

第39回関東医真菌懇話会開催にあたって



和洋女子大学大学院 総合生活研究科
金子 健彦

このたび、第39回関東医真菌懇話会の会頭を仰せつかりました金子健彦でございます。何卒よろしくお願い致します。

階前の梧葉すでに秋声と申します。明日やろうやろうと思いつつも、浅学菲才を恥じつつ、卒後既に30余年を経過していることに驚きを禁じ得ないところです。昭和の60年代に、信州大学発地雅夫教授の門を叩き、真菌学研究者の末席を汚すことになりましたが、病理の大学院生として過ごした4年間に、その後の臨床家、研究者としての礎を頂くことができました。平成元年に東京大学皮膚科に転じ、さらにニューヨーク大学、同愛記念病院皮膚科にても仕事をさせていただきましたが、いずれの場面におきましても、形態学者・病理学者としての視点、真菌学研究者としての視点は私自身を支えてくれたと感じます。そして現在は、和洋女子大学に職を得まして、さらに女子教育のあるべき将来を考える日々となりました。

さて、本懇話会は、真菌を学び、研究する者に広く門戸を開放し、常に闊達な意見交換を良しとする会として発展してまいりました。臨床家としての内科学、感染症学、皮膚科学はもとより、病理学、薬理学、細菌学、検査医学などの基礎医学、そして菌学を極めた研究者の皆様が一同に会し、ひとつの会場にて意見交換ができる魅力にあふれております。病理学と臨床医学の両方の経歴を有した私をご提案する今年の懇話会のテーマは、「病理と臨床の接点」であります。多くのご経験を有する先生方からの貴重なご講演、ご発表を頂けることを大変楽しみしております。是非とも、多くの先生方にご参集を賜りたく心からお願いを申し上げます。

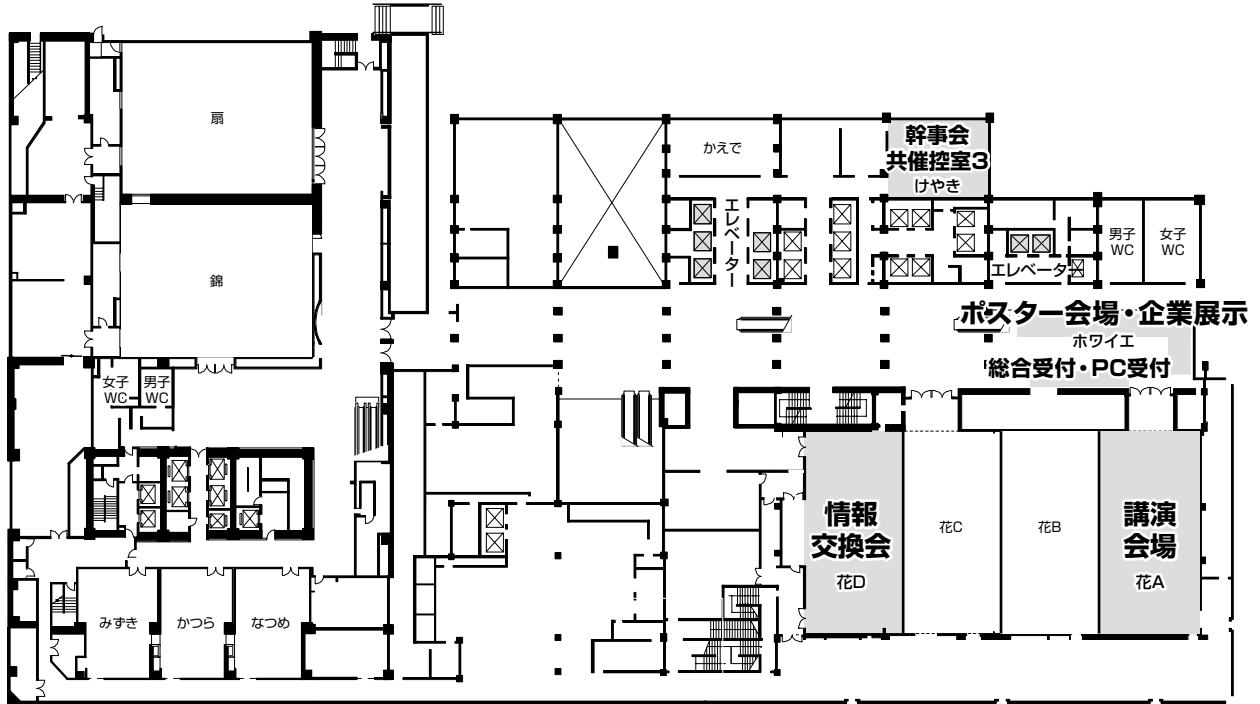
末筆でございますが、本研究会の開催にあたりましては、数多くのご協賛を頂戴いたしまして、無事にご案内をさせて頂ける運びとなりました。この場をお借り致しまして、深く感謝を申し上げます。

会場案内図

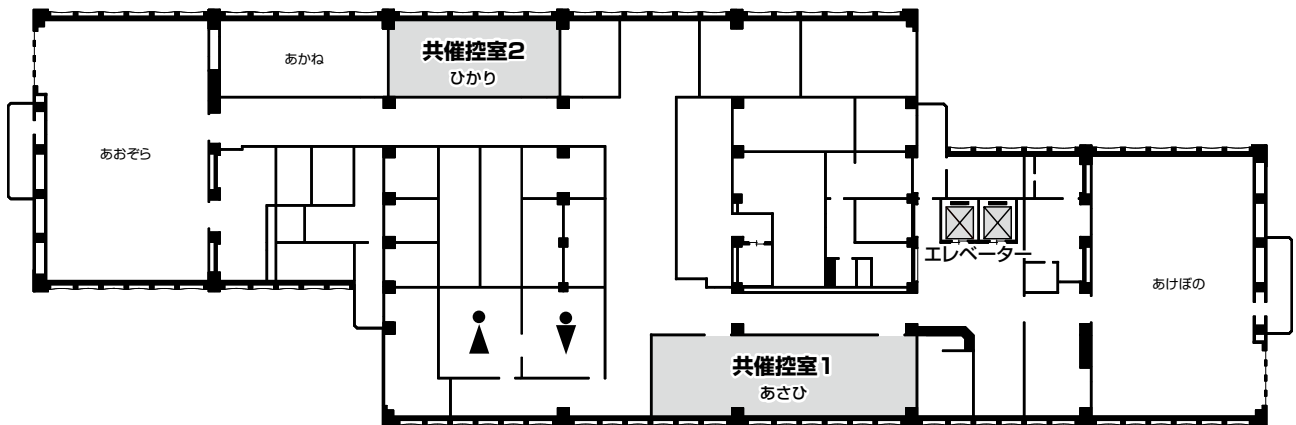
京王プラザホテル(新宿)

4F

(南館) ← → (本館)



47F (本館)



参加者へのお知らせとお願い

1. 参加受付

場 所：京王プラザホテル(新宿) 本館 4F「花A」前 ホワイエ
日 時：2018年6月16日(土) 9:30～17:00

2. 参加登録(現金受付のみ)

医師・一般	2,000円
学生・外国人留学生 ※学生証をご呈示ください	無料
情報交換会	1,000円

- ・ 受付で参加費をお支払いの上、ネームカードをお受け取りください。所属・氏名をご記入の上、会場内では必ずご着用ください。参加証の無い方のご入場はお断りいたします。
- ・ 参加証(兼領収書)の再発行はできませんので大切に保管してください。

3. 情報交換会

会 場：京王プラザホテル(新宿) 本館 4F「花D」
日 時：6月16日(土) 18:00～20:00
参加費：1,000円
優秀演題賞受賞者の発表および表彰を行います。
ポスター発表の先生方は是非ともご参加ください。

4. ランチョンセミナー

整理券の配布はございません。セミナー入場時にお弁当をお受け取りください。

5. 会期中の問い合わせ先

総合受付：京王プラザホテル(新宿) 本館 4F「花A」前 ホワイエ
TEL：090-7136-5222 ※会期中のみ対応可能

6. その他の注意事項

- ・ 会場内での呼び出しはいたしません。
- ・ 会場内では、携帯電話をマナーモードに設定してください。
- ・ 会場内は全て禁煙です。
- ・ 会長の許可の無い掲示・展示・印刷物の配布・録音・写真撮影・ビデオ撮影は固くお断りいたします。
- ・ 本館4FではWi-Fiはご利用いただけませんので、ご了承ください。

7. 単位取得

- ・ 本会への参加により、一般社団法人日本病院薬剤師会感染制御領域に関する講習単位(2.5単位)が認められます。プログラム終了後、総合受付にて講習会受講証を発行いたします。
- ・ 公益社団法人日本皮膚科学会専門医認定単位付与の承認を申請中です。

8. 口演発表

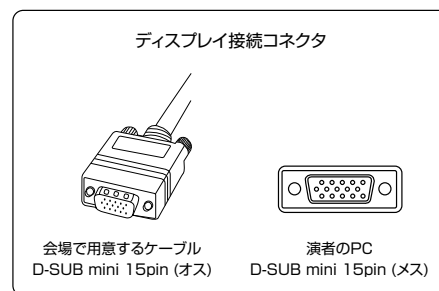
- ・ 講演会場では、発表終了1分前に黄色ランプ、終了・超過時には赤色ランプを点灯してお知らせします。
- ・ 講演会場の演台上には、モニター、キーボード、マウス、レーザーポインターを用意いたします。演台上上がると最初のスライドが表示されますので、その後の操作は各自でおこなってください。
- ・ 円滑な進行のため、時間厳守でお願いします。

<演者の方へ>

- (1) 学会当日に発表データの受付を行います。セッション開始30分前までにPC受付にて、発表データの試写ならびに受付をお済ませください。
受付場所：本館 4F「花A」前 ホワイエ
受付日時：6月16日(土) 9:30～17:00
- (2) 口演発表はすべてPC発表(Windows PowerPoint)のみといたします。
- (3) 発表データは、Windows PowerPoint 2003～2016のバージョンで作成してください。
- (4) スムーズな進行をするために「発表者ツール」の使用はお控えください。
発表原稿が必要な方は、あらかじめプリントアウトした原稿をお持ちください。
- (5) 作成に使用されたPC以外でも必ず動作確認を行っていただき、USBフラッシュメモリーでご持参ください。
- (6) フォントは文字化け、レイアウト崩れを防ぐため下記フォントを推奨いたします。
MSゴシック, MSPゴシック, MS明朝, MSP明朝
Arial, Century, Century Gothic, Times New Roman
- (7) 音声出力には対応できません。
- (8) 発表データは学会終了後、事務局で責任を持って消去いたします。
- (9) Macintoshで作成したものと動画データを含む場合、ご自身のノートPC本体をご持参ください。

PC持込の場合の注意点

- ・ 会場で用意するPCケーブルコネクタの形状は、D-SUB mini 15pin(右図参照)です。この出力端子を持つPCをご用意いただくか、この形状に変換するコネクタを必要とする場合には必ずご持参ください。デジタル出力(HDMI)の出力端子しか無いPCはHDMI→D-SUBの変換アダプターも必要です。電源ケーブルもお忘れなくお持ちください。
- ・ 再起動をすることがありますので、パスワード入力は“不要”に設定してください。
- ・ スクリーンセーバーならびに省電力設定は事前に解除しておいてください。
- ・ 動画データ使用の場合は、Windows Media Playerで再生可能であるものに限定いたします。



(図)

<座長の方へ>

ご担当セッション開始予定時刻の15分前までに、会場内前方の「次座長席」にご着席ください。発表者の持ち時間の厳守をお願いいたします。

9. ポスター発表

<演者の方へ>

(1) 講演時間

発表時間：発表3分・討論2分です。

発表と討論は、座長の指示のもとご自身のポスターの前で行ってください。

セッション開始時刻をご確認のうえ、10分前までにはご自身のパネル前にお越しください。

(2) ポスター貼付・撤去

ポスター受付は設置いたしません。

ポスター貼付用ピンは各ポスターパネルに設置しております。

ポスター貼付・撤去については、所定の時間内に行ってくださいようお願いいたします。

撤去時間を過ぎても掲示してあるポスターは事務局にて処分いたしますのでご了承ください。

<<日程>>

貼付 6月16日(土) 9:30～10:00

閲覧 6月16日(土) 10:00～14:20

発表 6月16日(土) 14:20～15:20

閲覧 6月16日(土) 15:20～16:30

撤去 6月16日(土) 16:30～18:00

(3) ポスター作成要領

演題番号は運営事務局にて用意いたします。

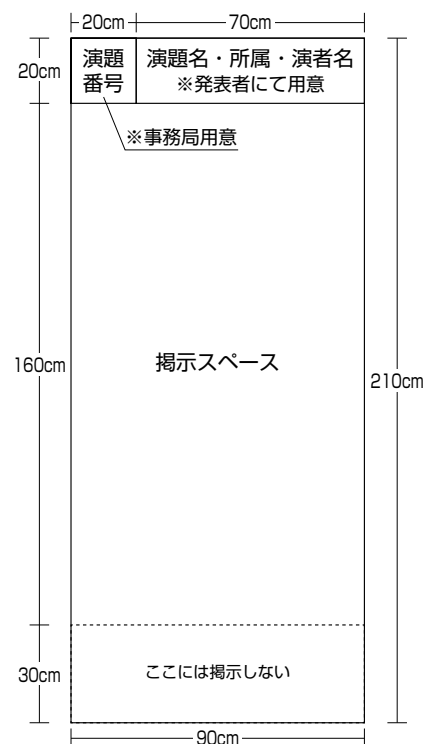
右上図(別添)のパネル規格に従って、演題タイトル、所属名、発表内容のポスターをご用意ください。

<座長の方へ>

セッション開始15分前までに、総合受付(本館4F「花A」前 ホワイエ)にお越しください。審査用紙などをお渡しいたします。

セッション5分前には、発表順が1番目のポスター前に待機してください。

各演者の発表時間は、発表3分、討論2分です。



10. 発表演題に関する利益相反(COI)の開示について

COI自己申告の基準に基づき、発表の際には開示していただくことになります。

学会ホームページ(<http://www.tonsurans.jp/mmut/coi.html>)より専用の書式をダウンロードしていただき開示ください。

11. 幹事会のお知らせ

会 場：京王プラザホテル(新宿) 本館 4F「けやき」

日 時：6月16日(土) 12:40～13:10

日程表

講演会場 4F 花A		ポスター会場 4F ホワイエ	
9:55		9:30	
10:00	開会の辞		ポスター貼付
	シンポジウム1 「いつそれを疑えばよいのか? -アスペルギルス症の治療戦略-」 座長：澁谷 和俊/森 毅彦 演者：鈴木 裕子/中村 茂樹 秋山 暢 共催：MSD株式会社	10:00	ポスター閲覧
11:15			
11:30	ランチョンセミナー 「爪は全身を映す」 座長：金子 健彦 演者：野口 博光/東 禹彦 共催：株式会社ポーラファルマ		
12:30	12:40~13:10 幹事会 (4F けやき)		
13:15	シンポジウム2 「爪は一日にして伸びず -爪白癬の治療戦略-」 座長：小川 秀興 演者：福田 知雄/清 佳浩 共催：科研製薬株式会社	14:20	ポスターディスカッション 一般演題1 (P-01~P-04) 座長：野口 博光 一般演題2 (P-05~P-08) 座長：石橋 健一 一般演題3 (P-09~P-12) 座長：山田 剛
14:15		15:20	ポスター閲覧
15:30	スイーツセミナー 「口腔カンジダ症の治療 -ふと気づく白苔にどう対処しますか?-」 座長：高戸 毅 演者：渡辺 晋一/上川 善昭 共催：富士フィルムファーマ株式会社	16:30	ポスター撤去
16:30		18:00	
16:45	シンポジウム3 「古くて新しいカンジダ症」 座長：伊藤 誠 演者：清祐麻紀子/木村 雅友 共催：大日本住友製薬株式会社		
17:45			
17:50	幹事会報告・閉会の辞		
18:00~ 情報交換会 ※優秀演題賞表彰 (4F 花D)			

第39回関東医真菌懇話会 プログラム

9:55-10:00 開会の辞 金子 健彦 (和洋女子大学大学院 総合生活研究科)

10:00-11:15 シンポジウム1「いつそれを疑えばよいのか? -アスペルギルス症の治療戦略-」

共催: MSD株式会社

座長: 澁谷 和俊 (東邦大学医学部 病院病理学講座)
森 毅彦 (慶應義塾大学医学部 血液内科)

SY1-1「病理剖検からみた真菌疫学 ~アスペルギルスを中心に~」

鈴木 裕子 (福島県立医科大学 輸血・移植免疫学講座)

SY1-2「アスペルギルス症の検査・診断」

中村 茂樹 (国立感染症研究所 真菌部/薬剤耐性研究センター)

SY1-3「発熱性好中球減少症における真菌感染症のマネージメント」

秋山 暢 (帝京大学医学部 内科学講座)

11:15-11:30 休憩

11:30-12:30 ランチョンセミナー「爪は全身を映す」 共催: 株式会社ポーラファルマ

座長: 金子 健彦 (和洋女子大学大学院 総合生活研究科)

LS-1「5%ルリコナゾール外用液による爪白癬の治療」

野口 博光 (のぐち皮ふ科/お茶の水真菌アレルギー研究所)

LS-2「爪変形と全身疾患」

東 禹彦 (東皮フ科医院)

12:30-13:15 休憩 (12:40-13:10 幹事会 4F「けやき」)

13:15-14:15 シンポジウム2「爪は一日にして伸びず -爪白癬の治療戦略-」

共催: 科研製薬株式会社

座長: 小川 秀興 (順天堂大学医学部 皮膚科学講座 名誉教授/学校法人順天堂 理事長)

SY2-1「エフィナコナゾール外用液による爪白癬の治療経験」

福田 知雄 (埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科)

SY2-2「爪白癬治療の歴史的経緯と将来的展望」

清 佳浩 (帝京大学附属溝口病院 皮膚科)

14:20-14:40

ポスターディスカッション (一般演題1)

4F「ホワイエ」

座長：野口 博光 (のぐち皮ふ科)

- P-01 「エフィナコナゾール爪外用液による爪白癬の治療」
野口 博光 (お茶の水真菌アレルギー研究所／のぐち皮ふ科)
- P-02 「介護老人施設における口腔ケアに抗真菌薬を導入した場合の効果とその問題点」
草塩 英治 (富士製薬工業株式会社／鶴見大学歯学部 口腔微生物講座)
- P-03 「スポロトリキン反応により診断し得たスポロトリコーシスの1例」
中村かおり (埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科)
- P-04 「足白癬患者の減少をめざした植物精油による靴内部の除菌方法の開発」
石島 早苗 (帝京大学医真菌研究センター)

14:40-15:00

ポスターディスカッション (一般演題2)

4F「ホワイエ」

座長：石橋 健一 (東京薬科大学薬学部 免疫学教室)

- P-05 「カンジダ細胞壁 β -glucan 抗体複合体刺激好中球における NETs 形成の検討」
桑名 菜摘 (東京薬科大学薬学部 医療衛生薬学科 免疫学教室)
- P-06 「新たに樹立したヒト Dectin-1 モノクローナル抗体の特異性に関する検討」
曾田 将大 (東京薬科大学薬学部 免疫学教室)
- P-07 「食道カンジダ症の臨床病理学的検討」
新原 純子 (東邦大学医療センター大森病院 病理診断科)
- P-08 「マウスモデルを用いた *Candida* 眼内炎における菌種毎の発症頻度の差異に関する解析」
阿部 雅広 (国立感染症研究所 真菌部／
東北大学大学院医学系研究科 感染制御・検査診断学分野)

15:00-15:20

ポスターディスカッション (一般演題3)

4F「ホワイエ」

座長：山田 剛 (帝京大学医真菌研究センター)

- P-09 「物理化学と計算科学による真菌 β グルカンの立体構造解析」
松村 義隆 (東京薬科大学 生命科学部)
- P-10 「*Nannizia gypsea* 感染による猫の皮膚糸状菌症の一例」
狩谷 尚輝 (日本大学生物資源科学部 獣医学科)
- P-11 「角栓中のマイクロバイオーーム解析 - 真菌と細菌の正常ヒト表皮角化細胞での相互作用 -」
張 音実 (明治薬科大学 微生物学研究室)
- P-12 「*Trichosporon asahii* のバイオフィルム形成および形態変換に関する因子の検討」
倉門 早苗 (明治薬科大学 微生物学研究室)

15:30-16:30

スイーツセミナー

「口腔カンジダ症の治療 -ふと気づく白苔にどう対処しますか?-」

共催：富士フィルムファーマ株式会社

座長：高戸 毅 (JR 東京総合病院 院長)

SS-1 「皮膚カンジダ症の発症メカニズム」

渡辺 晋一 (帝京大学医真菌研究センター)

SS-2 「口腔カンジダ症の治療」

上川 善昭 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)

顎顔面機能再建学講座 顎顔面疾患制御学分野)

16:30-16:45

休憩

16:45-17:45

シンポジウム3「古くて新しいカンジダ症」

共催：大日本住友製薬株式会社

座長：伊藤 誠 (刈谷豊田総合病院 病理診断科)

SY3-1 「検査室から見るカンジダ症の現状と課題」

清祐麻紀子 (九州大学病院 検査部)

SY3-2 「内臓カンジダ症の病理像」

木村 雅友 (近畿大学医学部 病理学講座)

17:50-18:00

幹事会報告・閉会の辞

18:00-

情報交換会 ※優秀演題賞表彰式 4F「花D」



MEMO

Lined area for writing the memo content, consisting of multiple horizontal dashed lines.

シンポジウム1

いつそれを疑えばよいのか？ —アスペルギルス症の治療戦略—

座長

澁谷 和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）

森 毅彦（慶應義塾大学医学部 血液内科）

演者

SY1-1 「病理剖検からみた真菌疫学 ～アスペルギルスを中心に～」

鈴木 裕子（福島県立医科大学 輸血・移植免疫学講座）

SY1-2 「アスペルギルス症の検査・診断」

中村 茂樹（国立感染症研究所 真菌部／薬剤耐性研究センター）

SY1-3 「発熱性好中球減少症における真菌感染症のマネージメント」

秋山 暢（帝京大学医学部 内科学講座）

共催：MSD株式会社

病理剖検からみた真菌疫学 ～アスペルギルスを中心に～

鈴木 裕子¹⁾、久米 光²⁾

1) 福島県立医科大学 輸血・移植免疫学講座、2) 北里大学 病理学講座

病理剖検輯報を検索対象として、内臓真菌症 (VM) の疫学的調査を行なっている。ここではアスペルギルス感染 (Asp症) 例について検索し疫学的立場から解析した成績を示したい。

1989年度から2013年度までの日本剖検輯報のうち4ヶ年毎の計7年度を検索対象とし、検索の基準・定義は従来通りである。

今回の全剖検総数は、164940例、真菌症を併発したものが、7189例 (4.4%)、このうち男性が、4634例 (64.5%)、年齢中央値は、67歳。このうち、Asp症は、単独感染6914例のうち、2859例 (41.4%) をしめ、原因真菌症としては最も頻度が高い。重複感染279例のうち、Asp症であるものは、231例 (82.8%) であった。単独Asp感染症例では、男性が、1953例 (68.3%)、年齢中央値67歳であった。感染部位は、呼吸器系が、2267例 (79.3%) と最も多く、敗血症、消化管感染症例が全体に占める割合は4-6%と少ない。実数としては決して多くはないが、中枢神経系感染症例が、82例 (2.9%) 近年漸増傾向である。中枢神経系への移行不良薬剤を漫然と続けることは避けるべきである。

本シンポジウムではAsp症と、抗真菌薬の上市との関わり、臨床的背景など、精査・解析した成績を示し考察したい。

略 歴

鈴木 裕子 (すずき ゆうこ)



学歴

昭和61年3月 秋田県立秋田高等学校普通科 卒業

昭和61年4月 弘前大学医学部医学科 入学

平成4年3月 弘前大学医学部医学科 卒業

医師免許取得

平成4年4月 弘前大学医学研究科 入学

平成8年3月 弘前大学医学研究科 卒業

医学博士

職歴

平成4年6月 弘前大学医学部第一内科学講座(吉田豊教授) 入局

内科研修開始

その後、第一内科医局関連病院として、国立弘前病院、大館市立総合病院、秋田社会保険病院などで研修、勤務。

平成15年1月 鈴木内科胃腸科医院 院長(父 急逝のため)

平成16年11月 北里大学血液内科学講座(東原正明教授) 助手採用

平成20年4月 血液内科学講座 診療講師

平成21年6月 輸血細胞移植学講座(兼任) 診療講師

平成24年7月 福島県立医科大学輸血・移植免疫学講座(大戸斉教授) 講師 現在に至る。

所属学会

日本内科学会 内科認定専門医

日本血液学会 血液学会認定専門医

日本輸血細胞治療学会 輸血細胞治療学会認定医

医真菌学会 疫学委員

International Society for Human and Animal Mycology

そのほか、血栓止血学会、感染症学会、免疫学会などの会員

受賞

平成25年9月 日本医真菌学会学術総会 優秀演題賞

平成26年2月 真菌症フォーラム 優秀賞

平成26年11月 日本医真菌学会学術総会 優秀ポスター賞

平成27年2月 真菌症フォーラム 奨励賞

平成27年10月 日本医真菌学会学術総会 優秀演題賞

真菌に関する論文

1) Suzuki Y, Kume H. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. Med Mycol. 51; 522-526: 2013.

2) Suzuki Y, Ohto H, Togano T, Kume H. Epidemiology of Visceral Mycoses in Autopsy Cases in 2011. Med Mycol J 56; J99-J103: 2015.

- 3) Suzuki Y, Kenjo A, Yamamoto N, Ohto H, Kume H. Infectious diseases in solid organ transplant recipients: Analysis of autopsied cases in Japan. J Infect Chemother. 23; 531-537: 2017.
- 4) Suzuki Y, Kume H, Togano T, Ohto H. Epidemiology of Zygomycosis: Analysis of National Data from Pathological Autopsy Cases in Japan. Med Mycol J. 58(3): E89-E95: 2017.

趣味

各国料理を作ること、食べること。最近は、アゼルバイジャン料理にハマってます。

旅行。

読書(ミステリー)。

MEMO

Handwriting practice area consisting of 25 horizontal dotted lines.

アスペルギルス症の検査・診断

中村 茂樹、中山 靖子、壇辻百合香、犬飼 達也
名木 稔、梅山 隆、山越 智、宮崎 義継

国立感染症研究所 真菌部／薬剤耐性研究センター

易感染宿主の増加に伴い、本邦における深在性真菌症の罹患率は着実に上昇している。深在性真菌感染症は予後不良な疾患群であり、特に侵襲性アスペルギルス症の致死率は30～95%と極めて高い。正確かつ迅速な診断に基づく適切な抗真菌薬の投与が生命予後の改善に重要であることはいままでのない。しかし侵襲性アスペルギルス症の血液培養陽性率は極めて低く、高精度の血清診断法も未だ確立していない。そのため、広域抗菌薬不応の発熱性好中球減少症で侵襲性アスペルギルス症が疑われた場合、画像診断および血清学的検査、遺伝子検査などを組み合わせ総合的に判断することが必要となる。IDSA (2016) およびESCMID/ECMM/ERS (2018) の診療ガイドラインでは、血液悪性腫瘍や好中球減少状態においてBALFのGM検査が共通して強く推奨されている。最近登場したアスペルギルス特異的Lateral flow deviceは、菌糸伸長の際に菌体外へ分泌されるマンノプロテインのモノクローナル抗体を用いた迅速診断キットであり、POCT型検査法として期待される(図1)。また、MALDI TOF/MSのデータベース拡充や自動多項目同時遺伝子検出システムを用いることで、菌種同定の時間短縮や環境真菌のコンタミ防止、マンパワーの削減などが可能と考えられる。さらに研究段階ではあるが、胸部CTに血管造影やPETを併用し、よりアスペルギルス特異的な胸部画像診断法の確立を目指す試みも認められている。一方、アゾール耐性*Aspergillus fumigatus*や隠蔽種による感染症の報告が増加しており、治療不応性であった場合の菌種同定および薬剤感受性評価も忘れてはならない。

本講演では、アスペルギルス感染症診断の課題と注目される新しい診断法について、文献的考察を交えて概説するとともに、当施設で行っている真菌同定検査への取り組みについても簡単な事例を交えて御紹介したい。

図1. アスペルギルス特異的lateral flow device (LFD)の検査精度



	LFD	培養
感度	80%	50%
特異度	81%	85%
陽性的中率	44%	40%
陰性的中率	96%	90%
診断オッズ比	17.6	5.9

(検体は気管支肺胞洗浄液)

(Eigl S, et al. Crit Care. 2015.より改変引用)

略 歴

中村 茂樹 (なかむら しげき)

現職

国立感染症研究所 真菌部／薬剤耐性研究センター
主任研究官

学歴及び職歴

2000年(平成12年) 長崎大学医学部 卒業、長崎大学病院 第二内科 入局
2001年 佐世保市立総合病院 内科研修医
2002年 虎の門病院 呼吸器内科 専攻医
2005年 国立病院機構嬉野医療センター 呼吸器内科
2007年 平成会女の都病院 内科
2009年 ペンシルバニア大学微生物学教室(Jeffrey Weiser lab) 客員研究員
2011年 長崎大学病院 第二内科 助教
2015年 国立感染症研究所 真菌部 主任研究官(現職)
2017年 薬剤耐性研究センター 主任研究官 併任

資格

日本内科学会 認定医・総合内科専門医・指導医、日本感染症学会 専門医・指導医、日本呼吸器学会 専門医、
日本結核病学会 結核・抗酸菌症認定医、日本化学療法学会 抗菌化学療法指導医、
インфекションコントロールドクター

学位

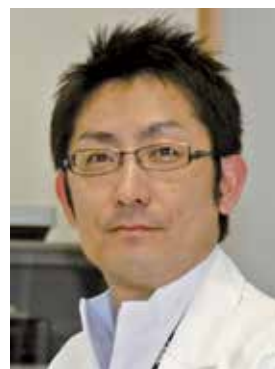
医学博士(2009年)

学会等活動

日本感染症学会評議員、日本化学療法学会評議員

受賞歴

平成21年度 日本化学療法学会西日本支部奨励賞(基礎部門)
平成23年度 日本感染症学会西日本地方会 感染症優秀論文賞
平成24年度 日本呼吸器学会九州支部学術奨励賞
平成24年度 日本感染症学会北里柴三郎記念学術奨励賞
平成25年度 第19回マクロライド新作用研究会学術奨励賞
平成27年度 第17回日本感染症医薬品協会 奨励賞
平成27年度 日本感染症学会東日本地方会 最優秀賞



SY1-3

発熱性好中球減少症における真菌感染症のマネージメント

秋山 暢

帝京大学医学部 内科学講座

発熱性好中球減少症 (FN) は、血液疾患や化学療法を受けている固形腫瘍患者にとって、緊急に対応することが求められる潜在的致死的病態である。FNにおける深在性真菌感染症 (IFI) の頻度はわずか数%であるが、予後不良であり、そのマネージメントは極めて重要である。FNにおけるIFIの診断は、血清診断、画像診断が有用である。血清診断はその免疫学的特性を考慮して結果を解釈することが重要である。画像診断、特に、肺真菌症におけるCTでは、侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) の特徴的所見としてhaloサインが知られているが、発症後1週間程度で認められなくなるため、CTを撮るタイミングが重要である。治療開始後1週目は病変が増大するが、必ずしも治療無効を意味しない。高分解能CTアンギオ法は、感度、特異度ともに高く、有望な診断法である。Prophylaxisは同種ならびに自家造血幹細胞移植においては総死亡率を、急性白血病においてはIFI発症を有意に低下させることがメタ分析により示された。Empiric療法におけるネットワークメタ分析では、総死亡率、治療反応性の点でechinocandin系薬が最も有効であることが示された。Empiric療法とpre-emptive療法との比較では、PREVERT研究により総死亡率に差はないが、IFIの発症率は後者で有意に高いことが示されていたが、メタ分析によっても同様の結果が示された。Pre-emptive療法では、頻回の血清診断やCT検査への容易なアクセスが必要である。このような要請に対応できる施設において、症例を選んで実施すべきである。IPAに対するtarget療法では、L-AmB, VRCZが第一選択薬として推奨されるが、初期治療が奏功しない場合、中枢神経系浸潤などの重症例では、抗真菌薬併用療法を考慮すべきである。

略 歴

秋山 暢 (あきやま のぶ)



学歴

- 1988年3月 金沢大学医学部医学科 卒業
1995年3月 東京大学大学院医学系研究科 修了、博士(医学) 取得

職歴

- 1988年6月 東京大学医学部附属病院 研修医(物療内科、第三内科)
1989年6月 同愛記念病院 内科研修医
1990年6月 自治医科大学病院 血液科 シニアレジデント(臨床助手)
1991年6月 国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部
がん研究振興財団リサーチレジデント 1994年3月まで
1995年4月 東京大学医学部第三内科(日本学術振興会特別研究員)
1996年4月 北里大学医学部 内科学Ⅳ(血液内科) 助手
1999年10月 北里大学医学部 内科学Ⅳ(血液内科) 診療講師
2002年10月 東京都立墨東病院 内科医長
2008年4月 帝京大学医学部 内科学 講師
2009年4月 帝京大学医学部 内科学 准教授
帝京大学医学部附属病院 臨床研修センター 副センター長
2013年7月 帝京大学医学部医学教育センター 副センター長
2014年4月 帝京大学板橋キャンパスシミュレーション教育研究委員会 委員長
帝京大学板橋キャンパスシミュレーション教育研究センター センター長
2016年6月 帝京大学医学部 内科学 病院教授
現在に至る。

専門医・指導医

- 日本内科学会 認定内科医(1996年9月20日取得)
認定総合内科専門医(2002年12月13日取得)
指導医(2001年9月1日取得)
日本血液学会 血液専門医(2001年4月1日取得)
血液指導医(2004年4月1日取得)
代議員(2007年10月11日就任)

シンポジウム2

爪は一日にして伸びず —爪白癬の治療戦略—

座長

小川 秀興

(順天堂大学医学部 皮膚科学講座 名誉教授／学校法人順天堂 理事長)

演者

SY2-1 「エフィナコナゾール外用液による爪白癬の治療経験」

福田 知雄 (埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科)

SY2-2 「爪白癬治療の歴史的経緯と将来的展望」

清 佳浩 (帝京大学附属溝口病院 皮膚科)

共催：科研製薬株式会社

SY2-1

エフィナコナゾール外用液による爪白癬の治療経験

福田 知雄

埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科

爪白癬は日本人の約1割が罹患していると推定されている、身近な真菌感染症である。治療は長らく内服薬が原則とされ、外用薬に保険適応はなかったが、2014年に本邦初の爪白癬外用抗真菌薬であるエフィナコナゾールが発売され、2016年にもう1剤、爪白癬用のルリコナゾール外用薬が発売された。エフィナコナゾールはケラチンへの親和性が低く、肥厚した爪甲の表面に留まらず深く浸透していくことで優れた効果が期待できる薬剤で、一方、爪白癬用ルリコナゾールは白癬に対し極めて高い抗菌活性を持っていたルリコナゾールを爪用に5倍の濃度にした薬剤である。爪白癬治療の選択肢に外用薬ができた意義は大きい。高齢、他の薬剤を多数内服している、あるいは内臓障害などで抗真菌薬の内服ができない、あるいは希望しない人は多く、その割合は内服薬治療を受ける患者数を上回る。

エフィナコナゾールが発売され4年、その使い勝手も大分わかってきたように思われる。爪白癬治療のポイントは内服、外用に関わりなくまず診断を正しくつけること。そのためにはKOH直接鏡検、真菌培養を欠かさない。診断が正確につき、外用薬で治療を始めた場合は治癒するまで根気よく治療を継続することが大切である。

本講演ではエフィナコナゾールで治療された症例を中心に話しをするつもりである。

エフィナコナゾールによる実際の治療例



略 歴

福田 知雄 (ふくだ ともお)

学歴

1987年 慶應義塾大学医学部 卒業

職歴

1987年 慶應義塾大学医学部皮膚科 入局

1989年 国立東京第二病院皮膚科 出向

1991年 慶應義塾大学医学部皮膚科 助手

1992年 国家公務員等共済連合会立川病院皮膚科 出向

1993年 慶應義塾大学医学部皮膚科 助手

1994年 杏林大学医学部皮膚科 助手

2004年 杏林大学医学部皮膚科 講師

2015年 東京医療センター皮膚科 医長

2016年 埼玉医科大学総合医療センター皮膚科 教授

所属学会・専門医等

日本皮膚科学会 (日本皮膚科学会認定専門医、東京支部代議員)

日本臨床皮膚科医会

日本医真菌学会 (評議員2000 - 2014、2016～)

日本皮膚外科学会、日本臨床皮膚外科学会、日本皮膚悪性腫瘍学会など



爪白癬治療の歴史的経緯と将来的展望

清 佳浩

帝京大学附属溝口病院 皮膚科

治療戦略を立てる上で一番重要なことが爪白癬の確定診断をすることである。つまり、白癬以外の爪カンジダ症、非白癬菌性爪真菌症という菌種の違いまで踏み込んだ診断の必要がある。それとは異なり掌蹠膿疱症の爪病変、乾癬の爪病変、扁平苔癬、イエローネイル、爪甲鉤湾症、肥厚爪甲、爪甲剥離、異栄養症、外傷など真菌症とは全く異なる疾患との鑑別診断が重要になる。鑑別には直接鏡検が有用だが、皮膚科の研修時期に直接鏡検を十分に教育できているかが問題になってきた。確定診断の後、治療法の選択に話は進んでいく。治療法については、使用可能な薬により異なってくる。グリセオフルビンに始まる抗真菌薬の開発によって爪白癬の完治という目標が見えてきた。本日は治療法の選択という観点から将来的展望について述べてみたい。選択基準は医師側と患者側で異なってくる。医師側はやはり治癒率の高い治療法を選択するが、患者側は、外用療法を選択することが多い。この理由は内服療法は肝臓に悪いとか、たくさん薬を飲んでいるので飲みたくないというのが理由のほとんどである。ここ数年で、完治が期待できる外用薬が2種類上市され、さらに内服抗真菌薬も新たに発売されたことで、患者にとってより良い治療法が選択できるようになった。本日はことに治療法の選択について述べる。

爪白癬



掌蹠膿疱症の爪



略 歴

清 佳浩 (せい よしひろ)



学歴

昭和51年3月(1976) 日本大学医学部卒

職歴

昭和52年4月(1977) 昭和大学藤が丘病院皮膚科 入局

昭和60年4月(1985) 金沢医科大学皮膚科学教室 専任講師

平成2年1月(1990) 昭和大学藤が丘病院皮膚科 専任講師

平成7年6月(1995) 昭和大学藤が丘病院皮膚科 助教授

平成18年2月(2006) 帝京大学医学部附属溝口病院皮膚科 科長、助教授

平成20年4月(2008) 同 教授

平成29年4月(2017) 同 常勤客員教授、皮膚科 科長

平成30年4月(2018) 同 客員教授

資格

皮膚科学会認定専門医 昭和57年12月から

日本医真菌学会認定専門医 平成14年9月から

所属学会

日本皮膚科学会 昭和52年から

日本医真菌学会 昭和52年から

平成7年から評議員

平成21年5月から 疫学調査委員長、理事

平成30年9月まで

日本美容皮膚科学会 平成23年から29年まで評議員

受賞歴

日本医真菌学会 学会賞 平成29年9月受賞 金沢にて

シンポジウム3

古くて新しいカンジダ症

座長

伊藤 誠（刈谷豊田総合病院 病理診断科）

演者

SY3-1 「検査室から見るカンジダ症の現状と課題」

清祐麻紀子（九州大学病院 検査部）

SY3-2 「内臓カンジダ症の病理像」

木村 雅友（近畿大学医学部 病理学講座）

共催：大日本住友製薬株式会社

検査室から見るカンジダ症の現状と課題

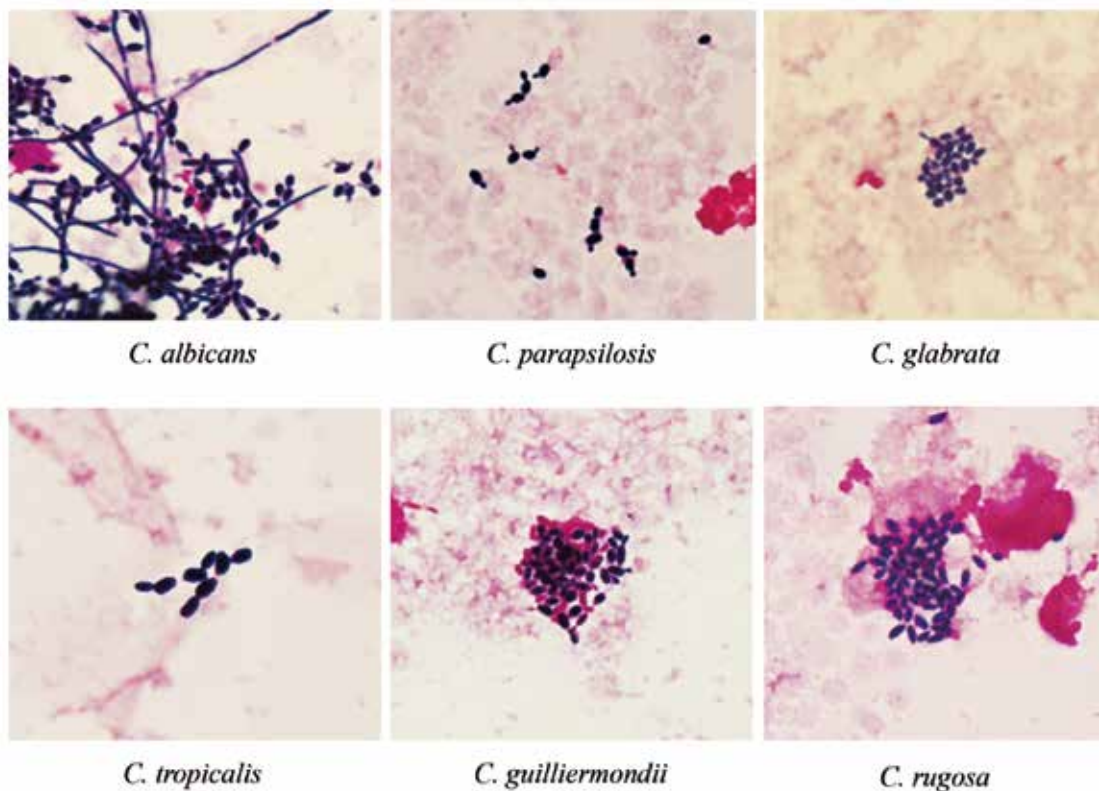
清祐麻紀子

九州大学病院 検査部

近年、血液培養複数セット採取数の増加に伴い、診断されるカンジダ血症も増加している。従来より血液培養から検出される *Candida* spp. は *C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. glabrata* や *C. tropicalis* が主な菌種であり、仮性菌糸の有無やクロモアガーカンジダ培地を用いて同定が行われてきた。近年では患者背景の変化等により *C. guilliermondii*、*C. rugosa* や *C. lusitaniae* などの検出も増加している。さらに、菌種同定に質量分析装置が用いられることで迅速で正確な同定が可能となり、*Candida* spp. に対する検査のあり方にも変化がみられるようになった。

また、近年の菌種の多様化により、形態観察だけでは菌種同定が困難なカンジダ血症が増加し、鑑別が難しいと感じる症例に遭遇することがある。今回、経年的な *Candida* spp. の分離傾向や感受性傾向を把握しながら、当院で経験したまれな深在性真菌症の症例を紹介し、カンジダ症にまつわる検査の現状と課題について考えてみたい。

血液培養から検出された *Candida* spp. (グラム染色、×1000)



略 歴

清祐 麻紀子(きよすけ まきこ)

現職

九州大学病院 検査部 副臨床検査技師長

略歴

1996年3月 九州大学医療技術短期大学 衛生技術学科 卒業

1996年4月 国立病院九州がんセンター 臨床検査科 勤務

1998年4月 国立病院九州医療センター 臨床検査科 勤務

2008年4月 九州大学病院 検査部 勤務、グローバル感染症センター 兼任

2016年3月 佐賀大学大学院医学系研究科博士課程 卒業

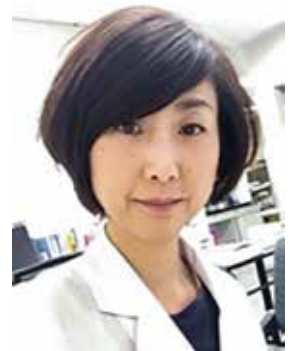
現在に至る

資格

臨床検査技師、二級臨床検査士 微生物学、認定臨床微生物検査技師、感染制御認定微生物検査技師、保健衛生学士、医学博士、日本医用マスペクトル学会医用質量分析認定士

所属学会

日本臨床衛生検査技師会、日本臨床微生物学会(幹事)、日本環境感染学会、日本臨床検査医学会、日本感染症学会、臨床微生物迅速診断研究会、日本医用マスペクトル学会、日本自動化学会、日本外科感染症学会、日本医真菌学会



内臓カンジダ症の病理像

木村 雅友

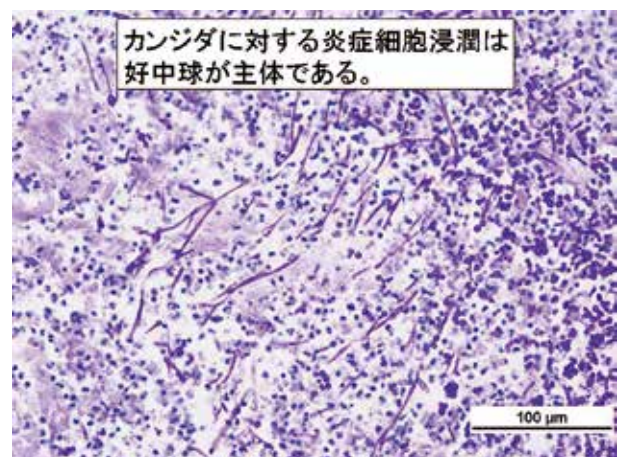
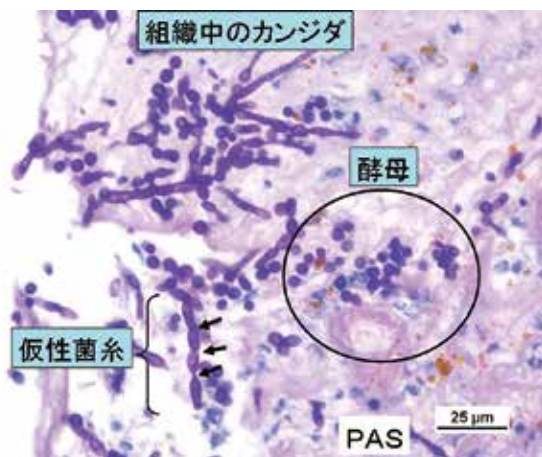
近畿大学医学部 病理学講座

カンジダはアスペルギルスとともに深在性真菌症の2大原因真菌である。カンジダはヒトの皮膚および粘膜の常在菌であり、宿主の免疫力低下に伴って腸管バリアの破壊によりその粘膜からあるいは血管内留置カテーテル挿入部から血液中に侵入し、その後血行性に全身臓器へ播種していく。播種性カンジダ症の病理組織像は病理解剖標本の観察から得られるものがほとんどであるが、実際に内臓で起こっているカンジダの増殖とそれに対する宿主の組織反応を目の当たりにすることができる。今回は内臓カンジダ症の病理組織像にスポットをあてカンジダ感染を考察したい。

【感染組織におけるカンジダの形態】カンジダは酵母状真菌であり、細胞の基本形態は円形から卵円形の単細胞である。これらが次々に出芽して増殖することから、複数の酵母細胞が連結していることが多い。連結部はくびれとして観察できる。酵母細胞が細長く伸長することがあり、伸長した細胞が連結されていると一見菌糸に見えることからこれを仮性菌糸や偽菌糸と呼ぶ。しかし菌糸と異なり、連結部はあくまでくびれており、連結部付近から新たに出芽することも多い。*Candida albicans*や*Candida tropicalis*では時に真の菌糸で増殖することがあり、その場合菌糸の細胞間に隔壁が認められ、その部にくびれはない。

【感染組織での組織反応】カンジダに対する組織反応は好中球浸潤による化膿性炎症が主体で膿瘍を形成する場合もある。時間が経過するに従って炎症細胞は好中球からマクロファージに移行していく。また時間経過とは関係なく組織壊死を伴うことが多い。マクロファージや異物型多核巨細胞からなる肉芽腫と膠原線維で大型壊死が囲まれた特異な像は、抗真菌治療後の肝臓や脾臓で認められることがある。末梢血白血球数がゼロに近いような症例では、感染局所に炎症細胞がほとんど誘導されず無反応性である。

【結論】感染組織におけるカンジダ細胞の形態を認識し組織反応を的確に把握することは、内臓カンジダ症の診断と病態理解に必要不可欠である。



略 歴

木村 雅友 (きむら まさとも)

現職

近畿大学医学部 病理学講座 准教授

学歴および職歴

1985年 近畿大学医学部 医学科 卒業
1989年 近畿大学大学院 医学研究科 病理学系専攻 修了。
学位(医学博士) 取得。
1989年～90年 国立大阪南病院 臨床検査科 レジデント
1991年～92年 米国Temple大学 postdoctoral fellow
1992年～97年 近畿大学医学部第2病理学講座 助手
1997年～2001年 国立南和歌山病院 研究検査科長
2001年 近畿大学医学部第2病理学講座 講師
2005年 近畿大学医学部病理学講座 助教授
2007年 同 准教授

学会等活動

日本医真菌学会(代議員・用語委員会副委員長)、国際人獣真菌学会(ISHAM)、
日本病理学会(学術評議員、病理専門医)、国際病理アカデミー、日本臨床検査医学会(臨床検査専門医)、
日本臨床細胞学会(細胞診専門医)



MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

ランチオンセミナー

爪は全身を映す

座長

金子 健彦（和洋女子大学大学院 総合生活研究科）

演者

LS-1 「5%ルリコナゾール外用液による爪白癬の治療」

野口 博光（のぐち皮膚科／お茶の水真菌アレルギー研究所）

LS-2 「爪変形と全身疾患」

東 禹彦（東皮膚科医院）

共催：株式会社ポーラファルマ

LS-1

5%ルリコナゾール外用液による爪白癬の治療

野口 博光¹⁾²⁾、比留間政太郎²⁾、松本 忠彦²⁾

1) のぐち皮膚科、2) お茶の水真菌アレルギー研究所

5%ルリコナゾール外用液はわが国で創薬され、2016年に爪白癬への適応が承認された抗真菌剤である。白癬菌に対するMIC90はエフィナコナゾールの1/10未満で強力な抗菌活性を有し、爪白癬の適応を持たない外用抗真菌薬に比較して爪床への透過性が優れており、爪中に貯留して高い抗真菌活性を保持する。第3相試験では、第1趾爪を対象として、感染面積が平均36.2%の中等症・軽症例への使用が検討された。感染面積50%以上の重症例での検討はなされていない。そこで、重症例の爪白癬20例(平均67.8±12.4歳；男6例、女14例；平均投与期間31.4±13.6週)を治療した。感染面積は71.3±13.7%から47.9±21.9%に減少し、有意な改善を認めた(P<0.01)。感染面積の改善率が70%以上を著効、40-70%を有効、40%未満をやや有効と評価すると、有効以上の有効率は40.0%であった(図1)。重症の第1趾爪の爪白癬は抗真菌剤の内服が奏功する。外用剤治療副作用と薬物相互作用の可能性が低く、高齢患者および合併症と基礎疾患をもつ患者に有用である。我々が経験した5%ルリコナゾール爪外用液の治療例を供覧する。



(a)

(b)

(c)

図1. *T. rubrum*による右第1趾爪白癬の治療経過：(a) 初診時 (b) 5%ルリコナゾール外用液の投与12週後 (c) 24週後(有効)。

略 歴

野口 博光 (のぐち ひろみつ)

現職

のぐち皮ふ科(熊本県)

学歴および職歴

1990年3月 防衛医大 卒業
1990年6月 防衛医大病院 研修医
1992年8月 第8師団後方支援連隊衛生隊
1994年6月 防衛医大・皮膚科
1996年8月 自衛隊熊本病院
2002年3月 熊本大学大学院 修了
2002年4月 陸上自衛隊戦傷病救急医学教室 教官
2004年4月 のぐち皮ふ科 院長
2013年4月 お茶の水真菌アレルギー研究所 研究員

所属学会および資格

日本医真菌学会代議員
日本皮膚科学会認定専門医
日本医真菌学会認定専門医



爪変形と全身疾患

東 禹彦

東皮フ科医院

全身疾患に伴う爪の変化は左右対側性に全ての指・趾爪に同じ変化を生じるのを特徴とする。匙状爪は低色素性貧血に伴って生じるとされているが、通常指爪の一部にしか生じないので、全身疾患に伴う変化とは考えられない。外力による変化である。爪甲層状剥離も指爪に生じるが、趾爪には生じないので外的な要因によるものと考えられる。バチ状指は全指趾爪に現れる。近年では原発性肺癌、アスベスト肺や中皮腫による例が見られる。爪の蒼白化は低色素性貧血や透析患者、セレン欠乏時に認められる。爪甲が肥厚し、伸びが遅くなる黄色爪は黄色爪症候群やブシラミンの影響で認められる。Beau 線条や爪甲の脱落は全身の発疹症で後爪郭部に皮疹を伴った後に現れる。最近ではCox A6感染後によく出現する。全指趾爪の周囲に現れる爪囲紅斑は皮膚筋炎の初発症状であるが、目立たないので気付かれないことも多い。皮膚筋炎が治癒すると消失する。爪甲の黒色調の着色は薬剤によることがあり、抗腫瘍薬やミノサイクリンが原因となる。近年では分子標的薬による爪郭炎も多い。

爪白癬と全身性疾患との関連性は少ない。爪白癬は体部白癬の感染源となっていること、爪白癬に伴う爪変形が歩行障害の原因となることや細菌感染の誘因となることなどである。



バチ状指。中皮腫を認めた。



Cox A6による手足口病後に生じたBeau 線条

略 歴

東 禹彦 (ひがし のぶひこ)



学歴及び職歴

- 1962年3月 大阪市立大学医学部 卒業
- 1963年4月 大阪市立大学医学部皮膚科学教室 入局
- 1963年6月 大阪市立大学医学部皮膚科 助手
- 1972年1月 関西医科大学皮膚科 助教授
- 1979年9月 市立堺病院皮膚科 部長
- 1996年10月 市立堺病院 副院長兼皮膚科部長
- 2002年3月 市立堺病院 退職
- 2002年4月 東皮フ科医院 院長

- 1971年3月 医学博士
- 1978年1月 皮膚科専門医
- 2006年5月 日本アレルギー学会功労会員
- 2007年4月 日本皮膚科学会名誉会員
- 2012年11月 日本医真菌学会名誉会員

所属学会

- 日本皮膚科学会
- 日本アレルギー学会
- 日本医真菌学会
- 日本小児皮膚科学会
- 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会

著書

- 爪－基礎から臨床まで、金原出版、2004
- アトラス皮膚および粘膜のカンジダ症、金原出版、2011
- 爪－基礎から臨床まで、改訂2版、金原出版、2016

専門分野

爪疾患、真菌症、接触皮膚炎、蕁疹

スイーツセミナー

口腔カンジダ症の治療

—ふと気づく白苔にどう対処しますか？—

座長

高戸 毅 (JR 東京総合病院 院長)

演者

SS-1 「皮膚カンジダ症の発症メカニズム」

渡辺 晋一 (帝京大学医真菌研究センター)

SS-2 「口腔カンジダ症の治療」

上川 善昭 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
顎顔面機能再建学講座 顎顔面疾患制御学分野)

共催：富士フィルムファーマ株式会社

皮膚カンジダ症の発症メカニズム

渡辺 晋一

帝京大学医真菌研究センター

1. はじめに

生体は各種病原微生物に対し防御機構を有しているが、その防御機構の代表的なものが免疫である。当然皮膚真菌症に対しても細胞性・液性免疫が働いていると考えられているが、白癬患者でトリコフィチン反応が陽性になるのはケルズス禿瘡などのいわゆる深在性白癬であって通常の浅在性白癬ではない。さらに浅在性皮膚真菌症では血中の真菌に対する抗体価の上昇はみられない。また病因として *malassezia* の関与が指摘されている脂漏性皮膚炎患者と癩風患者、健常人の間で *malassezia* に対する、液性・細胞性免疫に差がないという論文が多い。

2. 皮膚真菌症発症に獲得免疫は関与するのか？

皮膚真菌症の中で健常人と免疫能で明らかな差が認められているのは、慢性皮膚粘膜カンジダ症で、また爪カンジダ症や口腔内カンジダ症などの一部のカンジダ症では細胞性免疫が防御機構の一翼を担っていると考えられている。そして最近では、慢性皮膚粘膜カンジダ症の発症にはIL17が関与していることが明らかにされている。しかし、それ以外の浅在性皮膚真菌症では特異的免疫が働いているとの証拠はない。

何故ならば白癬、皮膚カンジダ症、癩風といった表在性皮膚真菌症では病原真菌は角層に存在し、通常の状態では抗原提示細胞に貪食されないため、リンパ球などに抗原を提示することはできない。そのため細胞性免疫や液性免疫を惹起できないと考えられている。そこでこれらの皮膚真菌症に対する防御機構は非免疫学的防御機構と病変部に遊走してくる好中球などによる非特異的免疫防御機構(自然免疫)が主なものである。

3. カンジダ症の発症要因

カンジダ症は生体防御能に特に異常が認められない宿主に生ずる場合と易感染宿主に発症する場合がある。内臓カンジダ症は後者に属し、種々のcompromized hostに続発性感染症として発症することが多い。特に侵襲性または播種性の深在性カンジダ症は最も代表的な日和見感染症であるが、最大の発症要因は好中球減少症である。そのほか非特異的免疫能を低下させる種々の基礎疾患や薬剤も発症要因となり、深在性の食道カンジダ症や口腔カンジダ症は細胞性免疫不全を背景に発症することが多い。そのため細胞性免疫が低下する代表的な疾患であるAIDS患者では、粘膜のカンジダ症が最も頻度が高い真菌感染症である。

しかし皮膚カンジダ症の多くは患部を不潔にしたり、ステロイドの誤用といった局所の要因によって粘膜や皮膚に常在しているカンジダが増殖し、発症することが多く、必ずしも好中球減少症患者や細胞性免疫不全患者に多いわけではない。実際皮膚カンジダ症が認められるのは、長期間おむつの交換ができない寝たきり老人や乳幼児で、このような患者もおむつ装着部位を清潔にし、乾燥さえすればカンジダ症は自然に治ってしまう。

4. 皮膚カンジダ症の病理像

皮膚カンジダ症の病理標本をみると、初期病変である膿疱の場合は、伝染性膿痂疹のような角層下膿疱が認められ、海綿状変性を伴う。病変が進行すると、膿疱性乾癬で見られるようなKogojの海綿状膿疱の病理像を呈するようになる。このように皮膚カンジダ症では著名な好中球浸潤がみられ、好中球が皮膚カンジダ症でも最も重要なエフェクター細胞として、生体防御の一翼を担っていると考えられている。

しかしPAS染色で染めてみると、カンジダは角層内にしか認められず、免疫反応を惹起できないはずである。それにもかかわらず好中球は病変部表皮に集まってくる。しかも好中球はカンジダが存在する角層下に著名な細胞浸潤が見られる。

5. カンジダは何故好中球の遊走を引き起こすのか？

我々は皮膚カンジダ症と病理学的にはほとんど区別できない乾癬において発現されるIL-8に注目した。つまり、乾癬病変部のケラチノサイトが産生するIL-8は強力な好中球走化因子であり、皮膚カンジダ症の病巣を形成する上でもIL-8は重要な役割を果たしているのではないかと考え、ケラチノサイトと*Candida albicans*を混合培養した。

その結果、培養上清中にELISA法でIL-8を検出できた。しかも接種菌量が多いほど、IL-8の産生が高いことが示された。さらにケラチノサイトのIL-8産生は蛋白レベルだけでなく、mRNAレベルでも確認された。しかし単球の走化因子であるmonocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) やIL-1 β 、IL-6、TNF- α はカンジダとケラチノサイトの混合培養上清中には検出できなかった¹⁾。

このことからカンジダはケラチノサイトのIL-8産生を特異的に誘導し、産生されたIL-8が好中球を病変部に遊走させ、膿疱性乾癬と同様の病理組織像を形成すると考えられた。

6. カンジダによるケラチノサイトのIL-8産生のメカニズム

これまでの免疫学はリンパ球を中心とした獲得免疫の解析に重点が置かれていた。一方自然免疫は遺伝子再構成を行わず、直接ゲノムにコードされた分子が病原体を認識する。表皮ケラチノサイトは様々な外来病原体に対し、主にToll-like receptor 2 (TLR2)を介して抗菌物質を産生し生体防御に重要な役割を演じている。しかし*C. albicans*に関してはTLRの抗体ではカンジダによるケラチノサイトのIL-8産生をブロックできなかった²⁾ので、TLR2を介してではなく他の経路が存在すると思われた²⁾。

一方 β グルカン³⁾はカンジダなどをはじめとする真菌の細胞壁を構成する糖鎖の一つであり、Dectin-1はその受容体であることが知られている。Dectin-1はマクロファージや樹状細胞、好中球などの自然免疫を担う細胞に発現しているが、最近表皮ケラチノサイトにもDectin1が発現していることがわかった³⁾。そのため、カンジダはDectin-1を介しIL-8の産生を誘導するものと考えられる。そして皮膚カンジダ症ばかりでなく粘膜カンジダ症も同様の機序でカンジダ症の病像を形成すると考えられた。

7. 皮膚真菌症の治療

上記のように浅在性皮膚真菌症は真菌が生きているケラチノサイトに接触することにより、Dectinなどを介してシグナルが伝達され、サイトカイン、ケモカインが産生され、炎症反応を生ずる。したがって皮膚カンジダ症に限らず、カンジダ症の治療の第一選択薬は抗真菌薬である。しかし真菌による表皮ケラチノサイトや粘膜からのサイトカイン、ケモカインの産生を抑制して

も、皮膚・粘膜病変の改善が見込まれる。実際ステロイドの投与により炎症が収まり、見かけ上は治ったように見えることがある。しかしこの場合、原因となる真菌が消失することはないため、最終的に皮膚真菌症が治癒することはない。そのためカンジダ症治療の第一選択は抗真菌薬である。そして全身投与の抗真菌薬だと、全身の副作用をきたす可能性があるため、皮膚・粘膜のカンジダ症は、病変部局所の外用療法が治療の基本になる。

文献

- 1) Kano R, et al: *Candida albicans* induced interleukin 8 production by human keratinocytes. J Dermatol Sci 31: 233-235, 2003
- 2) 谷健二, 渡辺晋一: TLRの感染と病態における意義: 表皮細胞のTLRを介した活性化, 臨床免疫 40: 266-271, 2003
- 3) Hau C, et al: Histamine, ATP and Poly (I:C) augment the immune response to β -glucan in normal human epidermal keratinocytes. J Invest Dermatol (in press)
- 4) Watanabe S, et al: Epidemiological survey of foot diseases in Japan: Results of 30 000 foot checks by dermatologists, J Dermatol 37: 397-406, 2010
- 5) Tani K, et al: The effect of dermatophytes on cytokine production by human keratinocytes. Arch Dermatol Res 299: 381-387, 2007
- 6) Watanabe S, et al: The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes. J Invest Dermatol 116: 769-773, 2001

略 歴

渡辺 晋一 (わたなべ しんいち)



学齢及び職歴

- 1978年 東京大学医学部医学科 卒業
- 1978年 東京大学医学部皮膚科 研修医
- 1979年 東京大学医学部 文部教官助手
- 1983年 東京大学医学部皮膚科 医局長
- 1984年 三楽病院皮膚科 部長
- 1985年 米国 Harvard Medical School マサチューセッツ総合病院皮膚科 research fellow
- 1988年 帝京大学医学部皮膚科 助教授
- 1994年 帝京大学医学部皮膚科 教授
- 1998年 帝京大学医学部皮膚科 主任教授
帝京大学医真菌研究センター 教授併任
- 2017年 帝京大学医学部皮膚科学講座 名誉教授
帝京大学医真菌研究センター 特任教授
- 2017年6月 銀座レーザークリニック 院長
- 2017年10月 浦和スキンケアクリニック 名誉院長

所属学会

ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology) 副会長 (2009-2012)
APSMM (Asia Pacific Society for Medical Mycology) 理事
日本医真菌学会理事長 (2006-2012) 日本化学療法学会理事 (2009-2013)
日本皮膚科学会東京支部長 (2008-2009) 日本レーザー医学会副理事長 日本レーザー治療学会理事
日本化粧品学会理事 日本皮膚悪性腫瘍学会理事 日本性感染症学会幹事 日本研究皮膚科学会評議員
日本乾癬学会評議員 日本皮膚アレルギー学会評議員
日本臨床皮膚科医会 日本皮膚病理組織学会 日本感染症学会 日本アレルギー学会 日本免疫学会
日本癌学会など

賞罰

- 2013年度 日本医真菌学会賞受賞
- 2015年度 安田・阪本記念賞受賞

専門分野

医真菌学、細菌感染症、レーザー医学、皮膚病理学、美容皮膚科、アトピー性皮膚炎

口腔カンジダ症の治療

上川 善昭

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面機能再建学講座 顎顔面疾患制御学分野

1. 口腔カンジダ症の分類と症状

1) 白いカンジダ症 (偽膜性口腔カンジダ症)

一般的に口腔カンジダ症とされている拭い取れる病変で鰐口瘡ともいわれる。白い膜やヨーグルトの澱のような白い滓 (白苔) が付着しているのが特徴である (写真1)。免疫能の低下した症例、高齢者、HIV/AIDS、糖尿病、悪性腫瘍の放射線治療や化学療法中、副腎皮質ホルモンや抗生物質が長期連用される自己免疫疾患、慢性呼吸器疾患 (POSD、COPD) で生じやすい。

2) 赤いカンジダ症 (紅斑性カンジダ症、萎縮性カンジダ症)

赤くなる紅斑性カンジダ症 (写真2) は、古くから萎縮性カンジダ症として教科書にも載っていたが、本邦で注目されることは無かった。口腔 (舌) 灼熱感や疼痛と関連することが多く、抗真菌薬投与により灼熱感や疼痛は消退する。口腔粘膜は赤いのでこの赤い疾患は見逃されやすい。これを見逃すと炎症と診断されて副腎皮質ホルモンが投与され難治性となるが、苦味を伴うので診断の一助となる。器質的変化を認めない、いわゆる舌痛症には抗真菌薬は奏効しないので安易な抗真菌薬の投与は避け、カンジダ検査を行うことが重要である。

3) 肥厚性カンジダ症

口腔粘膜が厚く、硬くなる疾患で腫瘤を形成したり、白板を形成したりする。口交連や舌背部に好発し腫瘤とともに粘膜表面に白斑を伴う。腫瘍を疑い生検や切除が施行されることが多い。病理学的にカンジダが認められ抗真菌薬にて改善される疾患である (写真3)。しかし、悪性疾患との鑑別を忘れてはいけない。舌背が厚くなる正中菱形舌炎は肥厚性カンジダ症であり抗真菌薬で軽快する (写真4)。

4) その他のカンジダ症

i) 義歯性カンジダ症

義歯床材料である高分子材料は疎水性で顕微鏡的には凹凸不整であるので微生物が付着しやすい。カンジダは疎水性が高いので義歯床に付着しやすい。カンジダと義歯の関連について川崎 (2010) らは義歯装着者の多くからカンジダが検出され、*C. albicans* と *C. glabrata* が多かったと報告している (表1, 2)。義歯調整を繰り返す症例ではカンジダ検査を行い、カンジダが検出されたら除菌するべきである。また、市販の義歯洗浄剤の多くは細菌には有効だがカンジダに効力のあるものは少ないので洗浄剤の選択には注意するべきである。

ii) 剥離性口唇炎、口角炎

剥離性口唇炎や口角炎はカンジダと関連することが多い。副腎皮質ホルモンに抵抗性の難治症例ではカンジダ検査を施行し抗真菌薬を投与する (写真5)。

iii) 二次性カンジダ症

口腔粘膜疾患には副腎皮質ホルモンの外用が一般的だが、連用によりカンジダが増殖した結果、症状が増悪して難治性となることがある。カンジダ検査を行いカンジダが陽性であれば抗真菌薬にて劇的に改善する(写真6)。

2. 口腔カンジダ症の治療

1) 薬物療法

口腔カンジダ症の治療は薬物療法である。保険適応があり、よく使用される薬剤は2種類6品目と少ない。以下にその特徴と使用法を示す。

i) ポリエン系マクロライド系

ファンギゾンシロップ100mg/ml(ブリストルマイヤーズ)、ハリゾンシロップ100mg/ml(富士製薬工業)で口腔真菌症の標準治療薬である。作用機序は真菌細胞壁にあるエルゴステロールに結合して細胞壁を破壊し殺菌作用で作用は強い。使用法は、一日4回毎食後と寝る前、原液をお口に含んでまんべんなく広げてゆっくりと飲み込む。刺激が強く疼痛が生じた症例では50倍液を製作して含みうがいをして飲み込むとよい。

ii) アゾール系(イミダゾール、トリアゾール)

作用機序はエルゴステロールを作る酵素のP450_{14DM}細胞壁の合成阻害である。副作用の少ない薬剤だが、P450_{14DM}はヒト肝臓の薬物代謝酵素と類似しているため薬物代謝酵素も阻害されやすく、他の内服薬の効力が増す。併用禁忌薬剤が多く飲み合わせに注意が必要であるので、お薬手帳などでの併用薬の確認が必須である。トリアゾラムとの併用では血中濃度が高くなり重篤な有害事象が生じた症例が報告されているので特に注意が必要である。

イミダゾールであるフロリードゲル2%経口用5g、20g(持田製薬、昭和薬品工業)はゲル剤であるので口腔内に均一に広がり留まりやすく、口唇や口角にも塗りやすい。使用法は毎食後と寝る前の1日4回、口腔内にまんべんなく塗り広げてゆっくりと飲み込み下す。

トリアゾールであるイトリゾールにはカプセル剤と内用液がある。

イトリゾールカプセル50(ヤンセンファーマ)とイトラートカプセル50mg(沢井薬品、日本ケミファ)は腸管から吸収されて口腔の患部で作用する。使用法は毎食後の一日3回、食直後に内服する。酸性では吸収されにくく、食直後でなければ奏効しないので注意が必要である。

イトリゾール内用液1%は1日1回20ml(200mg)を食直前にお口に含んでゆっくりと飲み込み下す。口腔での直接作用と腸管から吸収後の血中からの作用の二重作用がある。肥厚性カンジダ症には最適である。吸収を促進するための添加剤の影響でおなかが緩くなることがあるので注意が必要である。

iii) 抗真菌薬アレルギー症例の治療

いずれの抗真菌薬にもアレルギーを持つ症例では治療に難渋するが、ポピドンヨードによる頻回の含嗽が有効であることが多い。しかし、適応は短期間にとどめ症状が消退したら速やかに休薬する。

3. 抗真菌薬療法の問題と対策、今後の展望

1) 抗真菌薬療法の問題と対策

抗真菌薬療法では、併用禁忌や併用注意薬が多く使用が制限されやすいといううえに、味（あるいは使用感）が悪く、投与回数も多く、利便性に問題がある。利便性の悪さは患者や介護者の負担となるうえ、コンプライアンスの低下につながる。薬物療法の基本は、薬が決められたとおりに使用されることであり、適切に使用されなければ十分な効果は期待できず、医療経済学的にも合理的ではない。国外ではアムホテリシンBのトローチ剤やミコナゾールの徐放性製剤が使用されて効果を示している。薬をゆっくり溶け出すように特殊な製剤化を施すと少しずつ医薬品が溶け出していくため、一日での血液中薬物濃度を一定にすることができる。これによって、服用回数を減らすことができるうえに、徐放性製剤は副作用を軽減し、患者の服薬コンプライアンスを上げることができる。患者のコンプライアンスを向上させ、薬の有効性を最大にするためには利便性を向上させた新剤形薬もしくは新薬の開発が望まれる。既存の口腔徐放剤としてはトローチ剤形のエンペシドトローチ10mg（バイエル）がある。3時間以上に渡って口腔内に保持されるのでカンジダに対する直接作用が強く、腸管からの吸収後の血中濃度も2 μ g/mLと高く維持され口腔カンジダ症に有効である。さらに、投与法が簡便で患者にとっても受け入れやすい。しかし、難点は、適応がHIV感染症患者の口腔カンジダ症に対してのみであるので、一般には使用できない。

2) 抗真菌薬療法の今後の展望

口腔カンジダ症治療薬Loramyc (Vectans社)は口腔粘膜付着型の抗真菌剤で薬効成分を長時間持続放出するとされている。2006年にフランスで初めて承認されて以来、現在までに欧州24か国、韓国や米国にて認可されている。先年、わが国でも製造販売承認申請され、初の口腔粘膜付着型ドラッグデリバリーシステムによる口腔カンジダ症治療薬となる可能性がある。認可されれば、患者の利便性を向上させる新たな治療選択肢となる可能性が高い。口腔カンジダ症に適応を持つ新たな抗真菌薬の開発と保険薬収載が切望される。

参考文献

- ・ Scully C., et al: Candida and Candidosis: A Review. Crit. Rev. in Oral Biol. and Med.: 5(2),125-157,1994
- ・ 上川善昭 (共著), 永山知宏, 坂本亮一, 川崎清嗣, 新田哲也, 杉原一正: 病気の分子形態, IX-8口腔カンジダ症. 280-283頁, 学祭企画, 東京, 2011
- ・ 杉原一正監修, 上川善昭, 金川昭啓: 口腔カンジダ症アトラス, Therapeutic Research, 28(8); 1661-76, 2007
- ・ 口腔カンジダ菌と口腔粘膜疾患の意外な関連: 上川善昭, 杉原一正, Mebio, p4-11 Vol. 23, No. 11, 2006
- ・ (一社)日本歯科薬物療法学会(編), 上川善昭(分担), 他: 歯科用薬剤ガイドー症例別処方プログラムー, 2. 口腔カンジダ症. 12-19頁, デンタルダイヤモンド社, 2014, 東京
- ・ 中川洋一, 上川善昭(共著), 岩淵博史: 知っておきたい!口腔カンジダ, Chapter1. 口腔カンジダ症とは, 6-8頁, Chapter2-3. 口腔カンジダ症の臨床視診形. 12-17頁, 口腔カンジダの予防とケア. 60-62頁, 永末書店, 東京, 2013

- ・ Kamikawa Y., Mori Y., Nagayama T., Fujisaki J., Hirabayashi D., Sakamoto R., Hamada T. & Sugihara K. : Frequency of clinically isolated strains of oral Candida species at Kagoshima University Hospital, Japan, and their susceptibility to antifungal drugs in 2006–2007 and 2012–2013. BMC Oral Health, 14: 14, 2014
- ・ 栗田賢一他 (編), 上川善昭: 口腔外科ハンドマニュアル'16, 口腔カンジダ症の診断と治療 up to date, 227-238, クインテッセンス, 2016, 東京

写真1



偽膜性カンジダ症。74歳、男性。
 間質性肺炎にて副腎皮質ホルモン薬の吸入をしていたところ、口腔内の灼熱感と苦味が認められるようになり受診した。口蓋から咽頭にかけて容易に擦過除去できる偽膜性の白苔が認められた。
 ぬぐい液から*C. albicans*が検出された。
 AMPH-Bシロップ薬を300mg/dayで7日間使用したところ偽膜と苦味は消退した。

写真2



紅斑性口腔カンジダ症。38歳、女性。
 舌の灼熱感、苦味を主訴に受診した。
 舌乳頭が萎縮し、特に舌背中央部が平滑だった。
 AMPH-Bシロップ薬を300mg/dayで7日間使用したところ萎縮と苦味は消退した。
 注意深く観察を行い赤い変化を見逃さない。

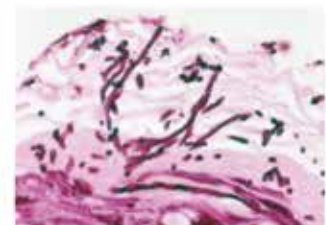
写真3



肥厚性口腔カンジダ症。48歳、女性。
 SLEで管理中に左頬粘膜の腫瘍形成を主訴に紹介受診した。プレドニゾロンが30mg/dayが処方されていた。左頬粘膜に白色、径6mm、類球形弾性軟の腫瘍と周囲に凹凸不正の白板が認められた。切除生検を行った。



ITCZ内用液1%を200mg/dayで14日間使用した。腫瘍と周囲の凹凸不正の白板は消退した。以後6年を経ているが再発は認められない。



切除片のPAS染色写真(X400)。
 多数のカンジダ酵母や仮性菌糸の上皮への侵入像が認められた。

写真4



紅斑性カンジダ症（正中菱形舌炎）。
61歳、女性。
口蓋部と舌背に紅斑と苦味、灼熱感が認められ、同部のぬぐい液から*C. albicans*が検出された。AMPH-Bシロップ薬を300mg/dayで14日間使用したところ紅斑と灼熱感は消退した。

写真5



カンジダ性口唇炎。48歳、女性。
左：初診時。右：治療後。
剥離性口唇炎と診断され、副腎皮質ホルモン軟膏を長期連用し一時的には軽快するものの、症状は反復出現していた。落屑の培養にて*C. albicans*が検出された。MCZゲル経口用2%を300mg/day塗布したところ7日間で症状は消退した。以後、再発は認められない。

写真6



潰瘍性口腔カンジダ症。81歳、女性。
左：初診時。右：治療後。
右舌縁部の口内炎と診断されて、副腎皮質ホルモン軟膏を塗布した。一時的には軽快したが、連用により潰瘍が生じた。同部拭い液から*C. albicans*が検出された。副腎皮質ホルモン軟膏の塗布を中止して、MCZゲル経口用2%を300mg/dayで14日間口腔内に適用したところ、症状は消退し再発は認められない。

表 1

義歯装着の有無とカンジダの関連 n=417

	カンジダ陽性	カンジダ陰性
義歯装着	173*	85
義歯非装着	71	88

*統計学的有意差有り (p<0.01 カイ 2 乗検定)

表 2

義歯床下粘膜から検出されたカンジダ種

<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	その他
39.0%	29.3%	31.7%

略 歴

上川 善昭 (かみかわ よしあき)

所属

鹿児島大学・学術研究院・医歯学研究域・歯学系

職位

准教授



学歴及び職歴

- 1991年 鹿児島大学歯学部歯学科 卒業、第84回歯科医師国家試験 合格、
鹿児島大学大学院歯学研究科 入学
- 1995年 鹿児島大学大学院歯学研究科 単位取得、鹿児島大学歯学部附属病院・医員(第一口腔外科)
- 1996年 健康保険人吉総合病院歯科・医長
- 1998年 博士(歯学)鹿児島大学歯研79号
- 1999年 健康保険人吉総合病院歯科口腔外科・部長
フンボルト大学シャリテ病院口腔外科(ベルリン) 全社連選抜留学生
- 2000年 鹿児島大学歯学部附属病院第一口腔外科・助手
- 2011年 衛生検査技師免許
- 2014年 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院口腔外科・講師
- 2015年 鹿児島大学・学術研究院・医歯学研究域・歯学系・准教授
- 以後現在に至る。

資格

がん治療認定医、日本有病者歯科医療学会指導医・専門医、日本口腔外科学会専門医、ICD、
日本口腔科学会認定医、日本化学療法学会抗菌療法認定歯科医師、歯科薬物療法学会認定歯科医師、
歯科薬物療法学会治験担当者、

学会

歯科薬物療法学会教育担当理事・評議員、日本口腔感染症学会評議員、日本口腔ケア学会評議員、
日本口腔外科学会評議員、日本医真菌学会、日本細菌学会

賞罰

- 第52回日本口腔外科学会学術大会優秀口演賞、第29回日本口腔腫瘍学会優秀ポスター賞、
第21回日本有病者歯科医療学会最優秀発表ポスター賞、第67回日本口腔科学会優秀ポスター賞、
第60回日本口腔外科学会優秀ポスター賞

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

一般演題1

(ポスター)

座長

野口 博光 (のぐち皮膚科)

演者

P-01 「エフィナコナゾール爪外用液による爪白癬の治療」

野口 博光 (お茶の水真菌アレルギー研究所 / のぐち皮膚科)

P-02 「介護老人施設における口腔ケアに抗真菌薬を導入した場合の効果とその問題点」

草塩 英治 (富士製薬工業株式会社 / 鶴見大学歯学部 口腔微生物講座)

P-03 「スポロトリキン反応により診断し得たスポロトリコーシスの1例」

中村かおり (埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科)

P-04 「足白癬患者の減少をめざした植物精油による靴内部の除菌方法の開発」

石島 早苗 (帝京大学医真菌研究センター)

エフィナコナゾール爪外用液による爪白癬の治療

野口 博光¹⁾²⁾、廣瀬 美希³⁾、浅尾 香恵⁴⁾、比留間政太郎¹⁾、松本 忠彦¹⁾

1) お茶の水真菌アレルギー研究所、2) のぐち皮膚科、3) 熊本大学、4) 自衛隊熊本病院

直接鏡検で菌要素を認め爪白癬と診断された108例(平均66.5±13.7歳;男44例、女54例)を対象とし、10%エフィナコナゾール爪外用液1日1回塗布で治療した。治療前後の臨床写真をImage J 1.44pで計測し、爪の感染面積を算出した。内服薬治療の臨床効果評価基準を準用して治療効果を著効、有効、無効3段階で評価した。対象爪は1症例から1爪とし、感染面積50%未満の拇趾爪27例(64.0±13.9歳)、感染面積50%以上の拇趾爪52例(68.6±12.2歳)、第2~4趾爪19例(62.9±16.0歳)、指爪10例(69.0±15.5歳)を採用した。投与期間はそれぞれ38.9±26.7週、37.3±20.8週、32.6±20.7週、38.7±13.5週であった。感染面積は30.8±11.7%から10.3±10.8%、77.6±14.6%から35.9±20.0%、80.3±21.3%から15.5±22.8%、82.7±15.4%から17.6±23.2%に減少し、各群とも有意な改善を認めた(P<0.01)。有効率(有効以上)は70.3%、88.4%、94.7%、100%であった。感染面積50%以上の拇趾爪の治療は抗真菌剤内服が原則であるが、外用剤治療は、各種副作用と薬物相互作用の可能性が低く、高齢者と合併症・基礎疾患をもつ患者に有用である。

介護老人施設における口腔ケアに 抗真菌薬を導入した場合の効果とその問題点

草塩 英治¹⁾⁴⁾、木村 陽介²⁾、山本 共夫³⁾、前田 伸子⁴⁾

1) 富士製薬工業株式会社、2) 医療法人社団壮葉会八重洲歯科クリニック、
3) 黒川歯科医院、4) 鶴見大学歯学部 口腔微生物講座

我々は口腔ケアに抗真菌薬であるアムホテリシンB (AMPH-B) を用い、口腔及び全身への効果の検証を試みてきた。これまで、健常人において含嗽薬の長期間使用により口腔内真菌量の低下に伴う歯垢量の減少、口腔環境の健全化が達成すること、介護老人施設の口腔ケアに同薬を用いた結果、約2ヶ月で効果を発揮し、主な効果は清掃状態と粘膜症状の改善であることが確認できた。しかし、介護施設での試験では口腔内真菌量の低下は認められず、期待した口腔以外への効果も確認出来なかった。一方、結果には反映されなかったが、排便処理の軽減を感じた施設側より、認知症入所者を対象とし、便通状況と周辺症状への効果について再検討が希望された。そのため、これまでの試験デザイン等を再検討し、鶴見大学倫理審査委員会(受付番号1422)の承認及び、JSPS 科研費JP15K15778の助成を受け実施した。

スポロトリキン反応により診断し得た スポロトリコーシスの1例

中村かおり、福田 知雄

埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科

4歳男児。初診2か月前に右手関節部の虫刺症様紅斑に気づく。同部が化膿してきたため近医皮膚科受診、抗生剤投与も軽快せず当科紹介受診した。初診時、右手関節部に小豆大から小指頭大までの中央に痂皮を付す紅色結節を4か所、肘窩に浸潤を触れる紅斑を1か所認めた。スポロトリコーシス、非結核性抗酸菌症を疑い、創部培養、組織培養を繰り返し行ったが、細菌、真菌、抗酸菌培養は全て陰性であった。2回行った皮膚生検組織では表皮下から真皮深層にかけての稠密な炎症細胞浸潤が見られたが、肉芽腫の形成はなく、PAS、グルコットなどの免疫染色でも真菌要素、抗酸菌は検出されなかった。原因菌の検出はできなかったが、臨床よりスポロトリコーシスの可能性が高いと考え、イトリゾール50mg連日内服を開始したところ2か月で皮疹は平坦化、浸潤も触れなくなった。治療終了後にスポロトリキン反応陽性を確認、最終診断をリンパ管型スポロトリコーシスとした。

スポロトリコーシスの診断は、培養、病理、スポロトリキン反応を用いて行われるが、近年スポロトリキン反応抗原液の市販が中止され、抗原液の入手が難しくなっている。スポロトリコーシスは一般に組織内の菌量が少なく、培養、組織で菌の確認ができないことがある。自験例のような診断に苦慮する症例では、スポロトリキン反応が診断の一助となることもあり、改めてスポロトリキン反応の有用性を見直す必要があると思われた。

足白癬患者の減少をめざした植物精油による 靴内部の除菌方法の開発

石島 早苗、江澤 邦夫、山崎 正利、安部 茂

帝京大学医真菌研究センター

目的：靴内部では、足や靴下から持ち込んだ微生物が残存・増殖し、足白癬や臭いの原因となる。私達は、靴内の汚染菌除去に植物の揮発性成分である精油を応用し、効率的に除菌する方法を検討した。

方法：(1) 精油の揮発性による真菌、細菌の除菌：レモングラス、シソなど8種類の精油、シトラール、ペリラルデヒド、ベンズアルデヒドなど16種類の成分について、密閉箱法、アロマトグラム法で蒸気での除菌効果を検討した。*A. vanbreuseghemii*, *C. albicans*, *B. subtilis* で検討した。(2) 靴内部の菌の除去効率の測定：靴内に植菌した培地をいれて、精油蒸気での除菌効果を検討した。

結果：レモングラスとその主成分シトラールが強い殺菌効果を示したので、シトラールと他成分との併用で、殺菌の増強効果を検討した結果、ペリラルデヒドとで、真菌、細菌ともに強い併用効果を得た(効果の指標FIC index =0.5, =0.38)。また、靴の中の菌にも強い除菌効果が得られた。

考察：レモングラスやシトラールと他の精油成分との併用によって強い抗菌効果を得ることができた。精油の様々な効果は種々の成分の併用効果を反映すると考えられているが、抗菌効果も同様の可能性が示唆された。精油は分子サイズが小さく、蒸気で作用するのが特徴で、構造物の深部まで殺菌できる可能性があり、既存の殺菌法と異なる有用性があると考えている。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

一般演題2

(ポスター)

座長

座長：石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

演者

P-05 「カンジダ細胞壁 β -glucan抗体複合体刺激好中球におけるNETs形成の検討」

桑名 菜摘（東京薬科大学薬学部 医療衛生薬学科 免疫学教室）

P-06 「新たに樹立したヒトDectin-1モノクローナル抗体の特異性に関する検討」

曾田 将大（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

P-07 「食道カンジダ症の臨床病理学的検討」

新原 純子（東邦大学医療センター大森病院 病理診断科）

P-08 「マウスモデルを用いた *Candida* 眼内炎における菌種毎の発症頻度の差異に関する解析」

阿部 雅広

（国立感染症研究所 真菌部／東北大学大学院医学系研究科 感染制御・検査診断学分野）

P-05

カンジダ細胞壁 β -glucan抗体複合体刺激好中球におけるNETs形成の検討

桑名 菜摘

東京薬科大学薬学部 医療衛生薬学科 免疫学教室

【目的】真菌感染における生体防御反応において、好中球は、DNA、ヒストン、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) などの顆粒成分を含む網目状構造物である好中球細胞外トラップ (NETs) を細胞外に放出することで病原真菌を捉え、真菌感染防御機構の一つとして寄与していることが知られている。 β -glucanは真菌細胞壁主要構成成分であり病原関連分子パターンの一つである。その β -glucanに対する抗体が、ヒトまたは動物の血中に存在することが知られている。本研究では、*Candida* 細胞壁 β -glucan刺激好中球によるNETs形成における抗 β -glucan抗体の影響について検討した。

【方法・結果】*Candida albicans* NBRC1385菌体から次亜塩素酸を用いて、*Candida*細胞壁粒子状 β -glucan、OX-CAを調製した。OX-CAに抗 β -glucanモノクローナル抗体を添加し、複合体を作成し、FACSにて抗体の結合確認を行った。C57BL/6マウス骨髄細胞を採取し、Histopaqueを用い、好中球を単離した。好中球をOX-CAまたはOX-CA-抗 β -glucan抗体複合体でそれぞれ刺激し、DNAをsytoxgreenで染色し、NETs形成を蛍光顕微鏡で観察した。OX-CA刺激によってNETs形成が確認された。さらにはOX-CA-抗 β -glucan抗体複合体では、NETs形成が上昇していた。また、活性酸素種産生においても、OX-CA-抗 β -glucan抗体複合体刺激は、OX-CA刺激よりも高い活性酸素種産生を示した。

【考察】これらの研究結果より、好中球はOX-CA-抗 β -glucan抗体複合体刺激によって、NETs形成および活性酸素種産生を誘導することが示された。また、これらの過程によって、抗真菌活性を発揮している可能性があることが強く示唆された。

新たに樹立したヒト Dectin-1 モノクローナル抗体の特異性に関する検討

曾田 将大¹⁾、安達 禎之¹⁾、前田 直樹¹⁾、鉄井 絢子¹⁾
石橋 健一¹⁾、山中 大輔¹⁾、岩倉洋一郎²⁾、大野 尚仁¹⁾

1) 東京薬科大学薬学部 免疫学教室、2) 東京理科大学 生命医科学研究所

【目的】 Dectin-1 (CLEC7A) はマクロファージや樹状細胞などに発現する C-type レクチン様受容体であり、真菌細胞壁の (1 → 3) -β-D- グルカン (BG) に結合し、真菌感染を防御する重要な自然免疫因子の一つである。本研究ではヒト Dectin-1 に特異的なモノクローナル抗体 (mAb) を産生するハイブリドーマを新たに樹立し、得られた抗体の特異性、Dectin-1 とカンジダ BG との結合阻害活性等を検討した。

【方法】 Dectin-1KO マウスに、可溶性ヒト Dectin-1 タンパク質 (Dectin-1-Fc) を抗原として投与し、得られたリンパ球とミエローム細胞との細胞融合及び HAT 選択を経て抗体産生ハイブリドーマクローン (2D9) を樹立した。作成した mAb を既存の市販抗体試薬、BioLegend (クローン名 : 15E2)、GeneTex (GE2)、R&D (259931) と競合反応させ、特異性、交差反応性を検討した。可溶性ヒト Dectin-1 での検討は ELISA で、ヒト Dectin-1 発現細胞株を用いた検討は FACS で解析した。

【結果及び考察】 2D9 は細胞表面の膜型 Dectin-1 と結合性を示した。ELISA プレートに固相化したカンジダ BG への可溶性 Dectin-1 の結合に対し、2D9 は抑制活性を示した。上述の既存抗体との競合反応を ELISA 及び FACS で解析した結果、2D9 はいずれの既存抗体の Dectin-1 反応性を阻害せず、既存抗体とは異なる Dectin-1 エピトープに作用することが示唆された。

【結論】 近年、ヒトとマウスでは物性の異なる BG に対する Dectin-1 の反応性が異なることも報告されている。2D9 は既存のヒト Dectin-1 抗体と異なる特異性を持つことから、ヒト Dectin-1 の機能を多角的に解析するための重要なツールとなることが期待される。

食道カンジダ症の臨床病理学的検討

新原 純子¹⁾、根本 哲生¹⁾、淵之上和弘¹⁾²⁾
若山 恵¹⁾、栃木 直文¹⁾、澁谷 和俊¹⁾

- 1) 東邦大学医療センター大森病院 病理診断科
- 2) 東邦大学医療センター大森病院 消化器内科

【背景と目的】食道カンジダ症は免疫能の低下した個体のみならず、免疫能が保たれた個体にも生ずる。本研究ではカンジダ症の内視鏡的重症度と宿主背景病態との関連を明らかにする。併せて寄生部における菌および宿主組織の形態、蛋白発現を検討し、菌が寄生した際の宿主の反応についても明らかにする。

【材料と方法】当院において1994年4月から2016年4月までに食道カンジダ症と病理診断された食道生検116検体／110症例を用いた。カルテより抽出した内視鏡的重症度(Kodsi分類)と背景病態、白血球数、HbA1c値との関連を検討した。また生検材料を組織学的・免疫組織学的に検索し、カンジダ寄生部における菌形態、浸潤細胞、上皮形態、細胞接着能、ケラチノサイトの分化(角化)を検討した。

【結果】内視鏡的重症度と白血球数、HbA1c値との間には明らかな関連はみられなかった。組織学的に寄生部は有棘細胞層表層であり、細胞が剥離する落屑様変化がみられ、細胞内グリコーゲンが減少していた。免疫染色では寄生部のE-Cadherin発現が減弱し、CK13発現が増加、CK17発現が減少している症例がみられた。

【考察】In vitroの研究では扁平上皮細胞とカンジダとの共培養により細胞接着能の低下、ケラチノサイトの分化亢進が示唆されている。今回の検討でヒト食道においても同様の変化を示す症例があることが確認された。食道粘膜はカンジダ寄生時に落屑様変化を起こす機構を持つ可能性がある。

マウスモデルを用いた *Candida* 眼内炎における 菌種毎の発症頻度の差異に関する解析

阿部 雅広¹⁾²⁾、金城 雄樹¹⁾、上野 圭吾¹⁾、高塚 翔吾¹⁾、定本 聡太³⁾
篠崎 稔³⁾、澁谷 和俊³⁾、賀来 満夫²⁾、宮崎 義継¹⁾

1) 国立感染症研究所 真菌部

2) 東北大学大学院医学系研究科 感染制御・検査診断学分野

3) 東邦大学医療センター大森病院 病理診断科

【背景】カンジダ真菌血症に続発する眼内炎は、難治性かつ治療に長期間を要する重篤な病態である。全てのカンジダ属血流感染後には眼内炎が合併しうると報告されるが、菌種毎の発症頻度や眼内炎発症に関与する細胞・因子に関する基礎的解析は寡少である。本研究では、眼内炎合併播種性カンジダ症マウスモデルを作成し、菌種毎の眼内炎の発症頻度・炎症の程度を解析した。

【方法】野生型 C57BL/6J マウスにカンジダ属を経静脈的に感染させ、感染3日後の臓器(腎臓・眼球)内真菌数、病理学的評価、眼内サイトカイン・ケモカイン定量及び flow cytometry を用いた眼球内炎症細胞数評価を実施した。カンジダ属は疫学的に頻度の高い *C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis* の3菌種を用い、各々標準株 (*C. albicans*: SC5314 株、*C. glabrata*: CBS138 株、*C. parapsilosis*: ATCC 22019 株) 及び血液培養から分離された臨床分離株 (*C. albicans*: SF-30 株、*C. glabrata*: SF-31 株、*C. parapsilosis*: TOR-1 株) を使用した。

【結果】感染72時間後の眼球内真菌数は、標準株・臨床分離株ともに *C. albicans* 感染群では non-*albicans Candida* 感染群と比較して有意に多く、病理学的評価では *C. albicans* 感染群では眼球内への真菌浸潤が認められたが、non-*albicans Candida* 感染群では眼球内への浸潤を認めなかった。また、眼球内 IL-6、CXCL1、CXCL2、CCL2 は *C. albicans* 感染群では non-*albicans Candida* 感染群より有意に高値であった。Flow cytometry による眼球内炎症細胞数解析では、*C. albicans* 感染群は non-*albicans Candida* 感染群、非感染コントロール群に比して有意に眼内好中球、炎症性単球数の増加を認めた。

【結論】*C. albicans* は non-*albicans Candida* に比して眼球内への浸潤が生じやすく、炎症性サイトカイン・ケモカインの誘導に伴う好中球・炎症性単球の遊走により高頻度に眼内炎を生じることが示唆された。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

一般演題3

(ポスター)

座長

山田 剛 (帝京大学医真菌研究センター)

演者

P-09 「物理化学と計算科学による真菌 β グルカンの立体構造解析」

松村 義隆 (東京薬科大学 生命科学部)

P-10 「*Nannizia gypsea* 感染による猫の皮膚糸状菌症の一例」

狩谷 尚輝 (日本大学生物資源科学部 獣医学科)

P-11 「角栓中のマイクロバイーム解析 –真菌と細菌の正常ヒト表皮角化細胞での相互作用–」

張 音実 (明治薬科大学 微生物学研究室)

P-12 「*Trichosporon asahii* のバイオフィルム形成および形態変換に関する因子の検討」

倉門 早苗 (明治薬科大学 微生物学研究室)

P-09

物理化学と計算科学による真菌 β グルカンの立体構造解析

松村 義隆¹⁾、井上 広大¹⁾、墨野倉 誠¹⁾、久保美香子¹⁾、出村茉莉子¹⁾、市岡 隆幸¹⁾
森本 康幹¹⁾、田代 充²⁾、石橋 健一³⁾、大野 尚仁³⁾、小島 正樹¹⁾

¹⁾東京薬科大学 生命科学部、²⁾明星大学 理工学部、³⁾東京薬科大学 薬学部

β グルカンは病原性真菌細胞壁の主要構成多糖である。 β グルカンはキャンディン系抗真菌薬のターゲット分子であることから、抗菌薬の構造活性相関の観点から重要な分子である。さらに、深在性真菌症患者血中から β グルカンが検出されることから早期診断に汎用されている。また、 β グルカンに対する受容体としてdectin-1等が見出されており、感染免疫ならびに自然免疫の観点からも重要な分子に位置づけられている。しかしながら、スエヒロタケ由来のシゾフィランを除いて、一般に β グルカンは水に溶けにくく揺らぎが大きいため結晶化が困難であり、溶液状態の天然立体構造はあまり研究がなされていない。

我々はX線溶液散乱(SAXS)、原子間力顕微鏡(AFM)、NMR等の物理化学的手法と、分子動力学法による計算機シミュレーションを組み合わせ、*Agaricus brasiliensis*由来の β グルカンの立体構造の解析を行った。その結果、 β グルカンは水溶液中で多分散で三量体または単量体として存在すること、分子の形状は球状で、 β -1,6結合の主鎖と β -1,3結合の側鎖(10%以下)から成ること、単量体は螺旋構造を形成していること、が明らかとなった。こうした知見は、他の β グルカンを含む従来の研究報告と矛盾しなかった。今回の手法は、水に溶けにくい β グルカンの高次構造解析に広く応用できることが期待される。今後は、真菌症の診断として利用されている β -1,3グルカンの構造解析も進めていきたい。

Nannizia gypsea 感染による猫の皮膚糸状菌症の一例

狩谷 尚輝¹⁾、加納 壘¹⁾、三枝 早苗²⁾、鎌田 寛¹⁾

1) 日本大学生物資源科学部 獣医学科、2) 北川犬猫病院

【はじめに】皮膚糸状菌症は、人を含め動物の一般的な皮膚の感染症であり、人獣共通感染症としても重要である。猫における皮膚糸状菌症では *Microsporum canis* の感染によるものが90%以上であり、*N. gypsea* (不完全世代：*M. gypseum*) の感染によるものは比較的稀である。

【症例】猫、短毛種(雑種)、雌、体重900g。2017年10月に耳輪部での肥厚・落屑を主訴として受診した。患部被毛の鏡検で疥癬虫体、真菌要素を認めず、ウッド灯検査も陰性を示した。患部被毛を1/10サブローブドウ糖寒天培地に接種後、28℃、7日間培養し、黄褐色粉末状集落を確認した。樽状、隔壁・細胞壁の薄い3-5個の房室を有する大分生子を認め、*M. gypseum* と同定した。ITS領域の塩基配列は *N. gypsea* と100%、*N. incurvata* と87%にそれぞれ相同性を示した。猫は、次回受診時に自然治癒を認めた。飼い主の女性は、数年前から白癬治療を受けているが完治せず、動物病院の来院時も首に皮疹が見られたため、皮膚科受診を薦めた。

【考察】2017年にISHAMのDermatophytes Working Groupが中心となり、新分類が提案された。新分類では *M. gypseum* を交配試験および遺伝子解析から *N. gypsea* および *N. incurvata* に再分類しており、本報告では *N. gypsea* として発表する。現在本分離株と *N. gypsea* (+) および (-) の type strain との交配試験を行なっている。

角栓中のマイクロバイオーーム解析 —真菌と細菌の正常ヒト表皮角化細胞での相互作用—

張 音実、海野 瑞希、杉田 隆

明治薬科大学 微生物学研究室

【背景】尋常性痤瘡の発症には角栓中に常在する *Propionibacterium acnes* の異常増殖が深く関与するため、角栓中の菌叢解析は尋常性痤瘡の発症機構の理解につながる。本研究では、健常人の角栓中のマイクロバイオーームを網羅的に解析し、その結果から明らかにされた優位な菌種間の正常ヒト表皮角化細胞 (NHEK) に対する作用について検討した。

【材料および方法】1. 10人の健常成人の顔面から1人あたり10個の角栓を採取した。微生物DNAを抽出後、Illumina MiSeqを用いてマイクロバイオーーム(細菌および真菌)を網羅的に解析した。2. 角栓中の真菌および細菌の局在を蛍光顕微鏡で観察した。3. *Malassezia* と *P. acnes* をNHEKで共培養し、サイトカイン産生を測定した。

【結果および考察】1. 真菌叢は *M. restricta* が最も優位であり、細菌叢は *P. acnes* が優位菌種であった。同一被験者から採取された角栓中のマイクロバイオーームは類似していた。2. 細菌は角栓の全体に分布しているのに対し、真菌は外側に多く分布し、真菌型角栓、細菌型角栓が見られた。3. *P. acnes* と *M. restricta* の共存下では、炎症性サイトカイン (IL-6, IL-8およびIL-1 α) の相乗的な産生がみとめられた。本研究では、角栓中の菌叢が明らかにし、*Malassezia* の存在が *P. acnes* の炎症誘導に関与する可能性を示した。

Trichosporon asahiiのバイオフィルム形成および形態変換に関する因子の検討

倉門 早苗、杉田 隆

明治薬科大学 微生物学研究室

【目的】*Trichosporon*血症は、致死率が80%に及ぶ予後不良の感染症である。主要起因菌である*T. asahii*はカテーテル上にバイオフィルム(BF)を形成し、*Trichosporon*血症の原因となる。また、近年ではエキノキャンディン系抗真菌薬の投与中に発症するブレイクスルー感染症の原因菌としても注目されている。本菌は、酵母と菌糸・分節型分生子の形態を呈する二形性真菌であり、組織での浸潤増殖部位では菌糸・分節型分生子が優位に認められる。本研究では、*T. asahii*のBF形成における各形態の特徴および形態に影響を与える因子について検討を行った。

【材料および方法】1. *T. asahii*のBF高度・低度形成株について、形態観察および疎水性(付着能)の評価を行った。2. 各種ストレス条件下(pH、糖、金属元素、窒素飢餓)で培養後、形態の変化を観察した。3. 各種ストレス条件下での、BF形成への影響を評価した。

【結果および考察】BF高度形成株は、菌糸と分節型分生子を同等程度に産生した。一方、BF低度形成株は、分節型分生子の産生比率が著しく少なかった。BF高度形成株は低度形成株と比較して疎水性が高く、分節型分生子は付着能が高いことが考えられた。形態変換の制御因子の検討においては、亜鉛の添加により菌糸形の伸長が認められ、窒素飢餓条件では、分節型分生子が誘導された。亜鉛添加条件では、BF形成の増加が認められた。以上より、菌糸形および分節型分生子はどちらもBF形成に必須の形態であることが推測された。

協賛企業一覧

アステラス製薬株式会社
株式会社エスアールエル
MSD 株式会社
科研製薬株式会社
サクラファインテックジャパン株式会社
株式会社島津製作所
大日本住友製薬株式会社
中外製薬株式会社
利根化学株式会社
株式会社ニコンインステック
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
富士フィルムファーマ株式会社
株式会社ポーラファルマ
丸善雄松堂株式会社
マルホ株式会社
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

五十音順（平成30年5月9日現在）

多くの皆様のご協力に感謝申し上げます。

第39回関東医真菌懇話会
会長 金子 健彦

**第39回関東医真菌懇話会
プログラム・抄録集**

発行 平成30年5月

編集 和洋女子大学大学院 総合生活研究科
〒272-0827 千葉県市川市国府台2-3-1
TEL : 047-371-1111 (代表)

印刷 株式会社メッド 東京営業所
〒108-6028 東京都港区港南2-15-1
品川インターシティA棟28階
TEL : 03-6717-2790 FAX : 03-6717-2791