することで生じる。
- 角膜炎は、真菌に汚染されたコンタクトレンズ洗浄保存液を原因とすることが多い。
- フサリウムは免疫抵抗が保たれた宿主においては角膜炎や爪真菌症・趾間びらんなどの表在性真菌症を生じるが、白血病患者など免疫抵抗減弱宿主では播種性感染を生じる。

2. 病理組織標本中の真菌形態と組織反応

Executive summary

- 組織中のフサリウムはほぼ菌糸である。
- 菌糸幅は3～8 μm で隔壁は比較的多い。
- 分岐角度は鋭角から直角まで様々で、分岐の始まりが細いためくびれた様に見えることがある。

- 皮膚感染巣など空気に暴露している部位で、小分生子や大分生子が認められる。
- フサリウムに対する組織反応は好中球浸潤が主体である。

トリコスポロン症

1. 病態・疫学

Executive summary

- トリコスポロン症はトリコスポロン属に含まれる真菌によって引き起こされる感染症である。
- トリコスポロンは担子菌に属する酵母様真菌で、広く自然環境中に分布し土壌および河川・海など水系環境の他、鶏・牛からも分離される。
- ヒトの常在菌であり、皮膚・胃腸管・呼吸器から分離される。
- 表在性トリコスポロン症として白色砂毛・爪真菌症・外耳道真菌症などが報告されている。
- 深在性トリコスポロン症は悪性血液疾患を含む免疫抵抗減弱宿主に生じる内臓真菌症であり、約 80%は播種性感染である。

2. 病理組織標本中の真菌形態と組織反応

Executive summary

- 組織中のトリコスポロンの菌形態は菌糸・分節型分生子・酵母状要素である。
- 菌糸は円筒状に整ったものとねじれ・折れ曲がりなどを示す不整なものとの混在している。
- 菌糸は 4~10 μm の様々な幅を示し、隔壁が比較的多い。
- 菌糸分岐角度は 45~60 度程度の鋭角のものが多いが直角に分岐するものも希にある。
- 分節型分生子は菌糸の隔壁部分が離断して生じ、四角形の箱が 1 列に並んだように見える。

- 酵母状要素は3～8 μm の大小不同で多形性が認められる。
- トリコスポロンの細胞壁はアルシアンブルー染色 (pH2.5) やコロイド鉄染色で青く染色される。

***Candida auris* 感染症**

Executive Summary

- *Candida auris* のアウトブレイク株 (Clade I, III, IV) は抗真菌薬耐性傾向を示し、免疫抑制患者に血流感染症を生じる。
- 我が国の在来株 (Clade II) は比較的感受性かつ低病原性であり、概ね外耳または中耳感染に留まる。
- 腋窩・鼠径部の監視培養において本菌が検出された症例の 30%が血流感染症を生じる。
- 血流感染症例の死亡率は他のカンジダ同様 30%程度である。
- 本感染症の診断は原因菌の検出・同定 (培養と MALDI-TOF MS 等) による。
- 本菌は、乾燥表面で少なくとも 4 週間生存するため、容易に院内環境にもちこまれ、定着した場合除菌が困難である。
- 環境中の本菌が院内感染の原因となる。
- 米国では 90%の *C. auris* は FLCZ 耐性、30%が AMPH-B 耐性であり、キャンディン耐性は 5%未満である。また、全てのクラスの抗真菌薬に耐性を示す株も知られている。
- そのため、感受性測定は重要だが、一般に治療の第一選択はキャンディン、第二選択はアムホテリシン B リポソーム製剤である。
- 消毒薬としては、4 級アンモニウム塩に耐性を示す。環境消毒には次亜塩素酸を用いる。
- 接触感染対策が必要である。
- 手指にはアルコール消毒が有効である。
- 治療後も保菌を持続し環境を汚染するので個室管理とする。

- 院内感染対策のために管理部門と協力した対応が必要である。
- 感染の拡大を防ぐためには本感染症例の入院／転院時の情報共有が必要である。
- 症例および菌株登録のために照会先が必要である。

ムーコル症の診断

Executive summary

I. 特徴

- ムーコル症 (mucormycosis) はムーコル目 (ケカビ目) (Mucorales) に属する真菌による感染症の総称である。
- 血液疾患等を有する免疫不全患者やコントロール不良の糖尿病患者に発症する。
- 我が国の発症頻度は人口 10 万対 0.2 と推計され、侵襲性肺アスペルギルス症の 5 分の 1 程度と考えられる。
- ムーコル症の病型には肺型、鼻眼窩脳型、消化管型、皮膚型、播種型の 5 つに大別される。
- 病型は基礎疾患やリスクファクターとの関連性があり、肺型は血液疾患患者に、鼻脳型はコントロール不良の糖尿病患者に多い。
- その予後は極めて不良であるが、近年早期診断・治療で改善している。

II. 診断

- 副鼻腔 CT や胸部 CT 検査による画像検査が有用である。
- 胸部 CT では 10 個以上の結節の存在や副鼻腔炎の関与、胸水、Reversed halo sign 等はムーコル症を疑う所見であるが、例外も多い。
- 確定診断には菌学的、病理組織学的検査が重要である。
- 培養陽性後の菌種同定は、かつて形態学的同定が中心であったが、現在は質量分析器 (TOF-MS) や遺伝子検査が利用されている。
- 病理組織では、幅が広くて不整形で、中隔はほとんどみられず、直角に近い

分岐を有する糸状菌を認める。

- β グルカン検査は補助診断に有用ではない。また、現在実用化された抗原検査等のスクリーニング検査はない。
- 遺伝子学的検査の有用性が示唆されており、病理組織からの遺伝子検出が行われているが、臨床検体を対象とした遺伝子検査はまだ一般には行われていない。
- ムーコル症の診断・治療に関する欧州グローバルガイドラインが発表されている。
- ムーコル症の診断・治療に関する診療バンドルが発表されている。

ムーコル症の治療

Executive summary

- ムーコル症の治療は、抗真菌薬の投与、外科的処置、免疫不全の改善の 3 つの要素で構成される。
- 薬物療法としては高用量のポリエン系抗真菌薬による治療を可及的速やかに開始する。腎毒性等の観点から、一般的には 5 mg/kg/day のアムホテリシン B リポソーム製剤を選択する(II)。
- 治療期間については明確な基準はないが、画像所見の消失、発症リスク因子の消失などを参考に、少なくとも 6~8 週間の治療が推奨される(III-A)。
- アゾール系薬は初期治療としては推奨されないが、ポリエン系抗真菌薬無効例、不耐容例に対する治療や、ポリエン系抗真菌薬治療後の経口薬治療あるいは維持療法として、ポサコナゾールやイサブコナゾールへの変更を考慮する(II)。
- 切除可能病変、特に鼻眼脳病変、軟部組織病変、肺単一病変に対しては外科的処置を検討する(II)。
- 好中球減少患者に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与、副腎皮質ステロイド投与中の患者に対するステロイドの減量など、可能な限り免疫不全因子の改善を試みる(III-A)。

ヒストプラズマ症 (Histoplasmosis)

1. 原因菌と疫学的特徴

Executive Summary

- ヒストプラズマ症の原因菌種は *Histoplasma capsulatum* である。
- *H. capsulatum* は温度依存性の二形性真菌であり、ヒト体内では酵母型、環境中では糸状菌型で発育する。
- 顕微鏡観察では大分生子・小分生子の形成が特徴的である。
- 疫学的には米国オハイオ川・ミシシッピ川流域での流行が有名であるが、中南米・アフリカ・東南アジア・中国・オーストラリアなど世界各国から症例が報告される。
- 本邦での発症例は基本的に地域流行型真菌症であり、海外渡航歴の聴取が極めて重要である。

2. 臨床的特徴

Executive Summary

- ヒストプラズマ症は *H. capsulatum* 胞子の吸入を契機として発症し、主な罹患臓器は肺である。
- 発症様式により急性/亜急性肺ヒストプラズマ症と慢性肺ヒストプラズマ症に分類される。
- 急性肺ヒストプラズマ症の多くは無症状あるいは軽症であり、無治療自然治癒を認める。
- 慢性肺ヒストプラズマ症は基礎疾患・症状・画像所見などが肺結核に類似し、しばしば鑑別が困難となる。

- 播種性ヒストプラズマ症は主として高度免疫不全患者に発症する最重症型であり、肺以外の罹患臓器に応じた様々な症状を呈し致死的である。

3. 診断

Executive Summary

- ヒストプラズマ症の確定診断は培養陽性例あるいは病理組織学的検査で特徴的な形態を確認することで得られる。
- *H. capsulatum* は BSL3 に該当するため、その培養に際しては専門施設と連携することが望ましい。
- 尿あるいは血清をサンプルとした抗原検査はいずれの病型の診断でも有用な検査であるが、現時点で保険適応はない。
- 遺伝子検査の有用性については複数の報告がなされているが、現時点で標準化された手法は存在せず補助診断としての位置付けに留まる。

4. 治療・予後（推奨の定義：IDSA ガイドライン）

Executive Summary

- ヒストプラズマ症の治療は病型および重症度に応じて決定する必要がある。
- 軽症～中等症で症状が4週間以上持続する急性肺ヒストプラズマ症に対してはイトラコナゾール内服治療が選択肢となるが、有効性については定まった見解がない [III-B]。
- 呼吸不全を伴う中等症～重症肺ヒストプラズマ症の場合はリポソーマル・アムホテリシン B による初期治療およびイトラコナゾール内服への step down 治療が推奨される [III-A]。

- 慢性肺ヒストプラズマ症に対してはイトラコナゾール内服による治療が推奨される [II-A]。
- 播種性ヒストプラズマ症に対しては、重症例ではリポソーマル・アムホテリシン B による初期治療およびイトラコナゾール内服への **step down** 治療、軽症～中等症例ではイトラコナゾール内服による治療が推奨される [I-A]。
- いずれの治療後も一定率での再発が報告されており、注意深く経過観察する必要がある。

コクシジオイデス症

Executive summary

- 真菌の中でもっとも感染力が強く病原性が高いとされる二形性真菌^{註)}の *Coccidioides* spp. による感染症である。高い感染力と病原性のため健常者にも容易に感染し時に重篤化することから、検査時などの感染事故には最大限の注意を払う。
- 流行地域は米国（アリゾナ、カリフォルニアなど）～メキシコ等中南米であるが、拡大傾向にある。
- 病型は概略、急性肺コクシジオイデス症、慢性肺コクシジオイデス症、播種性コクシジオイデス症に分けられるが、我が国では慢性肺コクシジオイデス症が多い。
- 診断は渡航歴・居住歴、画像などから疑い、抗体測定、病理検査へと進む。本症の可能性を疑ったら、培養検査は原則として行わない。
- 治療はフルコナゾールが最も多く用いられているが、十分量を投与量することに注意。
- 必要に応じてポサコナゾールやリポソーム化アムホテリシンBを用いる。
- 経過や治療反応性など、症例ごとのばらつきが非常に大きい疾患であり、早めに専門家に相談する。播種性の予後は不良であり、特に髄膜炎の合併に注意する。

パラコキシジオイデス症

Executive summary

- パラコキシジオイデス症の病型は大部分を慢性パラコキシジオイデス症が占め、慢性パラコキシジオイデス症の病型で診断される症例が多い。
- 診断としては沈降抗体法が有用であり、頻用されている。
- 治療はイトラコナゾールが最も多く用いられている。
- 代替薬としての ST 合剤は第一選択薬としては推奨されない。

希少真菌による眼病変・診断～治療

Executive Summary

1. 真菌性角膜炎

- a. 原因真菌は形態学的に糸状菌と酵母菌に大別される。
 - ① 糸状菌ではフサリウム属が多く、次いでアスペルギルス属、ペニシリウム属およびアルテルナリア属などが検出される。植物による突き目や農作業中の眼外傷などが契機になることが多い。臨床所見として、羽毛状潰瘍 (hyphate ulcer) や角膜後面プラーク (endothelial plaque) を特徴とする。
 - ② 酵母では *Candida albicans* を中心とし、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. glabrata* などが検出される。先行する眼表面疾患を有する症例において、副腎皮質ステロイド点眼薬や抗菌点眼薬などの長期使用により発症する。病巣は比較的明瞭な類円形を呈する。
- b. 典型的な真菌性角膜炎の眼所見がみられ、角膜病変から酵母や菌糸が証明される場合は確定診断となる。
- c. 治療には、糸状菌ではポリエン系薬、酵母ではアゾール系薬が第一選択となる。治療効果を増強させるために病巣搔爬を積極的に併用する。外科的治療として光学的全層角膜移植および表層角膜切除や治療的角膜移植などがある。

2. 真菌性眼内炎

- a. 真菌性眼内炎には外因性と内因性があり、内因性が大半を占める。外因性眼内炎の原因として眼手術関連が40～80%を占める。内因性眼内炎では網脈絡膜が最初の感染部位である。
- b. 外因性眼内炎

- ① 原因真菌としてカンジダ属、アスペルギルス属あるいはプルブレオシルリウム属などがある。特にアスペルギルス属に起因した報告が多い。
- ② 角膜擦過物の鏡検および培養（創口部感染）や瞳孔縁あるいは前囊切開縁近傍（水晶体嚢内の感染）での検体採取がポイントである。
- ③ 創口部感染では、初期には真菌性角膜炎として治療される。難治例では病巣部強角膜切除ならびに全層角膜移植術が考慮される。水晶体嚢内の感染では、眼内レンズ摘出を伴う硝子体手術を要することがある。

c. 内因性眼内炎

- ① 希少真菌としてアスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属などあり、中でもアスペルギルス属の報告が多い。免疫抑制薬や臓器移植との関連が指摘されている。
- ② 眼内液から酵母や菌糸が証明されれば確定診断となる。典型的な眼所見がみられ、血液培養からの真菌の検出あるいは血清学的検査値の上昇などを伴う場合には臨床的に眼内炎と診断される。
- ③ 抗真菌薬の全身投与が基本であるが菌種により適切な抗真菌薬を選択する。また病態に応じ抗真菌薬の硝子体内投与あるいは早期硝子体手術を行う。
- ④ 高度先進医療の発達ならびに臓器移植の普及により、今後、糸状菌による眼内炎の増加に注意を要する。

3. 眼窩真菌症

- a. 稀な疾患で的確な診断が困難なことが多く、失明のみならず死に至るきわめて予後不良な疾患である。
- b. 眼窩に単独に発症することもあるが、慢性副鼻腔炎の手術既往、副鼻腔炎、外傷などが契機となることが多い。またコントロール不良な糖尿病や免疫能低下状態が背景として指摘されている。

- c. 原因真菌としてはアスペルギルス属が最も多く、次いでムーコル目、カンジダ属、クリプトコックス属などがある。
- d. 確定診断は生検あるいは手術後の病理組織学的所見に基づいて行われる。培養検査で真菌が分離されることは少ない。画像検索が重要で、また血清学的検査も行われる。
- e. 治療は病巣の外科的な徹底除去が基本である。併せて抗真菌薬の全身投与を行う。

タラロミセス症（ペニシリウム症）

1. 疫学

Executive summary

- かつてペニシリウム症（penicilliosis）と呼ばれていたが、2015年にタラロミセス症（talaromycosis）に呼称が変更された。
- 東南アジア（タイ、ベトナム、ミャンマー）、東アジア（中国南部、香港、台湾）、インド北東部で流行しており、他の地域ではほとんど見られない。日本では輸入感染症として年間1例程度が報告されている。
- かつては稀な疾患であったが、1980年以降のHIV感染症の拡大とともに増加が見られている。
- 患者の多くがHIV患者であり、本症の流行地におけるHIV患者の主要な死因になっている。近年、非HIV患者の発症例が増加している。
- 年間を通じて見られるが、流行地域においては3月から8月にかけて患者数が増加するという季節性変動が報告されている。

2. 病態と病理

Executive summary

- 流行地域に生息する、タケネズミやコタケネズミを含むタケネズミ亜科（Rhizomyinae）が本菌のリザーバーであると考えられている。
- ヒトへの感染経路はまだ明確にされていない。現時点までの検討ではタケネズミとの接触歴は発症のリスク因子とはなっていない。タケネズミとその周囲の環境がつくる不明のリザーバーからの経気道感染が経路として想定されている。

- 流行地域の住民の 10%程度が不顕性感染していると考えられている。感染後は長期に渡り（10 年以上）潜伏感染状態となり、HIV 感染などによる宿主の細胞性免疫低下に伴い再活性化として本疾患を発症すると考えられる。
- 近年、抗インターフェロン- γ 抗体など、HIV 感染以外の後天性細胞性免疫不全症が本症罹患の重要なリスクグループである事が分かってきている。

3. 臨床的特徴

Executive summary

- タラロミセス症は、宿主の免疫能に応じて播種型あるいは限局型の病型を呈しうる。
- HIV 患者の播種性タラロミセス症が最も一般的な病型である。肺、肝臓、脾臓、リンパ節、皮膚などの多臓器に病変を形成する。
- 皮膚病変の頻度が高く中心臍窩を有する丘疹が特徴的であるが、多彩な皮膚病変を呈しうる事、類似の皮膚病変を呈する他疾患がある点に注意が必要である。
- 胸水は他の真菌感染症と比較しても頻度の高い症状であり、本症を疑うヒントとなりうる。
- 稀な病型として、中枢神経病変、二次性の血球貪食性リンパ組織球症(HLH)を起こす。
- 抗 IFN- γ 抗体による免疫不全例の本症発症例では、高率に急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）に典型的な皮膚病変を呈する。
- HIV 患者と非 HIV 患者では病型がやや異なっている。生命予後は HIV 患者のほうが良好であるという報告が多い。

4. 診断

Executive summary

- 流行地域に滞在歴のある、HIV 患者を含む細胞性免疫不全宿主では、本症の可能性を常に念頭に置く。
- HIV 患者では CD4 < 100/μL の進行期で発症リスクが高い。流行地では、抗 HIV 療法（ART）開始後の免疫再構築症候群（unmasking IRIS）として発症する事も多い。
- 推定診断は、病変検体の鏡検による特徴的な菌体の確認によって可能である。確定診断は病変部位からの分離培養によってなされるが、BSL2b の病原体であるため、本症が臨床的に強く疑われる場合には、培養検査は対応可能な機関で行う事が勧められる。
- 本邦で利用可能なアスペルギルス症に対する血清ガラクトマンナン抗原キットは、本菌との交叉反応を起こしうるため、陽性の場合には臨床情報と併せて診断のヒントになる。

5. 治療法および治療期間

Executive summary

- 死亡率は適切な抗真菌治療を行っても HIV 患者で 30%に達し、ART 時代以降も生命予後の改善が見られていない。
- 治療は 2 週間の導入治療、10 週間の ITCZ による強化治療と、その後の維持治療からなる(I)。
- 導入治療薬における AMPH-B vs ITCZ では、前者において有意に死亡率が低いという RCT が存在する。本ガイドラインでは導入治療として L-AMB の使用を推奨する(I)。

RCT は存在しないが、VRCZ による導入治療は L-AMB と同等の効果を持つ可能性が示唆されており、L-AMB 不耐症の場合には代替薬として検討できる(III-A)。

- HIV 患者の場合の維持治療は、ART 開始後に HIV のウイルス量が抑制され、かつ CD4 数が 100/ μ L 以上になるまで、少なくとも 6 ヶ月間は維持治療を継続する事が推奨される (III-A)。
- 難治例では抗 HIV 薬と抗真菌薬の薬物相互作用を確認し、可能な薬剤については TDM を行う (III-A)。測定可能な場合の目標血清トラフ濃度は、ITCZ が 0.5 μ g/mL 以上、VRCZ が 1 μ g/mL 以上である (III-A)。

6. 免疫再構築症候群 (IRIS) と適切な抗 HIV 治療 (ART) 開始時機

Executive summary

- L-AMB で導入治療を行った場合には、ART 開始後の IRIS は稀である。
- ITCZ で導入治療を行った場合には、ART 開始後の IRIS が一部で見られる。
- 早期 ART 群（無作為化後 2 週以内）と遅延 ART 群（無作為化後 2 週以後）を比較した RCT では、前者での死亡率が有意に低かった。
- 本ガイドラインでは、抗真菌治療開始後は他疾患の合併の有無および薬物の有害事象を十分に評価した上で、早期（2～4 週以内）の ART 導入を推奨する (AIII)。
- 治療の初期段階においては、本症の自然悪化と ART 導入による IRIS の臨床的な鑑別は困難である可能性がある。適切な ART 導入時期は各種の所見から個別に判断されるべきである。

7. 病院感染対策

Executive summary

- 菌体で汚染されたシーツやガーゼ表面上で菌が発育する事により菌糸型となると、感染性をもつ分生子が形成されうるため、理論的な病院感染リスクが存在する。
- 病変部の皮疹から落屑や滲出物がある場合には、個室管理や皮疹部位の適切なケアなど、病院感染対策の観点から十分留意する事を推奨する(III-A)。

トリコスポロン症

1. 病原菌と疫学

Executive summary

- 原因菌の多くは *Trichosporon asahii* である。
- 血液から *Trichosporon* が分離される頻度は、真菌の中では、*Candida* に続いて 2～3 番目に多い。
- リスク因子を有する宿主の増加に伴い世界各地で増加傾向がみられている。

2. 病態 (Table 1)

Executive summary

- 真菌血症を伴い播種性の真菌感染症を呈することが多い。
- リスク因子は好中球減少、IVH の留置、広域抗菌薬の投与、抗真菌薬の投与（ブレイクスルー感染症）である。発熱性好中球減少症の原因菌の一つである。
- キャンディン系薬やポリエン系薬のブレイクスルー感染症の報告が多い。
- 血流感染が多く、皮膚、肺、肝臓、脾臓、脳、眼など、複数臓器に感染が認められる。
- 感染経路は、消化管からの内因性感染、医療用デバイスや重度の熱傷や外傷からの外因性感染が考えられる。
- 死亡率は 51%～88%。トリコスポロン血症の死亡率はカンジダ血症よりも高い。

Table 1 *Trichosporon* 関連疾患

わが国で最もよくみられるのは、真菌血症と夏型過敏性肺炎である。

臨床病型	代表的疾患	主な原因菌	発症因子・臨床背景
表在性皮膚感染症	白色砂毛	<i>T. ovoides</i> , <i>T. inkin</i>	長髪, 過剰な水分, 高温多湿な気候, 不衛生な環境
	爪真菌症	<i>T. cutaneum</i>	糖尿病
深部皮膚感染症	播種性トリコスポロン症	<i>T. asahii</i>	熱傷や外傷の二次感染
深在性トリコスポロン症 (侵襲性トリコスポロン症)	真菌血症	<i>T. asahii</i> , <i>T. mucoides</i> (<i>T. dermatis</i>)	好中球減少 (骨髄性白血病、抗がん剤), 広域抗菌薬の投与, 副腎皮質ステロイド剤の投与, 血管留置カテーテルの留置, キャンディン系薬の投与 (プレイクスルー感染症)
	肝脾膿瘍		腹膜透析
	脳膿瘍		心臓手術、特に弁置換術後
	腹膜炎		
心内膜炎			
アレルギー性疾患	夏型過敏性肺炎	<i>T. asahii</i> , <i>T. mucoides</i> (<i>T. dermatis</i>), <i>T. montevidense</i>	家屋に発生したトリコスポロンの吸入

3. 臨床的特徴

Executive summary

- 一般抗菌薬やキャンディン系薬に対して不応性であり、呼吸障害、肝機能障害、腎機能障害などの感染臓器の症状や多臓器不全が急速に進行する。
- 症状や経過は侵襲性カンジダ症に類似し、症状のみでは鑑別は困難である。
- 好中球減少を背景に発症するため、*Candida* や *Aspergillus*, *Mucor* など他の真菌との混合感染が多い。
- 播種性トリコスポロン症の 3 分の 1 に皮膚病変が見られ、紅斑性丘疹や水疱を形成する。

4. 診断 (Table 2)

Executive summary

- 血液培養などの無菌的手技によって得られた検体の培養により行う。
- 感染部位の病理学的検査は確定診断に有用である。
- *Trichosporon* は、生化学試験ではウレアーゼ試験が陽性で、顕微鏡では分節型分生子が特徴である。
- β -D-グルカンが陽性になる。また、*Cryptococcus* 抗原検査 (ラテックス凝集法) は本症を疑った場合に試みる血清学的補助診断法である。

Table 2 深在性トリコスポロン症の診断

どのような時に疑うか [Ⓔ]
<ul style="list-style-type: none">● 持続する好中球減少状態での発熱[Ⓔ]● キャンディン系抗真菌薬のブレイクスルー感染[Ⓔ]● 急速に進行する呼吸不全や肝・腎機能障害[Ⓔ]● 多発性の丘疹など皮膚病変[Ⓔ]● 喀痰や尿から <i>Trichosporon</i> が持続して検出[Ⓔ]● 血液培養でウレアーゼテスト陽性、顕微鏡で分節型分生子を呈する酵母様真菌が検出[Ⓔ]
どのような検査を行なうか [Ⓔ]
確定診断 [Ⓔ]
<ul style="list-style-type: none">● 無菌の手技で得られた検体の培養 (特に血液培養) *[Ⓔ]● 感染部位 (特に皮膚病変) の病理検査[Ⓔ] <p>* 可能であれば MALDI TOF MS やリボソーム RNA の遺伝子配列を調べる。薬剤感受性試験を実施する。[Ⓔ]</p>
補助診断 [Ⓔ]
<ul style="list-style-type: none">● 血清 <i>Cryptococcus</i> 抗原検査[Ⓔ]● β-D-グルカン検査[Ⓔ]● 血液や感染部位の PCR による <i>Trichosporon</i> 遺伝子の検出 (研究室レベル)[Ⓔ]
画像診断 [Ⓔ]
<ul style="list-style-type: none">● 胸部 X 線や胸部 CT 検査でびまん性陰影[Ⓔ]● 腹部 CT 検査で肝臓や脾臓に多発性膿瘍や梗塞所見[Ⓔ]

5. 治療法と治療期間, その後のフォロー

Executive summary

- 臨床ブレイクポイントは明確ではないが, 本症の治療に際しては, 薬剤感受性試験を実施するように勧められる。(III-A)
- MIC では, アゾール系薬には感受性, キャンディン系薬には耐性, ポリエン系薬には株間に差が認められる。
- 第一選択薬は VRCZ である (II)。代替薬は PSCZ または (F-) FLCZ である (III-A)。ただし, FLCZ は薬剤感受性の確認が必要である。
- L-AMB 単剤投与は科学的な根拠がなく明確な推奨ができない。(III-B)
- アゾール系薬単独での難治例におけるサルベージ治療として, 感受性が保たれているアゾール系薬と L-AMB の併用を考慮する。(III-A)
- キャンディン系薬は投与しないことが勧められる。(IV)
- 5-FC は投与しないことが勧められる。(III-C)
- 播種性病変がないリコスポロン血症の場合は, 血液培養陰性確認後, 最低2週間経過し, 好中球が回復, かつ真菌血症による症状が改善しているまで投与することが勧められる (III-A)。播種性病変がある場合には 4~6 週間, あるいは, 放射線学的に改善, または, 癒痕化するまで投与することを検討する。(III-B)
- 好中球減少, 非減少にかかわらず, IVH は抜去することが勧められる。(II)

6. 病院感染対策

Executive summary

- 標準予防策を実施する。
- アウトブレイクの際には、感染経路と標準予防策の遵守状況、抗真菌薬の使用状況の確認を行う。

フサリウム症

1. フサリウム症の特徴

Executive summary

- フサリウム属は、土壌、植物、水中に広く分布しており、*Fusarium solani* species complex (FSSC), *Fusarium oxysporum* species complex (FOSC), *Fusarium fujikuroi* species complex (FFSC)が主要な種となる。大分生子（macroconidia）と小分生子（microconidia）の両方を産生する。
- フサリウム症は、肺や皮膚、外傷箇所を侵入門戸とした感染症である。侵入門戸と宿主の免疫状態により、表在型、侵襲型、播種型などの幅広い感染症を起こす。
- 組織中のフサリウムの菌糸は、アスペルギルス属の菌糸に似ている。直径 3～8 μm の隔壁を有する菌糸で、鋭角に分岐する。同一標本中に菌糸と酵母様構造が確認された場合、ハイリスク患者においてはフサリウム症を示唆する所見である。
- フサリウムの角膜症は、熱帯および亜熱帯地域で多く見られ、過去にコンタクトレンズ洗浄・保存液による世界的なアウトブレイクが発生し、多くの症例で角膜移植を要した。
- 血液学的悪性腫瘍や移植患者などの免疫不全患者に発症する侵襲型、播種型は世界中で報告されているが、地域によって発症率が異なる。日本での正確な発症率に関するデータはない。

2. フサリウム症の診断

Executive summary

- フサリウム属菌は環境中に存在することから、コンタミネーションとの鑑別は重要である。
- 侵襲型、播種性の場合、皮膚検体の培養、病理学的検査が診断に有用となる。
- 病理学的には、アスペルギルスやスケドスポリウムとの鑑別が困難であり、遺伝子検査が必要である。
- β -D-グルカン検査は陽性になり、アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査とは交差反応を示すため、アスペルギルス症との鑑別は必要になる。

3. フサリウム症の治療

Executive summary

- フサリウム角膜炎患者には、初期治療として外用抗真菌剤と全身性ポリコナゾールの併用を推奨する。適切な外用剤にはナタマイシン、ポリコナゾール、アムホテリシン B などがある。外用剤は当初 1 時間おきに使用する。
- 免疫不全のフサリウム爪症患者には、ポリコナゾールを推奨する。
- 侵襲性フサリウム症患者には積極的な抗真菌薬療法が必要で、アムホテリシン B 脂質製剤、またはポリコナゾールによる初期治療を推奨する。
- 重度の免疫抑制および、または重症例においては、アムホテリシン B 脂質製剤とポリコナゾールの併用療法を検討してもよい。
- 化学療法や造血幹細胞移植を受けている血液悪性腫瘍患者など侵襲性フサリウム症のリスクが高い患者に対しては、四肢の皮膚の検査を十分に行い、疑わしい病変（特に趾間真菌症や爪真菌症）を培養しフサリウム属が陽性で

ある患者にはボリコナゾールまたはポサコナゾールで一次予防を行うことが望ましい。

- フサリウム症の既往のある患者には、免疫抑制の強い時期における感染の再発を防ぐために、抗真菌薬の二次予防を推奨する。

フサリウム症の抗真菌薬治療レジメン

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、期間
侵襲性、播種性				
	VRCZ	初日 6 mg/kg	2回	点滴静注
		2日目以降 3~4 mg/kg	2回	点滴静注
	L-AMB	4.5~5.0 mg/kg 以上	1回	点滴静注 1-2週 or 症状改善 まで
	PSCZ	初日 300 mg	2回	点滴静注
		2日目以降 300 mg	1回	点滴静注
侵襲性、播種性 (重症、薬剤感受性不明時)				
	VRCZ+L-AMB	上記、用量参照	上記、回数参照	上記、投与経路、期間 参照
角膜炎				
	外用剤 (ナタマイ シン、ポリコナゾ ール、アムホテリ シン B)			
	VRCZ	初日 6 mg/kg	2回	点滴静注
		2日目以降 3~4 mg/kg	2回	点滴静注
	VRCZ*	初日 400 mg	2回	内服
		2日目以降 200 mg	2回	内服
	PSCZ	初日 300 mg	2回	内服
		2日目以降 300 mg	1回	内服
爪真菌症				
		2日目以降 150-200 g	2回	内服
	VRCZ*	初日 400 mg	2回	内服
		2日目以降 200 mg	2回	内服
予防				
	VRCZ*	初日 400 mg	2回	内服
		2日目以降 200 mg	2回	内服
	PSCZ	初日 300 mg	2回	内服
		2日目以降 300 mg	1回	内服
(注意) *TDM による用量調整をすること.				

スケドスポリウム症 (Scedosporiosis)

I スケドスポリウム症の特徴

Executive summary

- スケドスポリウム属は土壌や自然水など環境中に広く存在しており、臨床症例では *Scedosporium apiospermum* と *Scedosporium boydii* の分離頻度が高い。
- スケドスポリウム属に対して、ポリコナゾールは他のアゾール系薬(ポサコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール) よりも MIC が低い傾向にある。
- *S. apiospermum* と *S. boydii* の抗真菌薬感受性パターンに大きな差はなく、両菌種ともキャンディン系薬に対しては同等の感受性を示し、アムホテリシンBには耐性である。ただし、いずれの抗真菌薬もスケドスポリウム属に対する epidemiological cutoff value や clinical breakpoint は設定されていない。
- 侵襲性スケドスポリウム症は、血液悪性疾患や臓器移植後の免疫不全患者にみられ、罹患臓器は肺、皮膚、脳、心血管系が多い。
- 津波や地震の被災、溺水などもスケドスポリウム症のリスク因子として知られている。溺水後に肺感染を起こし、中枢神経系にまで感染が及んだ症例もある。

II スケドスポリウム症の診断

Executive summary

- 感染組織あるいは血液などの無菌検体から菌が培養された場合、確定診断となる。しかし、血液培養陽性率は高くない。
- スケドスポリウム属は、通常の真菌用培地で増殖するが、アスペルギルス属などの増殖が早い菌が混在していると検出が困難な場合がある。スケドスポリウム属の検出を目的とする際には選択培地を組み合わせる。

- アスペルギルスとは異なる集束菌糸や子嚢果、洋梨型の分生子が観察される。
- 遺伝子学的な菌種の同定には、ribosomal DNA の ITS1-5.8S-ITS2 領域や β -tubulin 遺伝子が用いられる。

III スケドスポリウム症の治療

Executive summary

- 臨床データおよび薬剤感受性等を勘案して、本ガイドライン委員会は、感染臓器を問わず、第一選択薬にボリコナゾールを推奨する (II)。
- 初期治療薬の代替薬として、キャンディン系薬 (ミカファンギンまたはカスポファンギン) (III-A)、あるいはボリコナゾールとキャンディン系薬の併用療法を考慮する (III-A)。
- 第二選択薬には、ポサコナゾールを推奨する (III-A)。
- イサブコナゾールとイトラコナゾールは感受性が確認できれば使用を考慮してもよい (III-B)。
- アムホテリシン B リポソーム製剤単剤による治療は行わない (IV)。
- 肺結節のような局所病変の場合には根治的な外科切除も考慮する。
- 2023年5月現在、ボリコナゾール以外は本症に対して保険適用外である。

スケドスポリウム症の抗真菌薬治療レジメン

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				
VRCZ 単剤 (II)	VRCZ	初日 6 mg/kg	2回	点滴静注
		2日目以降 3~4 mg/kg	2回	点滴静注
	VRCZ	初日 300 mg 40kg 未満は 150 mg	2回	経口 (食間)
		2日目以降 150~200 mg 40 kg 未満は 100 mg	2回	経口 (食間)
	(注意) TDM による用量調整をすること			
代替薬*				
キャンディン系薬単剤 (III-A)	MCFG	150 mg (~300 mg)	1回	点滴静注
	CPFG	初日 70 mg	1回	点滴静注
		2日目以降 50 mg	1回	点滴静注
PSCZ 単剤 (III-A)	PSCZ	初日 300 mg	2回	点滴静注 (中心静脈ラインから)
		2日目以降 300 mg	1回	点滴静注 (中心静脈ラインから)
	PSCZ	初日 300 mg	2回	経口
		2日目以降 300 mg	1回	経口
ISCZ 単剤 (III-B)	ISCZ	最初の 6 回 200 mg	8 時間おき	点滴静注
		7 回目以降 200 mg	1 回	点滴静注
	ISCZ	最初の 6 回 200 mg	8 時間おき	経口
		7 回目以降 200 mg	1 回	経口
ITCZ 単剤 (III-B)	ITCZ	20mL	1~2 回	経口 (内用液、空腹時)
重症例や難治例では VRCZ とキャンディン系薬の併用療法を考慮してもよい (III-A)。 *ボリコナゾール以外は保険適用外 (2023 年 5 月現在)				

皮膚スケドスポリウム症

1. 皮膚スケドスポリウム症の特徴

Executive summary

- 皮膚スケドスポリウム症は、一般に真皮以下で菌要素の発育を認める深在性皮膚真菌症であり、皮膚限局性スケドスポリウム症と播種性スケドスポリウム症の部分症状としての皮膚病変とに分類される。
- 主要な原因菌である *Scedosporium apiospermum* は汚水や腐朽した植物、土壤に分布し、小外傷を契機に皮膚に感染する。
- 基礎疾患として慢性関節リウマチなどの膠原病、間質性肺炎、血液疾患、臓器移植など免疫抑制状態にある患者に生じる。
- 皮膚限局性スケドスポリウム症が播種性スケドスポリウム症に発展した例が知られている。

2. 皮膚スケドスポリウム症の症状と診断

Executive summary

- 手足など外傷を受けやすい部位に、結節、膿疱が生じ、やがて膿瘍化、自壊排膿、瘻孔形成、潰瘍を形成するなど多彩である。リンパ行性に転移性病巣を作ることがある。
- 病巣は比較的急速に拡大し、発赤、疼痛を伴うため、急性細菌感染症との鑑別を要する。
- 膿瘍内容の KOH 直接鏡検法で透明な菌糸が見られ、真菌培養では成長の速やかな灰白色絨毛状の集落が得られる。マイコセル培地を用いても発育する菌種が多く、培養は容易である。
- 分離株は形態学的方法、分子生物学的方法で種レベルまで同定しておく。

3. 治療

Executive summary

- ポリコナゾールの使用を検討する。（推奨度 A、エビデンスレベル II）ポリコナゾールは開始初期から肝障害などを生じる可能性があり、定期的に肝機能検査を行う。また薬剤の血中濃度と肝機能に相関があるため、血中濃度のモニタリングを行い、投与量を調節する。ポリコナゾールは即効性が期待でき、2 か月程度の使用で治癒した例では再燃はみられなかった。
- ポリコナゾールを使用できない際にはイトラコナゾールを使用する。（推奨度 B、エビデンスレベル III）
- 切除、デブリードマン、切開排膿などの外科的処置と抗真菌薬の併用が強く推奨される。（推奨度 A、エビデンスレベル II）
- 免疫機能の再構築により本症の改善が期待できるため、可能ならば免疫抑制剤の調節・減量を行う。

ブラストミセス症

I. ブラストミセス症の特徴

Executive summary

- ブラストミセス症は、肺を侵入門戸とした感染症である。一般に急性または慢性の肺病変を呈し、血行性播種をきたすこともある一方で、無症状の場合もある。
- *Blastomyces dermatitidis* と *B. gilchristii* という 2 種類の菌が存在するが、臨床的には、両者は類似の病態を引き起こす。
- *Blastomyces* spp. は、室温では菌糸形として、37°Cでは酵母形として生育する温度二形性を示す。酵母細胞は通常直径 8~15 μm で、厚い屈折性が高い細胞壁を持ち、多核性である。
- 二形性真菌の多くは、環境中では感染性が高い菌糸形として生育し、宿主の体内で酵母形に変化することから、この相変化には病原性因子が重要であることが示唆される。*B. dermatitidis* の酵母形の細胞壁はかなり厚く、これが貪食に対する抵抗性に寄与している。
- ブラストミセス症の多くは北米で報告されている。流行地は、ミシシッピ川とオハイオ川の流域に接する南東部と中南部の州、五大湖に接する中西部の州とカナダの州、セントローレンス川沿いのニューヨーク州とカナダの一部地域である。北米以外では、ブラストミセス症はアフリカで最も多く報告されており、メキシコ、中央・南アメリカ、インド、中東でも時折症例が確認されている。
- ブラストミセス症の発生や流行は、水路や土壌への曝露が、要因であると考えられている。

II. ブラストミセス症の診断

Executive summary

- 培養検査の感度は比較的高く喀痰培養で 75%、気管支鏡検体で 92%と報告されている。
- 組織診断では、グロコット染色や PAS 染色などの特殊染色が有用である。
- 海外では抗原検査キットが利用可能であり感度は比較的高いものの、ヒストプラズマ症、パラコクシジオイデス症、*Talaromyces marneffe*i 感染症の患者でも交差反応を示すため、特異度はやや低い。

III. ブラストミセス症の治療

Executive summary

- 軽症から中等症の患者には、イトラコナゾール (ITCZ) を推奨する (BIII)。
- 中等症から重症の患者には、リポソーマルアムホテリシン B (L-AMB) による初期治療を推奨する (AIII)。
- 中等症から重症の患者の初期治療導入後の維持療法では、ITCZ を推奨する (BIII)。
- 中枢神経系 (CNS) ブラストミセス症患者には、維持療法としてボリコナゾール (VRCZ) を推奨する (CIII)。

プラストミセス症の抗真菌薬治療レジメン

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、期間
重症（肺プラストミセス）				
導入療法 第一選択	L-AMB (II)	3-5 mg/kg	1回	点滴静注 1-2週 or 症状改善まで
維持療法 第一選択	ITCZ (II)	200-400 mg	1回	内服 6-12ヶ月
維持療法 第二選択（ITCZが使 用できない場合）	VRCZ*, PSCZ, ISCZ, FLCZ(高用 量) (III-A)			内服 6-12ヶ月
軽症—中等症（肺プラストミセ ス）	ITCZ (II)	200 mg	1-2回	内服 6-12ヶ月
重症（播種性（CNS 除く））				
導入療法 第一選択	L-AMB (II)	5 mg/kg	1回	点滴静注 1-2週 or 症状改善まで
維持療法 第一選択	ITCZ (II)	200-400 mg	1回	内服 12ヶ月以上
維持療法 第二選択（ITCZが使 用できない場合）	VRCZ*, POSA, ISV, FLCZ(高用 量) (III-A)			内服 12ヶ月以上
軽症—中等症（播種性 CNS 除く）	ITCZ (II)	200 mg	1-2回	内服 6-12ヶ月
中枢神経感染症				
導入療法 第一選択	L-AMB (II)	5 mg/kg	1回	点滴静注 4-6週 or 症状改善まで
維持療法 第一選択	VRCZ* (II)	200-400 mg	2回 (Loadingあり)	内服 12ヶ月以上
維持療法 第二選択（VRCZが使 用できない場合）	ITCZ(III-A) PSCZ, ISCZ, FLCZ(高用 量)			内服 12ヶ月以上
(注意) *TDMによる用量調整をすること。				

侵襲性マラセチア症

I. 侵襲性マラセチア症の特徴

Executive summary

- マラセチア属は酵母様真菌の1種であり、オリーブオイル等の脂質を増殖に必要とする特徴を持つ。
- マラセチア属は主に毛包炎等の表在性真菌症の原因真菌として知られており、侵襲性マラセチア性は稀である。
- 侵襲性マラセチア症の症例報告では、新生児領域におけるカテーテル関連血流感染が多い。
- マラセチア属は皮膚の常在菌であり、新生児においては、生後3-6ヶ月までにマラセチア属が分離されるようになる。
- 新生児における侵襲性マラセチア症のリスクファクターとしては、長期の中心静脈カテーテル留置や静注用脂肪乳剤の使用、低出生体重児、重度の併存疾患、および9日以上動脈カテーテル留置が報告されている。
- 新生児集中治療室でのアウトブレイク事例が報告されている。
- 侵襲性マラセチア症の予後は良好である。

II. 侵襲性マラセチア症の診断

Executive summary

- 侵襲性マラセチア症を疑う特異的な臨床所見は乏しい。
- 組織学的、細胞学的検査で特徴的な酵母を確認するか、または無菌部位からの培養で陽性となることで診断される。
- マラセチア属は成長に脂肪酸を必要とするため、分離培養には脂質を加えた特殊な培地を必要とする。
- 血液培養は、脂質要求性のない *M. pachydermatis* は陽性になりうるが、*M. furfur* は検出できない場合が多い。
- 侵襲性マラセチア症の診断に有用な血清学的検査は開発されていない。
- 薬剤感受性試験は標準化されておらず、臨床的ブレイクポイントも設定されていない。

III. 侵襲性マラセチア症の治療

Executive summary

- 中心静脈カテーテルに関連する侵襲性マラセチアの管理で重要なのは、中心静脈カテーテルの抜去、静注用脂肪乳剤の中止、適切な抗真菌の経静脈投与である。
- 抗真菌薬の第一選択は、アムホテリシン B リポソーム製剤が良いかもしれない。
- 第二選択薬としてポリコナゾールが挙げられる。
- キャンディン系薬はマラセチア属に対する活性を示さず、臨床現場での治療報告もないため、推奨されない。

侵襲性マラセチア症の抗真菌薬治療レジメン

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 (III-A)	L-AMB	3~5 mg/kg	1回	点滴静注
L-AMB が使用できない場合				
VRCZ (III-A)	VRCZ	初日 6 mg/kg	2回	点滴静注
		2日目以降	2回	点滴静注
		3~4 mg/kg		
(注意) TDM による用量調整をすること。				

Clinical Question (臨床的疑義 ; CQ) 1

ムーコル症において、適切な治療期間は？

Summary

ムーコル症は背景疾患や病型、外科的切除術の可否によって死亡率に大きな違いがあり、疾患の頻度も低いため RCT や質の高いコホート研究は存在しない。適切な治療期間を一律に提示することは困難であり、個別に設定する必要がある。

参考として、我が国におけるムーコル症の治療成功例の解析ではリポソーマルアムホテリシン B (L-AMB) の投与期間は平均 106.9 日 (中央値 85 日)、サルベージ療法としてのポサコナゾール (PSCZ) のグローバルな単群非盲検試験において完全奏効例での PSCZ の投与期間は平均 320.7 日 (中央値 211 日) であり、一般に長期間の加療が実施されている。

ムーコル症の治療期間として、背景にある免疫不全の解消もしくは大幅な改善、症状の消失、画像所見での病変の消失もしくは固定化・癒痕化が得られるまでムーコルに活性を持つ抗真菌薬の投与を継続することを推奨する[III-A]。

AMPH-B ; アムホテリシン B, PSCZ ; ポサコナゾール, L-AMB ; リポソーマルアムホテリシン B, ISCZ ; イサブコナゾール。

Clinical Question 2

ムーコル症において、アムホテリシン B 製剤と他の抗真菌薬との併用療法は推奨されるか？

Summary

ムーコル症に対する初期治療として、アムホテリシン B 製剤と他の抗真菌薬との併用療法の意義を示唆するいくつかの後方視的研究や基礎研究があるものの、併用療法が単剤治療と比較して有効性が高いことを示す前方視的研究や質の高いコホート研究はなく、有用性を否定する報告もあるため、併用療法を積極的に推奨する根拠は乏しい[III-B]。

アムホテリシン B 製剤と他の抗真菌薬の併用療法を行う場合、ポサコナゾールあるいはイサブコナゾール、または、キャンディン系抗真菌薬（カスポファンギン、ミカファンギン）を組み合わせる[III-B]。

Clinical Question 3

侵襲性・播種型フサリウム症の初期治療において、単剤と併用治療のいずれが推奨されるか？

Summary

過去の報告では血液疾患症例における侵襲性・播種型フサリウム症は死亡率が高く、アムホテリシン B 製剤とアゾール系抗真菌薬の併用治療の報告が多くみられる。しかし単剤治療よりも併用治療が優れるというデータはない。このため、科学的根拠を持った推奨は困難である。(III-B)

Clinical Question 4

トリコスポロン属血流感染症の治療において、アゾール系とポリエン系のどちらが推奨されるか？

- トリコスポロン属血流感染症の治療にはポリコナゾールを第一選択薬として推奨する。 [II-A]
- トリコスポロン属血流感染症の治療にはアゾール系薬・ポリエン系薬の併用療法による初期治療は推奨されない。 [III-C]
- 難治性トリコスポロン属血流感染症においてアゾール系薬単独治療で効果が不十分な場合、薬剤感受性試験で感受性が担保されている症例においては、サルベージ療法としてポリエン系薬の併用療法が考慮される。 [III-B]

Summary

トリコスポロン属血流感染症の治療として、アゾール系薬とポリエン系薬を直接比較した前方視的研究や質の高いコホート研究はない。しかしながら、複数の症例報告をまとめたシステマティックレビューでは、アゾール系薬での治療がポリエン系薬での治療に比して予後が良好である可能性が示唆されている。また、今回のシステマティックレビューで抽出された論文を総合した結果からも、アゾール系薬、特にポリコナゾールでの治療がポリエン系薬での治療に比して、予後が良好である可能性が示唆された [II-A]。現在はアゾール系薬の中でもフルコナゾールはあまり用いられていない。一方で、今回のシステマティックレビューからは、アゾール系薬・ポリエン系薬の併用療法による初期治療が、抗真菌薬単独治療よりも予後を改善する明確なエビデンスは得られず、積極的に推奨する根拠は乏しいと考えられた [III-C]。しかしながら、併用療法により予後が改善したという症例報告なども散見されるため、難治性例においてアゾール系薬単独治

療で効果が不十分の場合、薬剤感受性試験で感受性が担保されている症例においては、サルベージ療法としてポリエン系薬の併用療法を考慮しても良いと考えられる [III-B]。

Clinical Question 5

スケドスポリウム症の治療において、ボリコナゾールは第一選択として推奨されるか？

Summary

スケドスポリウム症の治療において、ボリコナゾールを第一選択として推奨する。(推奨II) スケドスポリウム症の原因真菌により、治療成績が異なることが知られている。*S. apiospermum* に対する治療薬として、ボリコナゾールの単剤治療を推奨する。(推奨II)

S. prolificans による感染症は予後不良であることが知られており、これに対する治療薬として、ボリコナゾール (推奨II)、あるいはボリコナゾールを中心とした併用療法 (推奨III-A) を推奨する。ボリコナゾールに併用する抗真菌薬は、テルビナフィン (適応菌種外) やエキノキャンディン系薬 (適応菌種外) が用いられる。*S. aurantiacum* に対する治療薬として、ボリコナゾールを推奨する。(推奨III-A)

Clinical Question 6

糸状菌による内因性眼内炎の治療においてボリコナゾール全身投与のみの治療は推奨されるか

Summary

糸状菌による内因性眼内炎の治療において、ボリコナゾール全身投与を推奨する十分な科学的根拠はなく、明確な推奨ができない[III-B]。

糸状菌による内因性眼内炎に対しては、抗真菌薬全身投与のみでは不十分である。RCT等の十分な科学的根拠はないが、視機能維持および眼球温存のため、原因真菌に応じた抗真菌薬の全身投与に加えて抗真菌薬の硝子体内注射または硝子体手術を積極的に考慮すべきである[III-A]。