

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 / 體膜脳炎が多く、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 陽性者では、肺を通じ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 陽性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 陽性者が、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必要がある。

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 / 體膜脳炎

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。頸部硬直や差明などの古典的な髄膜症状および徵候がみられるのは 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。自覚症状のない痤瘡様丘疹で始まり、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（菌体表面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・ネオフォルマンス抗原（ラテックス凝集法））。なお、この検査は播種性トリコスプ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

～数か月前に陽性を示すことがある。そのため、血清クリプトコックス抗原が陽性であった場合には、髄膜炎を除外するために髄液検査が行われるべきである。

(1) 肺クリプトコックス症

喀痰の鏡検・培養で本菌を確認できる頻度は低く、本症を疑うときはBAL（気管支肺胞洗浄）やTBLB（経気管支肺生検）を施行する。胸部X線では中下肺野、胸膜直下に直径2-3cmの孤立結節影が認められることが多い。空洞形成、多発結節影、浸潤影、粟粒陰影、リンパ節腫脹が認められる場合もある。肺病変を認めた場合は腰椎穿刺を施行して髄膜炎の合併を否定する必要がある。

(2) クリプトコックス髄膜炎 / 髄膜脳炎

髄液所見として圧の上昇（60-80%で250mmH₂O以上）、リンパ球優位の髄液細胞增多、蛋白の軽度増加、糖の正常～軽度減少などが認められる。しかし、髄液細胞数增多がみられない、あるいは軽度上昇にとどまる症例も多いため、特にHIV感染の診断前には誤診されやすい。グラム染色または墨汁染色にてしばしば多数の酵母が観察される（墨汁染色では60-80%の症例で陽性となる）。HIVに関連したクリプトコックス髄膜炎患者では、55%で血液培養陽性、95%で髄液培養陽性を示す。また、髄液および血清クリプトコックス抗原はほぼ全例で陽性となる。早期治療が予後に大きく影響するため、本症を疑う場合は培養検査の他に、髄液墨汁染色とクリプトコックス抗原（血清and/or髄液）を提出する。

(3) 皮膚病変

皮膚生検の組織診と培養で診断する。

4 治療法

クリプトコックス症の治療は、脳髄膜炎の有無によって治療戦略が異なる。

クリプトコックス髄膜炎および肺外クリプトコックス症の治療は導入療法・地固め療法・維持療法から成る。以前は、第一選択薬として、Liposomal amphotericin B（アムビゾーム[®]）とFlucytosine（アンコチル[®]）の併用、またはAmphotericin B（ファンギゾン[®]）とFlucytosineの併用が推奨されていたが、毒性の関係から、現在はLiposomal amphotericin BとFlucytosineの併用が推奨される。Flucytosineによる骨髄抑制や消化器毒性を防ぐため、腎機能に注意し、適宜血中Flucytosine濃度を測定して用量調節を行う必要がある^{*1}。また、髄液压亢進が持続する場合は予後不良であるため、積極的に圧を低下させる処置が推奨される。少なくとも2週間にわたる導入療法が奏効し、臨床症状の改善と髄液培養の陰性が得られた場合には、Fluconazole（ジフルカン[®]）による地固め療法を最低8週間行い、続いて維持療法を行う。

症状が軽度から中等度の肺クリプトコックス症では、Fluconazoleによる治療とARTの併用が一般的である。

【導入療法】2週間以上かつ髄液培養陰性化まで

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

+

Flucytosine 25 mg/kg 1日4回 内服

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。症状や徵候が改善するまで、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/ μ L 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/ μ L 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陽性者の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カ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カス感染症では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が示唆されている。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/ μ L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)