

5-3

クリプトコックス症

1 概説

HIVに関連したクリプトコックス症の多くは、Cryptococcus neoformans という酵母状真菌によるもので、播種性疾患であることが多い。全ての臓器に発症する可能性があるが、特に亜急性の髄膜炎 / 髄膜脳炎が多く、肺疾患や皮膚病変もみられる。この真菌は環境中に広く存在し、鳥糞の豊富な土壌で増殖しやすい。乾燥した C. neoformans は微粒子となって空中に広がり、経気道感染をおこす。免疫能の正常な患者では、感染は局所的にコントロールされるが、CD4 陽性リンパ球が 100/μL 未満である HIV 患者では、肺を通して侵入した後に全身に播種し、髄膜炎を合併することが多い。このため HIV 患者で肺病変を認めた場合には、例え無症状であっても血液・髄液の検索が必要となる。治療が行われない場合の死亡率は 100% であるが、適切な治療が行われた場合の死亡率は 10% 以下である。未治療の HIV 感染者が、クリプトコックス髄膜炎 / 脳髄膜炎で AIDS 発症することもあり、成人の非細菌性髄膜炎ではクリプトコックス症も鑑別にあげることがある。

2 臨床症状

(1) 肺クリプトコックス症

発熱、咳嗽、呼吸困難、体重減少などの非特異的な症状を呈するのが一般的だが、無自覚に経過することも多い。ときに急性呼吸促迫症候群を発症し、ニューモシスチス肺炎の症状に類似することがある。

(2) クリプトコックス髄膜炎 / 髄膜脳炎

初発症状は軽度の頭痛、発熱、倦怠感である。意識障害にて救急搬送されることも多い。頸部硬直や羞明などの古典的な髄膜症状および徴候がみられるのは 4 分の 1 ~ 3 分の 1 の症例にすぎず、傾眠や精神作用の変容、人格変化、記憶喪失などの頭蓋内圧亢進による症状を呈する場合もある。精神症状、髄液圧の上昇がある症例では有意に予後不良と報告されている。

(3) 皮膚症状

本症の 10% 以下にみられる。顔面や頸部、頭部に好発する。自覚症状のない瘡瘍様丘疹で始まり、次第に拡大して膿瘍を形成する。潰瘍や硬い皮下結節、蜂窩織炎などの多様な皮疹を呈する。

3 診断方法

鏡検・培養検査法と、クリプトコックス抗原検出による血清学的診断法（菌体夾膜多糖体の主要成分であるグルクロノキシロマンナンをラテックス凝集反応で検出する）がある。後者は結果が判明するまで 2-4 日間かかる（クリプトコックス・ネオフォルマン抗原（ラテックス凝集法））。なお、この検査は播種性トリコスポロン症でも陽性化するので注意を要する。血清クリプトコックス抗原は髄膜炎症例、その他播種性感染においてほぼ必ず陽性となり、症状が顕在化する数週

代替療法① (Flucytosine が使えない場合)

Liposomal amphotericin B 3-4 mg/kg 1日1回点滴

+

Fluconazole 800-1200 mg 1日1回点滴^{*2}

代替療法② (Liposomal amphotericin B が使えない場合 - i)

Fluconazole 800-1200 mg 1日1回点滴

+

Flucytosine 25 mg/kg 1日4回内服

代替療法③ (Liposomal amphotericin B が使えない場合 - ii)

Fluconazole 1200 mg 1日1回点滴

※1 腎障害出現時の Flucytosine の投与量調整

CCr (mL/min)	用量
20-40	25mg/kg 1日2回
10-20	25mg/kg 1日1回
<10	25mg/kg 隔日投与
透析	25-50mg/kg 1回 週2,3回 透析後

※2 ただし保険適応上では Fluconazole(内服)は400mgまで、Fosfluconazole(点滴)は Loading として初日,2日目のみ800mgでの投与が認められている。

【頭蓋内圧亢進の管理】

微生物学的効果が得られても、頭蓋内圧亢進により臨床症状が悪化することがあり、初回の髄液圧が250mmH₂O以上の場合にはその可能性が高い。治療開始2週以内の死亡例の93%、3-10週以内の死亡例の40%が、頭蓋内圧亢進に関連するという報告がある。頭蓋内圧をコントロールするために腰椎穿刺が推奨される。症状や徴候が改善するまで、連日、髄液圧が初圧に比べて半減する量(通常は20-30ml)の髄液を抜いていく方法がある。治療抵抗性または連日の腰椎穿刺に耐えられない場合には持続ドレナージまたはV-Pシャントを考慮する。糖質コルチコイドやマンニトール、アセタゾラミドなどの薬剤による頭蓋内圧コントロールは推奨されない。

【地固め療法】

導入療法後、臨床症状の改善および髄液培養陰性を確認した後に行う。少なくとも8週間投与。

推奨療法 Fluconazole 800 mg/day 1日1回内服または点滴

【維持療法】

ARTが施行されて3か月以上CD4陽性リンパ球が100/μL以上であり、ウイルス量が測定感度以下を維持し、初期治療が奏効した後にアゾール系抗真菌薬による維持療法を少なくとも1年間行った患者では、維持療法を中止するのが妥当と考えられる。CD4陽性リンパ球が再び

100/μL 未満に低下した場合は、二次予防投与を再開すべきである。

推奨療法 Fluconazole 200 mg/ 回 1 日 1 回内服。少なくとも 1 年間投与。

【孤立性肺クリプトコックス症および血清抗原単独陽性例】

ただし、多発肺病変または肺以外の病変を有する場合には髄膜炎に準じて治療を行う。

推奨療法 Fluconazole 400-800 mg/day 1 日 1 回内服。
10 週間内服し、その後は 200mg/day で継続する（合計 6 か月間内服）。

【ART 開始時期と免疫再構築症候群】

クリプトコックス髄膜炎患者における適切な ART 開始時期については未だ一定の見解が得られていない。クリプトコックス髄膜炎を生じた HIV 感染者の 30% に、ART 開始後または再開後に免疫再構築症候群（IRIS）が生じると推定される。IRIS 合併例では、抗レトロウイルス薬開始前、HIV RNA 量が高値、髄液の炎症所見は弱いといった特徴がある。ART 開始時に髄液培養でクリプトコックスが検出されないことが IRIS 発症のリスクを下げるという報告があり、重症クリプトコックス症の患者、特に頭蓋内圧亢進がみられる患者では、導入療法（最初の 2 週間）終了まで、あるいは導入・地固め療法（10 週間）終了まで ART 開始を遅らせることが賢明と考えられる。また、IRIS が実際に生じた場合には、ART および抗真菌薬治療を継続し、頭蓋内圧亢進を是正することが肝要である。重症の IRIS 患者に対して、糖質コルチコステロイドの短期投与を推奨する専門家もいる。また髄膜炎以外のクリプトコックス感染症では IRIS のリスクは低いとされる。

5 感染予防

クリプトコックスは自然界に広く存在し、限られた疫学研究のエビデンスでは、鳥糞への暴露が感染リスク上昇につながることを示唆されている。クリプトコックス症の発症は比較的少なく、予防が生存率には寄与しないこと、薬剤相互作用、薬剤耐性化の危険性などから、原則的には抗真菌剤の一次予防投与は推奨されないが、CD4 陽性リンパ球が 100/μL 未満の患者で、他の真菌症の予防も必要と考えられる場合には Fluconazole 100-200 mg/day の予防内服を行う。

■参考文献■

- 1) Spach DH et al. HIV マニュアル . 1997
- 2) Bartlett JG et al. Medical Management of HIV Infection 16th Edition. 2012.
- 3) Perfect JR et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 Update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 50(3): 291-322. 2010.
- 4) 岡慎一 監修 . HIV 感染症とその合併症 診断と治療のハンドブック ver.4.1.
- 5) Sungkanuparph Somnuek et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. Clin infect dis. 49(6): 931-934. 2009.

- 6) Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. 2022.
- 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. 2014.
- 8) 清水宏. あたらしい皮膚科学. 2011.
- 9) 日本医真菌学会ガイドライン検討委員会編. クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン. 2019.

(血液内科 須藤 啓斗 2022.12)