

# 第41回関東医真菌懇話会開催にあたって

埼玉医科大学 感染症科・感染制御科  
前崎 繁文

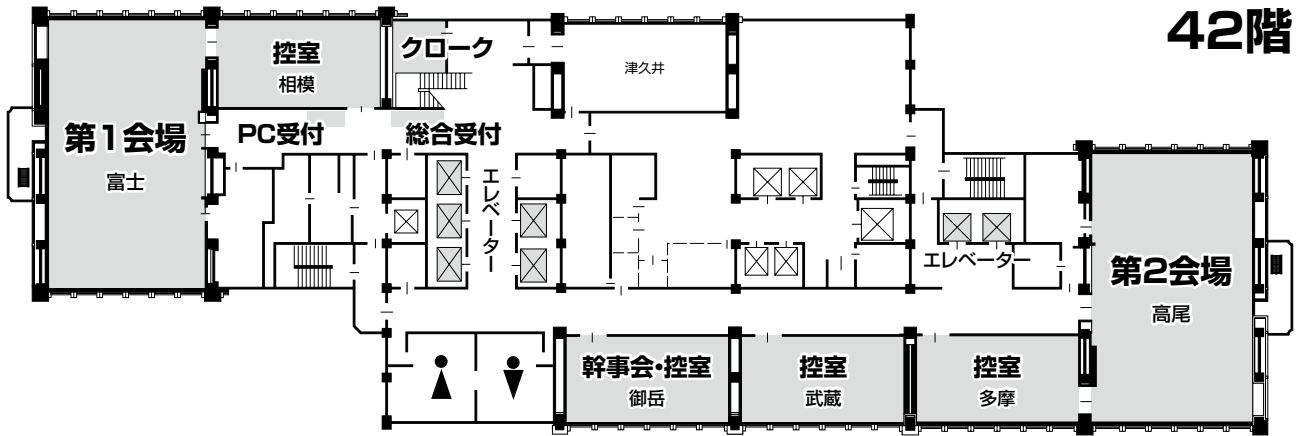
第41回関東医真菌懇話会のお世話をいたします埼玉医科大学感染症科・感染制御科の前崎繁文と申します。開催に先立ち一言ご挨拶を申し上げます。まず初めに本来であれば2年前の2020年6月にこの会を開催予定でありましたが、新型コロナウイルス感染症の発生からその感染状況を鑑みて2年間の延期をせざるを得ませんでした。会員の皆様には誠に多大なるご迷惑をおかけしましたことを心からお詫び申し上げます。現時点ではオミクロン株の流行もあり、新規の感染者数はいまだ多い現状が続いておりますが、医療への負担などを考えるとデルタ株以前とは異なる様相を呈しており、だんだんと社会生活は以前のものに近い状態に戻りつつあります。もちろん、会を開催する前日まで、感染状況が大きく変化する可能性は全くないとは言えませんが、現状の感染状況から今回の懇話会は会場にお集まりいただき開催したいと考えております。なお、感染対策の観点から情報交換会の実施は控えさせていただきます。さて、今回の第41回関東医真菌懇話会は2年ぶりの開催となりますので、一般演題を発表10分、討論5分と十分な時間を取りました。ぜひ、一般演題では活発な討論をして頂きたいと思っております。まさに今回のテーマである「討論しようぜ。医真菌」を現実のものとして頂くように会員の皆様のご支援、ご協力をよろしくお願い申し上げます。

## 歴代の会長と開催場所

| 回数   | 開催年度  | 会長     | 開催場所                       |
|------|-------|--------|----------------------------|
| 第1回  | 1980年 | 岩田和夫   | エーザイホール                    |
| 第2回  | 1981年 | 岩田和夫   | 持田ルークホール                   |
| 第3回  | 1982年 | 香川三郎   | 持田ルークホール                   |
| 第4回  | 1983年 | 池本秀夫   | 持田ルークホール                   |
| 第5回  | 1984年 | 新井正    | 持田ルークホール                   |
| 第6回  | 1985年 | 澤崎博次   | 持田ルークホール                   |
| 第7回  | 1986年 | 宮治誠    | 持田ルークホール                   |
| 第8回  | 1987年 | 直江史郎   | 持田ルークホール                   |
| 第9回  | 1988年 | 發地雅夫   | 持田ルークホール                   |
| 第10回 | 1989年 | 山口英世   | 持田ルークホール                   |
| 第11回 | 1990年 | 長谷川篤彦  | 持田ルークホール                   |
| 第12回 | 1991年 | 高橋久    | 持田ルークホール                   |
| 第13回 | 1992年 | 篠田孝子   | 持田ルークホール                   |
| 第14回 | 1993年 | 西川武二   | 麴町・弘済会館                    |
| 第15回 | 1994年 | 小川秀興   | 平河町日本海運倶楽部2階「国際会議場」        |
| 第16回 | 1995年 | 渡邊一功   | 順天堂大学本郷・御茶ノ水キャンパス「有山記念館講堂」 |
| 第17回 | 1996年 | 西村和子   | 持田ルークホール                   |
| 第18回 | 1997年 | 滝内石夫   | 持田ルークホール                   |
| 第19回 | 1998年 | 渡辺晋一   | 持田ルークホール                   |
| 第20回 | 1999年 | 内田勝久   | 持田ルークホール                   |
| 第21回 | 2000年 | 原田敬之   | 持田ルークホール                   |
| 第22回 | 2001年 | 森健     | 持田ルークホール                   |
| 第23回 | 2002年 | 伊藤章    | 持田ルークホール                   |
| 第24回 | 2003年 | 久米光    | 持田ルークホール                   |
| 第25回 | 2004年 | 安部茂    | 持田ルークホール                   |
| 第26回 | 2005年 | 坪井良治   | ヤンセンファーマ株式会社本社3階会議室        |
| 第27回 | 2006年 | 大野尚仁   | 大手町サンケイプラザ                 |
| 第28回 | 2007年 | 澁谷和俊   | ヤンセンファーマ株式会社本社3階会議室        |
| 第29回 | 2008年 | 亀井克彦   | 千代田放送会館                    |
| 第30回 | 2009年 | 比留間政太郎 | ヤンセンファーマ株式会社本社3階会議室        |
| 第31回 | 2010年 | 川本進    | 千代田放送会館                    |
| 第32回 | 2011年 | 宮崎義継   | 都市センターホテル601号室             |
| 第33回 | 2012年 | 二木芳人   | 京王プラザホテル「ハーモニー」            |
| 第34回 | 2013年 | 榎村浩一   | 帝京大学板橋キャンパス「臨床大講堂」         |
| 第35回 | 2014年 | 吉田稔    | 京王プラザホテル「富士」               |
| 第36回 | 2015年 | 村山琮明   | 京王プラザホテル「ハーモニー」            |
| 第37回 | 2016年 | 神田善伸   | 京王プラザホテル「あおぞら」             |
| 第38回 | 2017年 | 安藤常浩   | 京王プラザホテル「ハーモニー」            |
| 第39回 | 2018年 | 金子健彦   | 京王プラザホテル「花」                |
| 第40回 | 2019年 | 杉田隆    | 京王プラザホテル「あけぼの」             |
| 第41回 | 2022年 | 前崎繁文   | 京王プラザホテル「富士・高尾」            |

# 会場案内図

## 京王プラザホテル(新宿)



# 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 42F「相模」前

日 時：2022年6月11日(土) 9:00～16:00

## 2. 参加登録(現金受付のみ)

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| 一般                            | 5,000円 |
| 日本医真菌学会会員                     | 3,000円 |
| 学部学生・大学院生・外国人留学生 ※学生証をご呈示ください | 無料     |

- ・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

中止いたします。

## 4. ランチョンセミナー

受付にて整理券を配布します。数に限りがありますので、ご了承ください。

セミナー開始5分後に、整理券は無効となります。

## 5. 単位取得

以下のセッションへの参加により、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(1セッション0.5単位)が認められます。各セッション終了後、講習会受講証を配布いたします。紛失、配布時間外による再発行はできませんので、ご注意ください。

| 対象セッション   | 取得単位 |
|-----------|------|
| 教育講演1     | 0.5  |
| 教育講演2     | 0.5  |
| シンポジウム1   | 0.5  |
| シンポジウム2   | 0.5  |
| ランチョンセミナー | 0.5  |

## 6. 一般演題表彰

閉会の辞で優秀演題賞の発表および表彰を行います。一般演題のご発表者は、閉会式にご参加ください。

## 7. 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 42F「相模」前

TEL：080-6270-6476 ※会期中のみ対応可能

## 8. 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。

## 9. 口演発表

- ・進行情報

| セッション | 発表  | 討論 |
|-------|-----|----|
| 一般演題  | 10分 | 5分 |

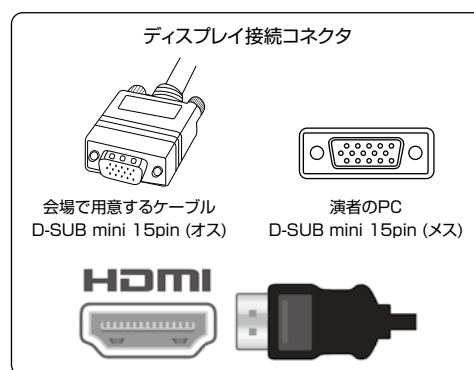
- ・講演会場では、発表終了1分前に黄色ランプ、終了・超過時には赤色ランプを点灯してお知らせします。
- ・講演会場の舞台上には、モニター、キーボード、マウス、レーザーポインターを用意いたします。舞台上上がると最初のスライドが表示されますので、その後の操作は各自でおこなってください。
- ・円滑な進行のため、時間厳守をお願いします。

### <演者の方へ>

- (1) 懇話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 42F「相模」前  
受付日時：6月11日(土) 9:00～16:20
- (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 2007～2019のバージョンで作成してください。会場の画面サイズは16:9です。
- (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またはHDMI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。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。



### <座長の方へ>

ご担当セッション開始予定時刻の10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。

## 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 (<https://ww2.med-gakkai.org/mmut/>) 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 42F「御岳」

日 時：6月11日(土) 13:45～14:15

# 日程表

|       | 第1会場 42F 富士   | 第2会場 42F 高尾                         | 42F 御岳 |
|-------|---|-------------------------------------|--------|
| 10:00 |   |                                     |        |
| 10:10 | 開会の辞  |                                     |        |
|       | シンポジウム1<br>皮膚真菌症の診断・治療を再考する<br>座長：福田知雄<br>演者：五十棲健<br>小川祐美<br>共催：サンファーマ株式会社                    | 一般演題「深在性1」<br>(O-01～O-03) 座長：時松一成   |        |
| 11:10 |   | 10:55                               |        |
| 11:20 | 教育講演1<br>なぜ治す？どう治す？<br>改めて考える爪白癬治療<br>座長：原田和俊<br>演者：木村有太子<br>共催：科研製薬株式会社                      | 一般演題「基礎1」<br>(O-04～O-06) 座長：村山琮明    |        |
| 12:20 |   | 11:40                               |        |
| 12:30 | ランチョンセミナー<br>感染症の血清診断と遺伝子検査<br>座長：澁谷和俊<br>演者：掛屋 弘<br>前田卓哉<br>共催：バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社           | 一般演題「基礎2」<br>(O-07～O-09) 座長：横村浩一    |        |
| 13:30 |   | 12:25                               |        |
|       |   |                                     | 13:45  |
| 14:20 | 特別講演 懇話会がめざすもの<br>座長：前崎繁文 演者：澁谷和俊   | 14:20                               | 幹事会    |
| 14:35 |   | 一般演題「深在性2」<br>(O-10～O-12) 座長：光武耕太郎  | 14:15  |
| 14:40 | 教育講演2<br>抗真菌薬の安全性に関する<br>新しい知見と antifungal stewardship<br>座長：前崎繁文<br>演者：泉川公一<br>共催：住友ファーマ株式会社 | 15:05                               |        |
| 15:40 |   | 一般演題「基礎3」<br>(O-13～O-14) 座長：渡辺 哲    |        |
| 15:50 | シンポジウム2<br>深在性真菌症の感染マネジメント<br>座長：神田善伸<br>演者：冲中敬二<br>大西 康<br>共催：MSD株式会社                        | 15:35                               |        |
| 16:50 | 幹事会報告・優秀演題表彰・閉会の辞   | 一般演題「基礎4」<br>(O-15～O-16) 座長：山田 剛    |        |
|       |   | 16:05                               |        |
|       |   | 一般演題「皮膚科その他」<br>(O-17～O-19) 座長：金子健彦 |        |
|       |   | 16:50                               |        |

# 第41回関東医真菌懇話会 プログラム

## 第1会場 (42F 富士)

10:00-10:10 **開会の辞** 前崎繁文 (埼玉医科大学 感染症科・感染制御科)

10:10-11:10 **シンポジウム1「皮膚真菌症の診断・治療を再考する」** 共催：サンファーマ株式会社  
座長：福田知雄 (埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科)

SY1-1 「実証と会話力で治す皮膚真菌症」

五十棲健 (東京警察病院 皮膚科)

SY1-2 「皮膚真菌症の患者との向き合い方」

小川祐美 (順天堂大学医学部 皮膚科)

11:20-12:20 **教育講演1** 共催：科研製薬株式会社  
座長：原田和俊 (東京医科大学 皮膚科学分野)

EL1 「なぜ治す？ どう治す？ 改めて考える爪白癬治療」

木村有太子 (順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科)

12:30-13:30 **ランチョンセミナー「感染症の血清診断と遺伝子検査」**  
共催：バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社  
座長：澁谷和俊 (東邦大学医学部 病院病理学講座)

LS-1 「深在性真菌症の血清診断のUp-To-Date」

掛屋 弘 (大阪公立大学大学院医学研究科 臨床感染制御学)

LS-2 「感染症の遺伝子検査の現状と展開」

前田卓哉 (埼玉医科大学 臨床検査医学 (埼玉医科大学病院 中央検査部))

14:20-14:35 **特別講演** 座長：前崎繁文 (埼玉医科大学 感染症科・感染制御科)

SL 「懇話会がめざすもの」

澁谷和俊 (東邦大学医学部 病院病理学講座)



14:40-15:40

**教育講演2**

共催：住友ファーマ株式会社

座長：前崎繁文（埼玉医科大学 感染症科・感染制御科）

**EL2 「抗真菌薬の安全性に関する新しい知見と antifungal stewardship」**

泉川公一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野／  
長崎大学病院 感染制御教育センター）

15:50-16:50

**シンポジウム2「深在性真菌症の感染マネジメント」**

共催：MSD株式会社

座長：神田善伸（自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター 血液科）

**SY2-1「侵襲性真菌感染症の治療戦略」**

冲中敬二（国立がん研究センター東病院 感染症科／  
国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科）

**SY2-2「血液疾患における真菌予防の実際と最新戦略」**

大西 康（東北大学病院 血液内科）

16:50-

**幹事会報告・優秀演題表彰・閉会の辞**

## 第2会場 (42F 高尾)

10:10-10:55

### 一般演題「深在性1」

座長：時松一成（昭和大学医学部内科学講座 臨床感染症学部門）

- O-01 「ニューモシスチス肺炎と鑑別を要した *Talaromyces marneffei* 肺炎の一例」  
戸叶美枝子（埼玉医科大学病院 感染症科・感染制御科／埼玉医科大学医学部 免疫学）
- O-02 「*Malassezia slooffiae*による外耳道炎から乳突蜂巣炎に進展した1例」  
須賀優斗（埼玉医科大学国際医療センター 中央検査部）
- O-03 「剖検で判明した深在性真菌症の最適な原因真菌の検索方法について」  
定本聡太（東邦大学医学部 病院病理学講座／国立感染症研究所 真菌部）

10:55-11:40

### 一般演題「基礎1」

座長：村山琮明（国立感染症研究所 真菌部）

- O-04 「*Cryptococcus neoformans*の病原性因子の網羅的探索」  
浜本 洋（帝京大学医真菌研究センター）
- O-05 「カンジダ属の病原性と酸素濃度の関連性に関する解析」  
阿部雅広（国立感染症研究所 真菌部）
- O-06 「*Candida tropicalis*の各酸素濃度におけるバイオフィルム形成能の評価」  
越川拓郎（聖マリアンナ医科大学医学部 微生物学教室／国立感染症研究所 真菌部）

11:40-12:25

### 一般演題「基礎2」

座長：槇村浩一（帝京大学医真菌研究センター）

- O-07 「LAMP法を用いた *Aspergillus fumigatus* 検出試薬の有用性の検討」  
渡辺 哲（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野／千葉大学医学部附属病院 感染症内科）
- O-08 「サンドイッチ凍結・凍結置換法によるマウス組織の電顕観察」  
山口正視（千葉大学真菌医学研究センター）
- O-09 「病原真菌 *Trichosporon asahii*における *ku70* 遺伝子の欠損による遺伝子欠損株の作製効率の上昇」  
松本靖彦（明治薬科大学 微生物学研究室）

14:20-15:05

**一般演題「深在性2」**

座長：光武耕太郎（埼玉医科大学国際医療センター 感染症科・感染制御科）

O-10 「Antifungal stewardshipにおけるプロセス指標の設定とその評価」

浜田幸宏（東京女子医科大学病院 薬剤部）

O-11 「日本病理剖検輯報を用いた東邦大学3医療センターにおける深在性真菌症の経年的発生動向調査」

海野歩美（東邦大学医学部 医学科）

O-12 「カンジダ性胎盤炎の文献的考察」

大高 悠（東邦大学医学部 医学科）

15:05-15:35

**一般演題「基礎3」**

座長：渡辺 哲（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野／千葉大学医学部附属病院 感染症内科）

O-13 「植物精油含有抗菌組成物ペリシトールの揮発性抗菌力を用いたアロマインソール開発」

石島早苗（帝京大学医真菌研究センター）

O-14 「ヒトキチナーゼを用いた真菌細胞壁キチンの高感度検出法の開発」

山中大輔（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

15:35-16:05

**一般演題「基礎4」**

座長：山田 剛（帝京大学医真菌研究センター）

O-15 「*Aspergillus fumigatus*においてCyp51Aの機能欠損はアゾール感受性上昇に寄与する」

馬嶋秀考（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

O-16 「COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) 患者から単離された5-fluorocytosine (5-FC) への感受性が異なる*Aspergillus fumigatus*について」

新居鉄平（千葉大学真菌医学研究センター）

16:05-16:50

**一般演題「皮膚科その他」**

座長：金子健彦（和洋女子大学大学院総合生活研究科）

O-17 「外科的切除を行った臀部のクロモブラストミコーシスの一例」

星野 優（東京医科大学 皮膚科学分野）

O-18 「皮膚糸状菌p21-activated kinase TrC1a4によるアクチンを介した菌糸成長制御」

石井雅樹（武蔵野大学薬学部）

O-19 「アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎における原因真菌の検討」

井上なつき（東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科）

**MEMO**

A series of horizontal dashed lines for writing.

# 教育講演 1

## なぜ治す？どう治す？ 改めて考える爪白癬治療

座長

原田和俊（東京医科大学 皮膚科学分野）

演者

木村有太子（順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科）

共催：科研製薬株式会社

## なぜ治す？ どう治す？ 改めて考える爪白癬治療

木村有太子

順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科

爪白癬は、足白癬が先行し、爪の周囲の皮膚より連続的に爪甲下角質へ菌が侵入し、爪甲下角質増殖が生じる疾患である。爪白癬は40歳を超えて罹患率が上昇し、特に高齢者の割合が増加している。

足趾の爪は歩行時・立位時に足を安定させる役割があり、爪に異常があると下肢機能が低下し、歩行障害や転倒の原因になる。また、爪はさまざまな外的刺激により変形・損傷、感染を起こしやすく、爪のトラブルは痛みや歩行障害だけでなく、糖尿病患者や透析患者の壊疽に直結することもある。糖尿病有病者と糖尿病予備群は合わせて約2,000万人いるといわれている。また糖尿病有病者の割合は最近20年間で増加傾向にある。日本では、糖尿病患者の急増や高齢社会の到来にともない糖尿病や末梢動脈疾患による足病変が増加している。60歳以上の約700万人が足病変を発症しており、末梢動脈疾患の有病者数は320万人、下肢切断に至るケースは年間1万人以上に上ると推定されている。糖尿病性潰瘍の病態は、①神経障害②血管障害③感染に分けられる。神経障害は、まず自律神経障害があって、骨の血流が増加すること骨の吸収が増加され、骨折を起こしやすい状態となる。運動神経障害では、足趾の変形が生じる、ハンマートゥーやクロウトゥーがある。変形があることで、足にかかる圧が高くなり、摩擦や擦れがさらに加わることで胼胝が形成されやすくなり、潰瘍がしやすい状態になる。また、動脈の血管内が粥状に硬くなるため、動脈が狭窄・閉塞することから、末梢動脈性疾患(PAD)になる危険性を含んでいる。さらに糖尿病患者は、知覚障害があるため、足に傷が出来ても気づかないことが多く、特に爪白癬の場合、厚くなった爪が変形して周囲の皮膚に食い込んだり、圧迫して爪床を傷つけることになり細菌感染症を起こし骨髓炎につながることもある。特に、糖尿病患者では白癬が重症化しやすい傾向にあり、このような状態にならないためにも、足や爪の白癬を軽視してはならないことがわかる。

フットケアの実践は足を清潔にし、皮膚および爪をよく観察し、微小あるいは軽度な病変を早期にみつけ、治療することである。足潰瘍や壊疽の引き金にもなり得る爪白癬は正しい診断の元、難治化、重症化する前に治療を行うべきである。治療は、抗真菌薬の内服療法(テルビナフィン、イトラコナゾール、ホスラブコナゾール)と、抗真菌薬の外用療法(エフィナコナゾール、ルリコナゾール)が使用できる。外用療法については、高い抗真菌作用をもち、ケラチン親和性が低く、菌が多く存在する爪甲下層まで浸透する特徴を持つエフィナコナゾールが発売されたことにより外用療法で治療されている症例も多い。簡便な治療であり、かぶれ以外の大きな副作用はないため、高齢者などへ使用しやすいメリットがある。しかし、長期間の治療を必要とするため、いかに治療を継続させるかが大切である。一方、内服療法は外用療法に比べ治療期間が短いので、アドヒアランスが比較的良いと言える。しかし、定期的な血液検査は必須であり、薬剤の相互作用

や肝機能障害などにより内服が困難な患者もいる。患者には、両者のメリットとデメリットを話し、患者に合わせた治療方法を選択する。早期から積極的に爪白癬の治療を行うことは、今後起こりうる重篤な病態を予防することができ、足の健康を維持することにもつながる。

本講演では自験例の経験をもとに爪白癬患者の症例ごとの治療の選択理由や、順天堂大学浦安病院でのフットケアの取り組みについても紹介する。



- ・ 高度な爪の変形・肥厚
- ・ 自分で爪が切れなくなる
- ・ 潰瘍形成→足の切断
- ・ 痛みで歩行障害→QOLの低下

## 略 歴

木村 有太子 (きむら うたこ)

### 学歴および職歴

- 2003年 獨協医科大学医学部 卒業
- 2003年 順天堂大学医学部附属順天堂医院 研修医
- 2006年 順天堂大学浦安病院皮膚科 専攻生
- 2007年 順天堂大学浦安病院皮膚科 助手
- 2012年 医学博士, 順天堂大学浦安病院皮膚科 助教
- 2013年 順天堂大学浦安病院皮膚科 准教授
- 2016年 ドイツ ミュンスター大学病院皮膚科 留学
- 2016年 順天堂大学浦安病院皮膚科 准教授
- 2021年 順天堂大学医学部 皮膚科学講座 講師 (非常勤)

### 資格

- 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医
- 日本皮膚科学会認定美容皮膚科・レーザー指導専門医
- 日本医真菌学会認定専門医
- レーザー専門医、レーザー指導医





# 教育講演2

## 抗真菌薬の安全性に関する新しい知見と antifungal stewardship

### 座長

前崎繁文（埼玉医科大学 感染症科・感染制御科）

### 演者

泉川公一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野／  
長崎大学病院 感染制御教育センター）

共催：住友ファーマ株式会社

# 抗真菌薬の安全性に関する新しい知見と antifungal stewardship

泉川公一

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野 / 長崎大学病院 感染制御教育センター

深在性真菌症において、確実な効果を発揮する抗真菌薬は患者の予後を改善するために必須である。抗微生物薬の中でも、抗菌薬は乱用すると耐性菌が産生され、新薬がないことも手伝って、現在は、その適正使用が強く求められている。いわゆる antimicrobial stewardship による適正使用は、診療報酬上でも点数が算定されており、今春の改定でも点数がさらに引き上げられ、日本において、薬剤耐性菌への対策が、より一層、重要視されていることを示している<sup>1)</sup>。

一方、深在性真菌症における抗真菌薬の適正使用については、どうであろうか？

真菌症に詳しい先生方にとっては常識ではあるものの、一般の臨床医にとっては馴染みが薄いと思われる。最近では、*Candida auris* のように、薬剤耐性だけではなく、感染対策にも十分な注意をしないといけない真菌も登場し<sup>2)</sup>、糸状菌でも薬剤耐性真菌は認められ<sup>3),4)</sup>、抗真菌薬の適正使用、いわゆる antifungal stewardship (AFS) については、より一層の啓発が求められている。臨床検体から検出された真菌、その薬剤感受性をベースに、選択すべき抗真菌薬を頭にうかべ、患者の感染巣、状態、併用薬剤などを念頭に絞り込み、適切な用法用量を設定する、といった一連のプロセスについて、一般臨床医がしっかりと実践できるように AFS としてサポートをすることが感染症医、あるいは薬剤師の役割となる。



本シンポジウムでは、抗真菌薬の有効性、安全性に焦点をあて、最新の情報を先生方とシェアさせていただき、AFSが市民権を得るには、どうすべきか？一緒に考えさせていただきたい。

- 1) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス 日本化学療法学会雑誌 65 (5) : 650-687, 2017.
- 2) Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities - June 2016  
Global Emergence of Invasive Infections Caused by the Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/candida-auris-alert.html>
- 3) Howard S J, Cerar D, Anderson M J, Albarrag A, Fisher M C, Pasqualotto A C, et al: Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1068-76.
- 4) Bueid A, Howard S J, Moore C B, Richardson M D, Harrison E, Bowyer P, et al: Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2116-8.

## 略 歴

### 泉川 公一 (いずみかわ こういち)

#### 専門

感染症、真菌学、呼吸器病学、感染制御学

#### 認定医・専門医・指導医

日本内科学会総合専門医・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

日本医真菌学会認定専門医

日本化学療法学会抗菌化学療法指導医

ICD制度協議会認定インфекションコントロールドクター

日本医師会認定産業医



#### 受賞歴

2010年 日本抗生物質学術協議会奨励賞

2020年 長崎県医学同窓会助成金

2011年 長崎県医師会医学研究助成金

2012年 上田記念感染症・化学療法研究奨励基金

2012年 日本医真菌学会研究奨励賞

2021年 日本医真菌学会学会賞

#### 職歴と研究

1994年 3月 長崎大学医学部 卒業

1994年 6月 長崎大学医学部附属病院第二内科 入局後、研修

1996年 4月 長崎大学医学部大学院臨床検査医学教室  
(出血性大腸菌、緑膿菌、レジオネラ症、 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌の基礎研究)

2000年 4月 長崎大学医学部附属病院 医員

2000年 5月 米国国立衛生研究所 (NIH) 留学 (カンジダの薬剤耐性の基礎研究)

2003年 8月 地方職員共済組合長崎県診療所 勤務

2004年 7月 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター 勤務

2005年 4月 長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科 助教

2009年 4月 米国国立衛生研究所 (NIH) 留学 (アスペルギルスの耐性・病原因子に関する基礎研究)

2009年10月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究展開医療科学講座 (第二内科) 助教

2011年 4月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究展開医療科学講座 (第二内科) 講師

2013年 4月～現在 長崎大学病院感染制御教育センター センター長

2014年 3月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座 臨床感染症学分野 教授

2017年 4月～現在 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野 教授 (組織再編による名称変更による)

2020年10月～現在 長崎大学 副学長 (新型コロナウイルス感染症対策担当)

# シンポジウム1

## 皮膚真菌症の診断・治療を再考する

### 座長

福田知雄（埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科）

### 演者

SY1-1 「実証と会話力で治す皮膚真菌症」

五十棲健（東京警察病院 皮膚科）

SY1-2 「皮膚真菌症の患者との向き合い方」

小川祐美（順天堂大学医学部 皮膚科）

共催：サンファーマ株式会社

## 実証と会話力で治す皮膚真菌症

五十棲健

東京警察病院 皮膚科

今回の懇話会におけるテーマである「討論しようぜ。医真菌」の意を受け、演者も活発な討論で懇話会を盛り上げたいところである。しかしながら、現実的に発表と討論の時間が限定されているため、会頭の真意とは少しずれるかもしれないが、皮膚真菌症診断治療で用いられるべき会話力について論じてみたい。

医学領域で頻繁に議論される Evidence Based Medicine (EBM) については、それが医学的に重要であることは基本認識で良いと考えられる。一方で、個々の統計学的なアプローチだけでは医学的諸問題が解決しないことも比較的広く認識されており Evidence に対比して Narrative Based Medicine (NBM) が重要であることも強調されてきた。

幸いなことに、我々が扱う皮膚真菌症は医学領域感染症のなかでも特に古い歴史と実績、Evidenceの蓄積があり、すでに実効性の高い検査方法と治療薬が開発されている領域であり、うまくやりさえすれば、当該疾患を根治に導くことが可能である。

一方で、実際の臨床の現場では治療のコンプライアンスは必ずしも高いとは言えず、皮膚真菌症は相変わらず全世界で蔓延しているという現実を直視しなければならないであろう。それでは、現実的な諸問題を解決に導く方法はないのであろうか？

近年ノーベル経済学賞を受賞し、経済界各方面で応用されている行動経済学理論によれば、人々は必ずしも合理的な行動をとるわけではないこと、および、ちょっとした工夫で人々の行動変容を促すことが示唆されている。

すなわち、人々は、うすうす皮膚真菌症に罹患していると気づいていても、おおむね本当に不快になるまで放置しているか、少し治療を開始しても、その場しのぎになるということが臨床医の一般認識としてしまえば、患者が指示通り治療をしないとしても、きわめて人間的でむしろあたりまえのことであり、いちいち落胆する必要もないという認識に立つことが可能であろう。

それでは、どうしたらおおむね「その場しのぎ」になりがちな人々に行動変容と継続性を促すことができるのであろうか？

世の中には実態のない根拠で人々の行動を変容させてしまう「詐欺」「洗脳」という領域まであり、その反動もあってか、人々は簡単には「口車にのらない」ようにトレーニングされている。特に重症なケースではさらに「医者嫌い」「医療不信」あるいは「理数系嫌い」も稀であるとも言えず、よっぽど困った場合にしか医療機関を受診しないケースも経験される。

そこで筆者がしばしば試みており、「理数系ぎらい」な人々にもおおむね好評である文系的なアプローチと実証的なアプローチを紹介してみたい。

反応には極めて個人差があり、理数系の人には理論的な説明が求められる場合もあるのでそれ

は皆さまも得意にされているかと思われる。一方で、「理数系嫌い」の人々は、文系的なトレーニングを受けていることも想定されるであろう。したがって、理数系嫌いであれば、逆に言えば歴史好き、推理小説好き、文学的表現好きということもしばしば経験され、以下の事項を提言してみたい。

すなわち

- 1) ことわざ、故事成語、慣用句を用いて行動変容を促す
- 2) 病原真菌を提示して、「犯罪捜査」に例えて、事件を解決しましょうと促す
- 3) 歴史的な事項やスポーツの表現を応用して治療継続を促す
- 4) 最初が肝心というが如く、安易な見通しではなく、長期的な治療が必要であることを最初から説明しておく

以上、私見を交えて提言させていただきたい。当日活発な議論の時間はないかもしれないが、本発表が皆様の日常臨床に些少なりとも参考になり、患者の合理的な行動変容促進に応用していただければ幸いである。



## 略 歴

### 五十棲 健 (いおすみ けん)

#### 学歴および職歴

- 1984年 東京大学医学部医学科 卒
- 1984年 東京大学医学部皮膚科教室 入局
- 1986年 関東逋信病院皮膚科
- 1987年 東京大学医学部皮膚科 助手
- 1989年 米国留学、University of Oklahoma、postdoctoral fellow  
(皮膚科学教室および生化学分子生物学教室所属)
- 1991年 東京大学医学部皮膚科 助手
- 1993年 東京大学医学部講師分院皮膚科 外来医長
- 1994年 東京大学医学部講師附属病院皮膚科 外来医長
- 1995年 東京大学医学部講師皮膚科 専任講師
- 1997年 東京警察病院皮膚科 部長、現在に至る
- 兼任 東京大学医学部 非常勤講師  
東京警察病院看護専門学校 講師

1988年12月 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医

1994年 4月 医学博士(東京大学)

2009年 6月 日本医真菌学会認定専門医

#### 所属学会

- 日本医真菌学会(評議員)
- 日本皮膚科学会(東京支部代議員)
- 日本研究皮膚科学会(評議員)
- 日本臨床皮膚科学会
- 日本色素細胞学会
- 日本皮膚外科学会
- American Academy of Dermatology





# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

# 皮膚真菌症の患者との向き合い方

小川祐美

順天堂大学医学部 皮膚科

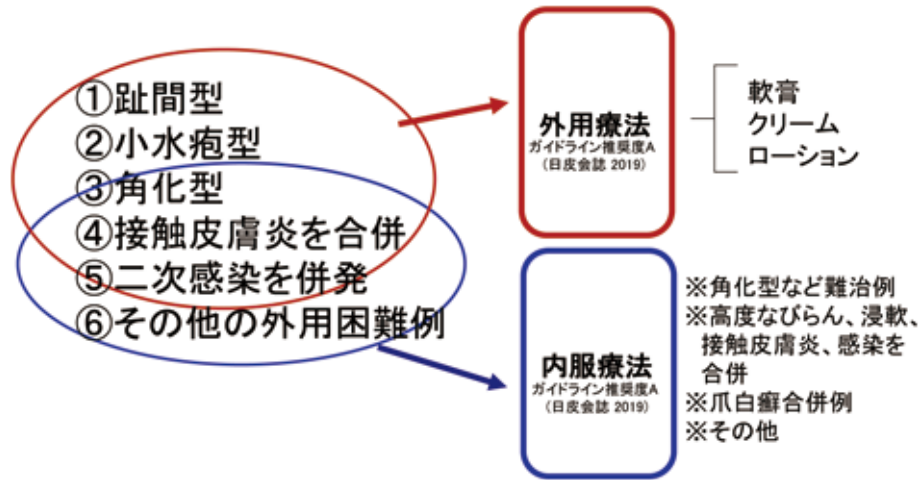
白癬、カンジダ、癬風は、日常診療でよく遭遇する表在性皮膚真菌症である。その中でも特に白癬は頻度が高く、足白癬・爪白癬は皮膚科外来受診患者の10%ほどを占める。潜在的な患者はさらに多いと言われている。

足・爪白癬の診断において、皮膚科医であれば視診で足白癬・爪白癬であろうという予測がつく。しかし菌の有無を確認し確実な診断をするには鏡検が必須となる。白癬の検体採取のコツは病型によって違う。検体採取には撮子、剪刃、クレドールを使い分けるとよい。爪白癬では、通常はニッパーを用いて病変部を採取するが、病型によっては工夫が必要である。真菌培養は全例実施が理想だが、多忙な外来においては時間的制約がある。臨床症状がいつもと少し違うと感じた時や治療抵抗性の病変については真菌培養を行いたい。

足白癬の治療は、外用療法が主である。外用薬の形態は軟膏、クリーム、ローションの3種類あり、症状に合わせて選択する。内服療法は、角化型のような難治例や、高度なびらん、浸軟、接触皮膚炎、感染を合併するなど外用抗真菌薬が適さない場合に適応となる(図1)。足白癬の外用療法による治療期間は、部位や症状により異なり、比較的軽症の趾間型でも2か月以上、角化型では6か月以上が目安である。爪白癬の治療は、内服薬3種類、外用薬2種類があり、その選択方法は、爪白癬の病型と患者の背景を鑑みて選択する(図2)。治療期間は、病巣範囲や爪の伸長速度によっても異なり、短くても数カ月、症例によっては1年以上かかることもある。

本講演では、実際の症例を供覧しながら足・爪白癬の診断と治療について解説し、治療の選択方法も再確認する。どちらも治療期間が比較的長期に渡るため、患者のアドヒアランス向上のために私たちができることを考えたい。

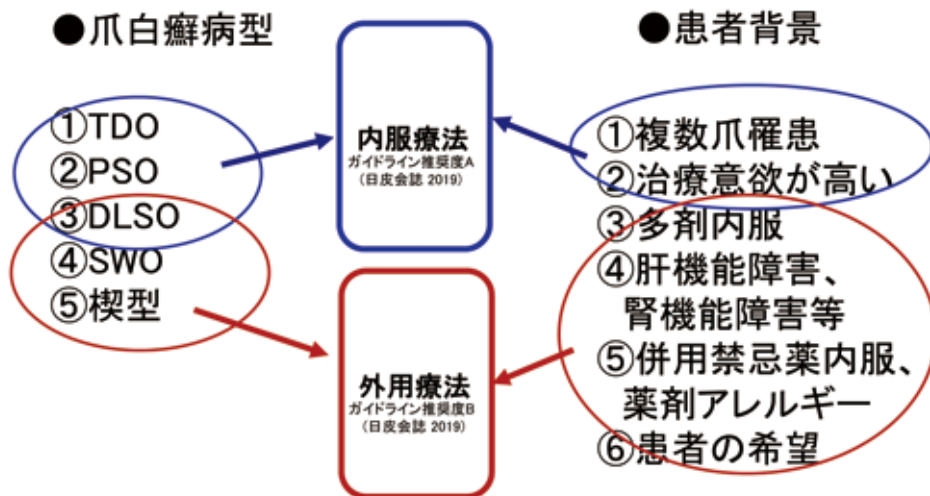
## 治療法の選択 足白癬の場合



Yumi Ogawa  
Juntendo University

図1

## 治療法の選択 爪白癬の場合



Yumi Ogawa  
Juntendo University

図2

## 略 歴

小川 祐美 (おがわ ゆみ)

### 学歴および職歴

2000年 順天堂大学医学部 卒業、同大学 臨床研修医

2002年 東京臨海病院 勤務

2005年 日本皮膚科学会認定専門医 取得

2008年 順天堂大学大学院 修了、医学博士  
同大学皮膚科 准教授

2009年 日本医真菌学会認定専門医 取得

2016年 順天堂大学医学部皮膚科 非常勤講師

現在に至る



# シンポジウム2

## 深在性真菌症の感染マネジメント

### 座長

神田善伸（自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター 血液科）

### 演者

#### SY2-1 「侵襲性真菌感染症の治療戦略」

冲中敬二（国立がん研究センター東病院 感染症科／  
国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科）

#### SY2-2 「血液疾患における真菌予防の実際と最新戦略」

大西 康（東北大学病院 血液内科）

共催：MSD株式会社

## 侵襲性真菌感染症の治療戦略

冲中敬二

国立がん研究センター東病院 感染症科 / 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科

侵襲性真菌感染症は予後の悪い感染症であり、予後改善のためには早期の治療導入が必要となる。しかし侵襲性真菌症は早期の診断が困難なものも多い。このため、リスクの高い急性白血病や造血幹細胞移植などの高度な好中球減少を伴う血液疾患治療下では抗真菌薬予防投与が推奨されている。

フルコナゾールを中心とした予防投与の浸透により急性白血病や造血幹細胞移植治療下では侵襲性カンジダ感染症より侵襲性アスペルギルス症の頻度が高くなっている。このためフルコナゾールの予防投与下での広域抗菌薬不応発熱性好中球減少症ではアスペルギルスを念頭に置き、抗糸状菌作用を有するアゾール系抗真菌薬やエキノキャンディン系抗真菌薬による経験的治療や Diagnostic driven 治療が行われてきた。経験的治療は発熱が続くことを契機に糸状菌のカバーを開始し、Diagnostic driven 治療はアスペルギルスガラクトマンナン抗原検査やCT検査で侵襲性アスペルギルス症を疑う所見が得られた際に糸状菌のカバーを開始するという戦略である。後者は使用する抗真菌薬量を減らすことを可能とし、医療経済や抗真菌薬の適正使用という点で優れるものの治療開始の遅れによって深在性真菌症の頻度が増加することが懸念された。しかし多くの研究で治療成績という点では Diagnostic driven 治療は経験的治療に遜色がない。2020年に国内からD-INDEXという指標が閾値を超えた際に糸状菌カバーを開始する治療戦略の有用性が示されている。

近年では糸状菌をスペクトラムに含む抗真菌薬による予防投与も広く行われるようになり、ムーコルやフザリウムなど稀な侵襲性真菌症への注意も必要となってきている。これらの感染症も予後改善のためには早期の治療開始が重要となり、確定診断前の治療導入が重要となる。投与されていた抗真菌薬から Breakthrough する可能性がある真菌を検討し、丁寧に患者を診察したうえで治療に用いる抗真菌薬を選択する必要がある。

本講演ではこのような治療戦略について考えてみたい。

## 略 歴

### 冲中 敬二 (おきなか けいじ)



#### 学歴および職歴

- 2000年4月 浜松医科大学 卒業。
- 2000年5月～2003年4月 浜松医科大学医学部附属病院、聖隷浜松病院で内科初期研修。
- 2003年5月～2008年3月 血液内科後期研修および医師として静岡県西部の総合病院（聖隷浜松病院、袋井市民病院、浜松医科大学医学部附属病院）勤務。
- 2008年4月 静岡がんセンター感染症内科で後期研修。
- 2011年4月 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科で後期研修。10月より総合内科併任。
- 2015年9月 国立がん研究センター東病院 総合内科に異動。
- 2022年1月 国立がん研究センター東病院 感染症科、国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 併任（現職）。

#### 専門分野

がん患者の感染症（特に造血幹細胞移植に関する感染症）

#### 現在の主な仕事内容

がん患者の感染症コンサルテーション業務および感染対策、管理業務

## 血液疾患における真菌予防の実際と最新戦略

大西 康

東北大学病院 血液内科

血液疾患において深在性真菌症のリスクとなる宿主因子として、EORTC/MSG 診断基準では遷延性好中球減少、同種造血幹細胞移植（同種移植）、ステロイド剤やその他の免疫抑制薬の使用を挙げている。特に、好中球数 100/ $\mu$ L 未満、好中球減少期間が7日間以上の例ではリスクが高くなる。このため、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、急性リンパ性白血病（ALL）に対する化学療法や同種移植では深在性真菌症の頻度が高く、同種移植における発症率は10%前後にのぼる。特に寛解導入不応例、非寛解期の移植では好中球が回復しない状態で治療が継続されるためリスクが高い。その他、HLA 不一致移植や臍帯血移植、同種移植後の移植片対宿主病（GVHD）に対するステロイド治療中はリスクが高くなる。近年、臍帯血移植やHLA 半合致（ハプロ）移植の割合が増えており、深在性真菌症対策の重要性が増している。

同種移植患者における深在性真菌感染症は死亡率が高く、早期診断による早期治療が重要となる。早期診断のために、真菌マーカーとしてアスペルギルスガラクトマンナン抗原や $\beta$ -D グルカンによるモニタリングを行う。これに加えて、好中球減少性発熱（FN）がみられる時は血液培養、胸部CTなどの画像検査で評価することが重要である。しかし、移植後は同種免疫反応による発熱をはじめ様々な要因で頻繁に発熱をきたすことから、毎回の発熱に対して胸部CT検査を施行することは難しく、胸部X線写真で経過を見る場合もある。また、海外の臨床試験ではガラクトマンナン抗原を週2回以上モニタリングするケースが多かったが、本邦のプラクティスでは週1回のモニタリングが一般的である。このため、画像検査で感染巣が同定される前に真菌マーカーの上昇のみで早期治療が成功するケースが多いとは言えない。また、真菌マーカーではモニタリングできないムコール症の場合はCTなどの画像検査で感染巣が同定されるまで診断に至らないことも多い。このため、同種移植において深在性真菌症の発症率を減らすためには抗真菌薬による予防が重要となる。

同種移植における深在性真菌症の一次予防として、エビデンスがあり広く用いられている抗真菌薬はフルコナゾール（FLCZ）である。FLCZは移植後早期の好中球減少期間において、*C.albicans*を標的として使用される。FLCZ 400mg/日とプラセボの無作為化比較試験で真菌感染症とそれによる死亡率を低下したことから400mg/日が推奨用量であるが、本邦では200mg/日で使用されることが多い。副作用が少ないことから使用しやすいが、*C.albicans*以外のカンジダ属には耐性であることが多く、糸状菌にも活性が期待できない点からハイリスクの移植例においてFNを認めた際は早期に他の抗真菌薬へ変更するケースが多い。FLCZ以外の一次予防としてミカファンギン（MCFG）50mg/日も選択肢となる。MCFG 50mg/日とFLCZ 400mg/日を比較した試験では侵襲性真菌感染症（疑い例を含む）の割合はMCFG群で有意に低い結果であった。

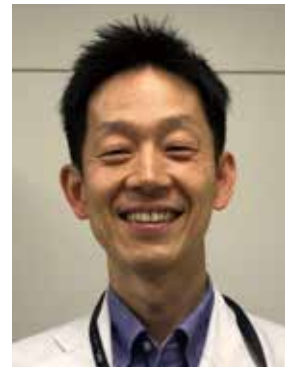


MCFGは*C.albicans*以外のカンジダ属にも比較的広い活性(*C.parapsilosis*以外)を有するのが利点となる。一方で、糸状菌の予防という観点では侵襲性アスペルギルス症の第一選択薬でもあるポサコナゾール(PSCZ)、ボリコナゾール(VRCZ)を用いた一次予防が選択肢となる。VRCZ 400mg/日とFLCZ 400mg/日の無作為化比較試験では主要評価項目である移植後180日時点での侵襲性真菌感染症が無い割合に有意差はなかったが、侵襲性アスペルギルス症はVRCZ群で低い傾向を認めた。糸状菌感染のリスクが高い状況ではVRCZによる一次予防のメリットが高いと考えられる。ただし、抗アスペルギルス活性を有する抗真菌薬投与中は血清ガラクトマンナンの感度が低下する(偽陰性が増える)点に注意が必要である。一方で、BALF中のガラクトマンナン抗原の感度は保たれることがIDSAのガイドラインでも示されている。また、イトラコナゾール(ITCZ)やVRCZなど抗アスペルギルス活性を有する抗真菌薬による予防下でもムーコル症の発症抑制は期待できない点に注意が必要である。

近年、アスペルギルス症だけでなくムーコル症に対しても一定の活性を有するポサコナゾール(PSCZ)による真菌感染予防が検討され、本邦においても、PSCZが造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防として2020年1月に承認された。さらに、2021年9月には侵襲性アスペルギルス症の治療に対する適応が追加され、深在性真菌症の予防及び治療に対する抗真菌薬の選択肢が広がった。これまで、重症GVHD患者を対象とした予防においてはFLCZと比較してPSCZが真菌感染症による死亡率を低下させたことや、AML/MDSに対する化学療法後の予防においてはFLCZまたはITCZと比較して有意に侵襲性真菌感染症の頻度を低下させ生存率を改善したことが報告されている。同種移植後に問題となるカンジダ症、アスペルギルス症、ムーコル症に対して活性を有するPSCZによる一次予防が可能となったことで、HLA不一致移植などハイリスク例における侵襲性真菌感染症の発症抑制と生存率の改善が期待される。本講演では、同種移植後のハイリスク例における真菌感染症対策を考察する。

## 略 歴

大西 康 (おおにし やすし)



### 学歴および職歴

- 1999年 東北大学医学部 卒業
- 1999年 仙台市立病院 内科研修医
- 2001年 国立がんセンター中央病院 内科レジデント (造血幹細胞移植科)
- 2005年 京都大学再生医科学研究所 (坂口研究室)
- 2008年 東北大学大学院医学系研究科 修了
- 2008年 東北大学 血液免疫科 助教
- 2015年 東北大学 血液免疫科 講師
- 2021年 東北大学 血液内科 講師

### 所属学会

- 日本内科学会 総合内科専門医・指導医
- 日本血液学会 専門医・指導医・評議員
- 日本造血・免疫細胞療法学会 認定医・評議員
- 日本骨髄バンク医療委員会 委員

# ランチオンセミナー

## 感染症の血清診断と遺伝子検査

### 座長

澁谷和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）

### 演者

#### LS-1 「深在性真菌症の血清診断のUp-To-Date」

掛屋 弘（大阪公立大学大学院医学研究科 臨床感染制御学）

#### LS-2 「感染症の遺伝子検査の現状と展開」

前田卓哉（埼玉医科大学 臨床検査医学（埼玉医科大学病院 中央検査部））

共催：バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社

## 深在性真菌症の血清診断のUp-To-Date

掛屋 弘

大阪公立大学大学院医学研究科 臨床感染制御学

肺アスペルギルス症は主に血液疾患やステロイド・免疫抑制薬使用、既存の肺疾患を有する患者に発症する。近年では、COVID-19に合併する新型コロナウイルス関連肺アスペルギルス症(CAPA)も知られている。その診断に喀痰や気管支肺胞洗浄液(BAL)を検体とする真菌培養検査を実施することは、原因真菌を同定し、薬剤感受性を実施することで適切な抗真菌薬選択に有用であるが、真菌培養の陽性率は限られる。そのため血清診断や遺伝子診断による補助診断が期待される。

侵襲性肺アスペルギルス症の血清診断として、血清ガラクトマンナン(GM)抗原が利用される。血液領域ではGM抗原の感度・特異度は優れる(79%, および82%)という報告もあるが、病態によって結果は様々である。さらに抗真菌薬の予防投与がされている場合には、さらに感度が落ちることが報告されている。近年はBAL中のGM抗原検出は血清を用いるより感度が高く、その有用性が期待されている。2019年に改定されたEORTC/MSGの侵襲性肺アスペルギルス症の定義では血清GM  $\geq 1.0$  (1回) や気管支肺胞洗浄液のGM  $\geq 0.8$  と血清GM  $\geq 0.7$  を組み合わせるなどの定義変更が提案されている(表)。一方、GMとは異なる新たなターゲット(JF5)を検出する免疫クロマト法を利用した血清診断の開発も報告されており今後の開発が期待される。

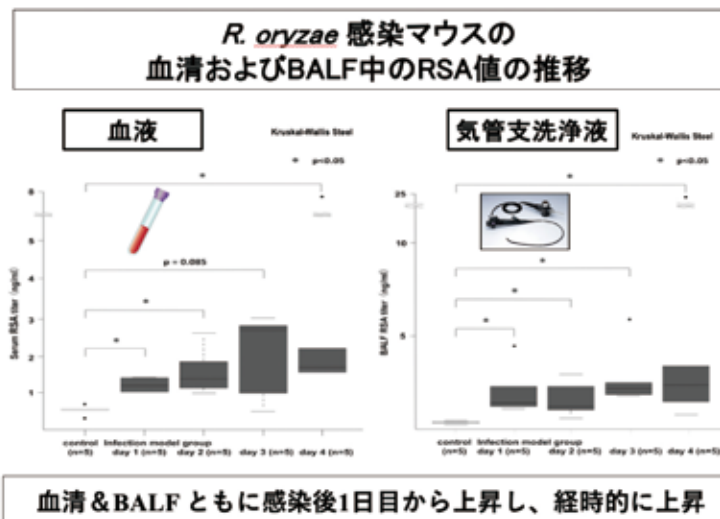
ムーコル症は主に血液疾患や悪性腫瘍、重症の糖尿病患者などに発症する。疾患の頻度が少なく、その検査法が限られるうえに患者の全身状態が不良であることから高侵襲の検査を実施することが難しい場合も多く、低侵襲で高感度の検査法が求められている。現在、海外を中心に末梢血を対象とした遺伝子診断法の成功例も報告されているが、血清診断法の臨床応用も期待される。当教室では本学細菌学教室、国立感染症研究所・真菌部と共同して、ムーコル症の血清診断法を開発中である。ムーコル症の原因真菌として最も多いRhizopus oryzaeより、シグナルシーケンス・トラップ法を用いて細胞表面もしくは細胞外に分泌される蛋白の中から特異蛋白(protein RSA; Rhizopus-specific antigen)を選出し、ELISA法でRSAを検出する手法を開発した。R. oryzae感染マウスの血清や肺胞洗浄液中に感染1日目より検出できることを確認した(図)。現在、ヒト臨床検体で解析を行っているが、臨床での実用化のためには、確定症例を中心としたさらなるデータの蓄積を必要としている。症例は限られるが、RSA抗原検出を試みた経験症例を含め、本講演では深在性真菌症の血清診断のアップデートを報告する。

## EORTC/MSD定義の変更(2019) 【微生物検査】

1. 喀痰、気管支肺胞洗浄液(BAL)、気管支ブラシもしくは吸引液よりアスペルギルスの培養陽性もしくは顕微鏡的に菌体を確認
2. ガラクトマンナン(GM); 抗原 血清、血漿、気管支肺胞洗浄液(BAL)、脳脊髄液(CSF)の一つで陽性
  - a. 血清もしくは血漿 GM  $\geq 1.0$ (1回)
  - b. 気管支肺胞洗浄液(BAL) GM  $\geq 1.0$
  - c. 血清もしくは血漿GM:  $\geq 0.7$  およびBAL GM $\geq 0.8$
  - d. 脳脊髄液(CSF) GM  $\geq 1.0$
3. アスペルギルス PCR:
  - a. 血漿, 血清, or 全血 2 回もしくは連続してPCR陽性
  - b. BAL液2回もしくはPCR複製(デュプリケート)にて陽性
  - c. 血清、血漿もしくは全血の1つが陽性、加えてBAL液のPCRが陽性

Jenks JD, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses* 64:1002-1014, 2021

表



Shibata W, et al. Detection of Rhizopus-specific antigen in human and murine serum and bronchoalveolar lavage. *Med Mycol*. 2020



## 略 歴

### 掛屋 弘 (かけや ひろし)



#### 学歴・職歴

- 1992年 3月 長崎大学医学部 卒業
- 1992年 4月 長崎大学医学部附属病院 第2内科 入局
- 1994年 4月～1998年 3月 長崎大学臨床大学院 (第2内科)
- 1998年 4月～2000年 3月 米国国立衛生研究所 (NIH) 留学
- 2000年 4月～2007年 5月 長崎県診療所、健康保険諫早総合病院、日赤長崎原爆諫早病院
- 2007年 6月 長崎大学医学部附属病院 助教
- 2008年 6月 長崎大学病院 講師
- 2012年10月～2013年 3月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座 (第2内科) 准教授
- 2013年 4月～2014年 9月 大阪市立大学大学院医学研究科 臨床感染制御学 准教授
- 2014年10月～ 大阪市立大学大学院医学研究科 臨床感染制御学 教授

#### 資格等

- 1992年 医師免許証 習得
- 2000年 インфекションコントロールドクター (ICD)
- 2000年 日本医師会 認定産業医、抗菌薬臨床試験指導者
- 2001年 日本内科学会 認定医
- 2005年 日本感染症学会 感染症専門医、日本呼吸器学会 専門医、日本医真菌学会 専門医
- 2009年 日本化学療法学会 抗菌化学療法指導医
- 2010年 日本感染症学会 感染症指導医
- 2013年 日本呼吸器学会 指導医、日本結核病学会 結核・抗酸菌症認定医
- 2015年 日本結核病学会 結核・抗酸菌症指導医
- 2017年 日本内科学会 総合専門医
- 日本化学療法学会 (理事)、日本感染症学会 (評議員)、日本呼吸器学会 (代議員)、日本医真菌学会 (幹事)、日本嫌気性菌感染症学会 (理事)



## 感染症の遺伝子検査の現状と展開

前田卓哉

埼玉医科大学 臨床検査医学（埼玉医科大学病院 中央検査部）

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の急速な感染拡大により、社会全体のさまざまな仕組みが大きく、そして、劇的に変化した。臨床検査分野においても想定をはるかに超えた様々な変化を経験し、その一つに遺伝子検査の急速な普及が挙げられる。いまや、小規模な診療所にも核酸増幅技術を原理とする POCT が配置され、「PCR 検査」という言葉は、広く社会に浸透した。来るべきポスト・コロナの時代において、これらの遺伝子検査機器とその「ノウハウ」を発展的に活用し、次なるパンデミックに備えるとともに、日常診療のツールとしてその運用を考える時代の到来が予測される。

本講演の前半では、PCR法をはじめとする核酸増幅検査の次なる技術である「ナノポア・シーケンス理論」に基づくゲノム解析法 (MinION Flongle, Nanopore, Oxford を使用した解析) を紹介したい。本方法は、特定の病原体の遺伝子配列情報を事前に必要とせず、患者検体にある病原体ゲノムを網羅的に解読することで、病気の診断を可能にする技術である。このゲノム解析技術では、新型コロナウイルスのような新興感染症に対し強力な検査ツールとなるほか、培養・同定が困難な病原体の検出、多くの耐性遺伝子情報の獲得、さらには混合感染や無症候性感染の解明にも威力を発揮できると期待する。技術は進化し、シーケンス・コスト低減とデータ解析のパイプライン (ソフトウェア) の充実が目まぐるしく、臨床検査への実用性への障壁は確実に解消しつつある。まさに「次世代」の到来である。

講演の後半では、ノカルジア症の菌種同定を例に、遺伝子検査の活用事例を報告する。本報告では、2011年8月から2022年1月にかけて、埼玉医科大学病院 中央検査部 細菌検査室で同定された *Nocardia* spp. (31 株；呼吸器検体 28 株, その他 3 株) の保存株を後方視的に解析した (埼玉医科大学病院 小野寺 梓らの解析データ)。16S rRNA シーケンスをもとに系統樹解析により遺伝的に菌種を同定したのち、MALDI-TOF/MS (Burker Daltonics) による菌種判定結果との一致率を検証し、当院での分離株の菌種頻度を明らかにした。本解析では、*N. elegans* (6 株, 19.0%)、*N. abscessus* (5 株, 16%) と続き、国内でもっとも多く分離頻度が報告される *N. farcinica* は検出できなかった (表)。さらに、MALDI-TOF/MS による判定一致率はいまだ低く、ノカルジア属の菌種同定にはさらなるデータベースの充実の必要性が明らかとなった。国内におけるノカルジア属菌の分離頻度に関する情報は限定的であり、地域や年代により大きく異なる可能性があることから、さらなるデータの集積の必要性あるといえる。



表 埼玉医科大学病院で分離されたノカルジア属の分離頻度

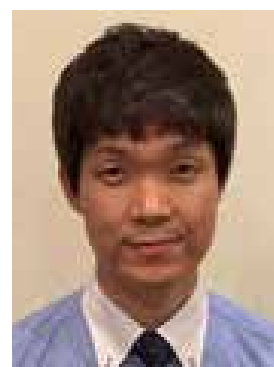
| 菌種名                     | 分離頻度 | 菌種名                        | 分離頻度 |
|-------------------------|------|----------------------------|------|
| <i>Nocardia elegans</i> | 19%  | <i>N. araoensis</i>        | 7%   |
| <i>N. abscessus</i>     | 16%  | <i>N. cyriaci-georgica</i> | 6%   |
| <i>N. asiatica</i>      | 16%  | <i>N. africana</i>         | 3%   |
| <i>N. nova</i>          | 10%  | <i>N. beijingensis</i>     | 3%   |
| <i>N. puris</i>         | 10%  | <i>N. wallacei</i>         | 3%   |
| <i>N. aobensis</i>      | 7%   |                            |      |

## 略 歴

### 前田 卓哉 (まえだ たくや)

#### 学歴および職歴

- 1998年3月 和歌山県立医科大学 医学部 卒業
- 1998年5月 東京都立駒込病院 内科系臨床研修医
- 2000年4月 慶應義塾大学大学院 医学研究科博士課程(熱帯医学・寄生虫学) 入学
- 2004年3月 同 修了
- 2004年4月 ヒューマンサイエンス財団リサーチレジデント(慶應義塾大学)
- 2005年4月 東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 医員
- 2005年6月 東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター 特任助教
- 2010年9月 防衛医科大学校 内科学(感染症・呼吸器) 講座 助教
- 2016年4月 埼玉医科大学医学部 微生物学 准教授
- 2019年9月 埼玉医科大学医学部 臨床検査医学 教授(大学病院中央検査部 部長)
- 2020年8月 埼玉医科大学病院 病院長補佐
- 2022年4月 埼玉医科大学病院 輸血・細胞移植部 部長(兼担)





# 一般演題

## 深在性 1

### 座長

時松一成（昭和大学医学部内科学講座 臨床感染症学部門）

### 演者

- O-01 「ニューモシスチス肺炎と鑑別を要した *Talaromyces marneffi* 肺炎の一例」  
戸叶美枝子（埼玉医科大学病院 感染症科・感染制御科／埼玉医科大学医学部 免疫学）
- O-02 「*Malassezia slooffiae* による外耳道炎から乳突蜂巣炎に進展した 1 例」  
須賀優斗（埼玉医科大学国際医療センター 中央検査部）
- O-03 「剖検で判明した深在性真菌症の最適な原因真菌の検索方法について」  
定本聡太（東邦大学医学部 病院病理学講座／国立感染症研究所 真菌部）

# ニューモシスチス肺炎と鑑別を要した *Talaromyces marneffe*肺炎の一例

戸叶美枝子<sup>1,2)</sup>、樽本憲人<sup>1)</sup>、酒井 純<sup>1)</sup>、小棚雅寛<sup>3)</sup>、  
内藤恵里佳<sup>4)</sup>、内田義孝<sup>4)</sup>、永田 真<sup>4)</sup>、前崎繁文<sup>1)</sup>

1) 埼玉医科大学病院 感染症科・感染制御科、2) 埼玉医科大学医学部 免疫学、  
3) 埼玉医科大学病院 中央検査部、4) 埼玉医科大学病院 呼吸器内科

**【症例】**中国勤務の47歳男性。X年7月上旬から乾性咳嗽が出現した。7月11日から労作時呼吸困難が出現し、7月18日に症状の改善なくSpO<sub>2</sub> 70% (室内気)であったため当院に緊急入院した。

**【臨床経過】**胸部CTですりガラス影を認め、 $\beta$ -Dグルカン550.7pg/mL、抗HIV抗体陽性が判明したため、*Pneumocystis jirovecii* PCRは陰性であったが臨床的にニューモシスチス肺炎を疑った。ST合剤の投与およびメチルプレドニゾンパルス療法を行った。血液培養からは糸状菌が検出されたが質量分析装置では判定困難だった。フサリウムやトリコスポロンの可能性を考えvoriconazoleを投与したところ、 $\beta$ -Dグルカンは検出感度以下となり、血液培養も陰性化した。退院後に抗HIV療法を開始した。次世代シーケンスによりInternal transcribed spacer領域について解析したところ*Talaromyces marneffe*菌血症と診断できた。

**【考察】***T. marneffe*感染症は東南アジアや中国でHIV感染者を中心に増加しているが、本邦では生息していない真菌である。本症例では肺炎が主な症状であり、 $\beta$ -Dグルカンも上昇していたことからニューモシスチス肺炎との鑑別を要した。

**【結語】**渡航歴があるHIV感染者では本疾患を鑑別に入れる必要がある。

# *Malassezia slooffiae*による 外耳道炎から乳突蜂巣炎に進展した1例

須賀優斗<sup>1)</sup>、酒井 純<sup>2)</sup>、渡辺典之<sup>2)</sup>、唐牛春香<sup>2)</sup>、宮崎義継<sup>3)</sup>、光武耕太郎<sup>2)</sup>

1) 埼玉医科大学国際医療センター 中央検査部、

2) 埼玉医科大学国際医療センター 感染症科・感染制御科、3) 国立感染症研究所 真菌部

*Malassezia* 属は皮膚の常在菌であるがまれに外耳道炎を起こすとされる。

今回我々は *Malassezia slooffiae* による外耳道炎から乳突蜂巣炎に進展した症例を経験したので報告する。

症例：70歳代男性 20XX年9月に左被殻出血と診断され、開頭血腫除去術が施行された。同年11月に左外耳道から膿の排出を認め、CT所見から乳突蜂巣炎と診断された。開頭術後であったが、頭蓋内への交通は否定的であった。開放性膿のグラム染色で *Malassezia* 様真菌が観察され、選択培地での培養から *Malassezia* 属と推定された。本菌は MALDI Biotyper では同定できなかったため、26S rRNA 遺伝子解析により *M. slooffiae* と同定された。治療では、抗真菌薬として L-AMB から VRCZ を計12週投与し、症状改善したためその後リハビリ目的にて転院となった。

*Malassezia* 属が乳突蜂巣炎を起こすことは極めて稀である。グラム染色で *Malassezia* 様真菌が観察された場合には、選択培地や遺伝子検査を用いて同定を試みる必要がある。

# 剖検で判明した深在性真菌症の 最適な原因真菌の検索方法について

定本聡太<sup>1,2)</sup>、雨宮和紀<sup>1)</sup>、篠崎 稔<sup>1)</sup>、村山琮明<sup>2)</sup>、阿部雅広<sup>2)</sup>、  
梅山 隆<sup>2)</sup>、栃木直文<sup>1)</sup>、宮崎義継<sup>2)</sup>、澁谷和俊<sup>1)</sup>

1) 東邦大学医学部 病院病理学講座、2) 国立感染症研究所 真菌部

深在性真菌症は造血幹細胞移植後の患者において高い死亡率を誇る感染症であり、死後の解剖にて証明されることも少なくない。剖検後、初めて深在性真菌症の存在が病理診断にて明らかになった場合、菌種同定のための培養や凍結組織の確保は難しく、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体が唯一の手掛かりとなることも多い。真菌の形態による病理診断は、簡便かつ、迅速な優れた手法であるが、形態的に類似する菌種の鑑別は困難な場合も多い。近年では、正確な菌種同定にFFPE 検体を用いたPCR法とシーケンスによる真菌同定が頻用されているが、通常の生検や外科切除材料のFFPE 検体と比較した際、組織自体の腐敗やホルマリン固定等により、DNA抽出に影響が出やすい剖検例のFFPE 検体では検討がうまくいかないことも経験する。今回、剖検後に診断された播種性ムーコル症の症例を用いて、FFPE 検体の材料で利用可能な分子生物学的な手法である免疫染色、ISH法、PCR法等の補助診断法を用いて原因真菌の同定を試み、剖検例のFFPE 例における効率的な深在性真菌症の分子生物学的な補助診断法に関して検討を行なった。今回の検討でもいずれの分子生物学的な補助診断法にも一長一短があることが示唆されたが、病理診断と並んでこれらの手法を試みることでより正確な真菌同定につながると考えられる。

# 一般演題

## 基礎 1

### 座長

村山琮明（国立感染症研究所 真菌部）

### 演者

O-04 「*Cryptococcus neoformans*の病原性因子の網羅的探索」

浜本 洋（帝京大学医真菌研究センター）

O-05 「カンジダ属の病原性と酸素濃度の関連性に関する解析」

阿部雅広（国立感染症研究所 真菌部）

O-06 「*Candida tropicalis*の各酸素濃度におけるバイオフィルム形成能の評価」

越川拓郎（聖マリアンナ医科大学医学部 微生物学教室／国立感染症研究所 真菌部）

## *Cryptococcus neoformans*の 病原性因子の網羅的探索

浜本 洋<sup>1)</sup>、石島早苗<sup>1)</sup>、Suresh Panthee<sup>2)</sup>、関水久<sup>2)</sup>

1) 帝京大学医真菌研究センター、2) 帝京大学薬学部

*Cryptococcus neoformans*は、全ゲノム情報が解読されているが、多くの遺伝子の機能は明らかになっていない。そこで、病原性に寄与する遺伝子を同定するため、我々が確立した二段階破碎法を用いて、マウスに感染状態の菌の遺伝子発現を網羅的に解析した。その結果、YPD培地での培養条件と比べ、マウスの脳においては510遺伝子が5倍以上発現上昇していた。それらの遺伝子群の大部分は機能未知遺伝子であった。そこで、発現量が培地条件と比較し20倍以上上昇した遺伝子の破壊株の病原性をカイコ感染モデルで検証したところ、半数の遺伝子破壊株で病原性が低下していた。一方、それらの遺伝子破壊株の試験管培養条件における増殖速度は、野生型株と変わらなかった。また、それらの大半の遺伝子破壊株はマウスモデルにおいて病原性が低下していた。従って、宿主内で発現量が増加した遺伝子の大部分が、病原性を発揮する上で重要な働きをしていると考えられる。



# カンジダ属の病原性と酸素濃度の 関連性に関する解析

阿部雅広<sup>1)</sup>、定本聡太<sup>1)</sup>、篠原孝幸<sup>1)</sup>、永森晶子<sup>1)</sup>、名木 稔<sup>1,2)</sup>、宮崎義継<sup>1)</sup>

1) 国立感染症研究所 真菌部、2) 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター

**【背景】**カンジダ属はヒトの皮膚・粘膜に定着し、免疫不全を契機にカンジダ血症を発症する。定着部位の環境条件は多彩であり、特に酸素濃度は皮膚などの好気環境から消化管・腔などの低酸素環境（微好気・嫌気）まで様々である。しかし、従来の研究の多くは好気条件での検証であり、低酸素環境での研究は寡少である。本研究では、酸素濃度がカンジダ属病原性に与える影響につき、マウスモデルを用いて評価した。

**【方法】**野生型C57BL/6 マウスに、カンジダ属を経静脈的に感染させる系（播種性カンジダ症マウスモデル）にて、感染後の臓器（腎臓・脳）内真菌量を評価した。カンジダ属は *Candida albicans* (SC5314株および臨床分離株)、*C. tropicalis* (ATCC 750株) および *C. auris* (AR 0382株) を用いた。また、酸素濃度との関連性評価として前培養条件を好気・微好気（酸素濃度5%および1%）・嫌気で行った上で接種菌液を作製・感染させる群を設定した。

**【結果】***C. albicans*を用いた解析では、好気・嫌気条件と比較して微好気条件で前培養を行い感染させた群で感染2日・4日後の臓器内真菌量が有意に多い結果であった。一方、*C. tropicalis*・*C. auris*を用いた解析では感染7日後の臓器内真菌量に有意な群間差を認めなかった。

**【結語】***C. albicans*は低酸素環境、特に微好気条件において病原性の亢進する可能性が示唆される結果であった。今後は病原因子や臓器の病理学的解析などについて評価を進める。

# *Candida tropicalis*の各酸素濃度における バイオフィルム形成能の評価

越川拓郎<sup>1,2)</sup>、阿部雅広<sup>2)</sup>、篠原孝幸<sup>2)</sup>、定本聡太<sup>2)</sup>、  
名木 稔<sup>2,3)</sup>、竹村 弘<sup>1)</sup>、宮崎義継<sup>2)</sup>

1) 聖マリアンナ医科大学医学部 微生物学教室、2) 国立感染症研究所 真菌部、  
3) 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター

**【背景】**ヒト体内の酸素濃度は、組織により、好気～嫌気環境まで様々である。*Candida*属は様々な部位に定着するが、その定着には酸素濃度が影響していることが推測される。本研究では、様々な酸素条件における*Candida tropicalis*のバイオフィルム形成能について検討した。

**【方法】***C. tropicalis* (基準株および臨床分離株) の、好気、微好気 (酸素濃度5%)、嫌気条件でのバイオフィルムをクリスタルバイオレット法での定量および顕微鏡観察での形態評価で解析した。培地はRPMI/MOPSおよび生体環境を模するため、ウシ胎児血清 (FBS) を加えたRPMI/MOPSの2条件を設定した。

**【結果】**いずれの株でも、*C. tropicalis*のバイオフィルム形成量は低酸素条件 (微好気、嫌気) で増加を認めた。また、顕微鏡観察では低酸素条件での菌糸形成率増加を認めた。FBS添加RPMI/MOPS条件ではバイオフィルム形成量がRPMI/MOPS単独時より全体として減少したが、好気条件よりも低酸素条件で、FBS添加によるバイオフィルム形成の増加傾向が顕著であった。

**【結論】***C. tropicalis*は低酸素条件で、バイオフィルム形成および菌糸形成が促進された。また、FBS添加によりバイオフィルム形成量は低下するが、低酸素条件ではFBS添加がバイオフィルム形成に正の作用を有することが示唆された。本研究より*C. tropicalis*はヒト体内を模した低酸素・FBS添加条件でより強いバイオフィルム形成が示唆された。

# 一般演題

## 基礎2

### 座長

榎村浩一（帝京大学医真菌研究センター）

### 演者

O-07 「LAMP法を用いた *Aspergillus fumigatus* 検出試薬の有用性の検討」

渡辺 哲（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野／  
千葉大学医学部附属病院 感染症内科）

O-08 「サンドイッチ凍結・凍結置換法によるマウス組織の電顕観察」

山口正視（千葉大学真菌医学研究センター）

O-09 「病原真菌 *Trichosporon asahii* における *ku70* 遺伝子の欠損による遺伝子欠損株の作製効率の上昇」

松本靖彦（明治薬科大学 微生物学研究室）

# LAMP法を用いた *Aspergillus fumigatus* 検出試薬の有用性の検討

渡辺 哲<sup>1,2)</sup>、新居鉄平<sup>1)</sup>、土屋由紀子<sup>1)</sup>、猪狩英俊<sup>2)</sup>、亀井克彦<sup>1,2)</sup>

1) 千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野、2) 千葉大学医学部附属病院 感染症内科

**【背景と目的】**肺アスペルギルス症の診断のための現行の検査として微生物学的検査、血清学的検査などがあるが性能や迅速性は不十分であり、新しい診断法開発が求められている。今回栄研化学(株)が開発したLAMP法による *A. fumigatus* 検出試薬の性能を臨床検体イ及び保存菌株を用いて検証したので報告する。

**【方法】**文書による承諾が得られたアスペルギルス症患者から採取された喀痰26検体を対象とし本試薬の性能を培養検査と比較評価した。また千葉大学真菌医学研究センター内のNBRP保存株を供試株とし定法によりDNA抽出を行い、同試薬の感度および特異度について検証を行った。

**【結果】**喀痰検体で培養検査に対するLAMP法の陽性一致率および陰性一致率は100%および57%であった。喀痰培養陰性、LAMP法陽性の検体は抗真菌薬投与中、治療終了、無治療の症例からのものであった。保存菌株を用いた検証にて、*A. fumigatus sensu stricto*についてはDNA 10コピー以上で検出が可能であった。*A. fumigatus*のcryptic speciesとの鑑別はできなかった。また他の菌種では陰性の結果となった。

**【結論】**本試薬を用いた手法は培養検査の代替にはならないが、比較的簡便であり、より迅速に結果が得られるため、日常臨床で有用な検査法となりうる。一方で研究対象とした臨床検体数は少なく、今後のさらなる検証が必要である。

## サンドイッチ凍結・凍結置換法による マウス組織の電顕観察

山口正視<sup>1)</sup>、高橋 梓<sup>1)</sup>、植松勝之<sup>2)</sup>、内藤久美子<sup>3,4)</sup>、佐藤美智代<sup>1)</sup>、  
石渡一樹<sup>3,4)</sup>、楢岡紗葵乃<sup>5)</sup>、知花博治<sup>1)</sup>

- 1) 千葉大学真菌医学研究センター、2) マリン・ワーク・ジャパン、  
3) 千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学、  
4) 千葉大学附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科、5) 千葉大学大学院 融合理工学府

サンドイッチ凍結法は、生物試料を2枚の金属板に挟み、液体冷媒で急速凍結する方法で、生きたままの酵母や細菌の明瞭な微細構造を観察するのに用いられてきた。最近、この方法は、グルタルアルデヒド固定した培養細胞やヒト組織の微細構造保持にも優れていることが明らかになった。今回我々は、この方法を、マウス組織の微細構造観察に応用し、優れた結果を得たので報告する。2.5%グルタルアルデヒドで固定したマウスの心臓、肝臓、および脾臓を、0.1~0.2mmの厚さにスライスし、2枚の銅板に挟んで、液体プロパンを用いて急速凍結した。2%オスミウム・アセトンで、-80℃で2日間凍結置換し、エポキシ樹脂に包埋した。50~70nmの厚さの超薄切片を製作し、酢酸ウラニルとクエン酸鉛で染色して、日本電子JEM-1400電子顕微鏡で100kVで撮影した。その結果、いずれの細胞でも、膜系はなめらかで、分泌顆粒や脂肪滴はほぼ球形を示し、ミトコンドリアも明瞭に観察された [1]。この研究は、動物組織をサンドイッチ凍結法を用いて観察した初めての報告である。この方法は、感染実験などの観察にも適している。なお、実験に用いた「サンドイッチ凍結装置」は、マリン・ワーク・ジャパンより購入できる [2]。

[1] Yamaguchi et al., Cytologia in press (2022).

[2] Yamaguchi et al., Microscopy 70, 215-223 (2021).

# 病原真菌 *Trichosporon asahii* における *ku70* 遺伝子の欠損による遺伝子欠損株の作製効率の上昇

松本靖彦<sup>1)</sup>、長町多恵<sup>1)</sup>、吉川麻美<sup>1)</sup>、山田 剛<sup>2,3)</sup>、杉田 隆<sup>1)</sup>

1) 明治薬科大学 微生物学研究室、2) 帝京大学医真菌研究センター、  
3) 帝京大学アジア国際感染症制御研究所

*Trichosporon asahii* は、好中球が減少した患者に対して重篤な深在性真菌症を引き起こす病原真菌である。これまで我々は、本菌の病原性に関わる因子を明らかにするために、*T. asahii* のカイコ感染モデルを確立し、高病原性の臨床分離株である MPU129 株を見出した。本研究で我々は、MPU129 株を親株に用いて、DNA の非相同末端結合関連分子である Ku70 タンパク質をコードする遺伝子 (*ku70*) の欠損株の作出に成功した。DNA の非相同末端結合は、DNA の二重鎖切断部位を結合させる反応で、相同組換えの効率を低下させる要因となる。得られた *ku70* 遺伝子欠損株の栄養培地における増殖速度やカイコに対する病原性は親株のそれと差が見られず、カルシニューリンの  $\beta$  サブユニット遺伝子 (*cnb1*) に対する高い遺伝子破壊効率が認められた。さらに、*cnb1* 遺伝子欠損株は、カイコに対する病原性の低下が認められた。以上の結果は、*ku70* 欠損株を親株に用いた *T. asahii* の効率的遺伝子破壊システムが確立されたことを示唆している。本遺伝子破壊システム、ならびにカイコ感染モデルというツールを用いて、我々は *T. asahii* の病原性に関わる因子の同定をさらに進める予定である。

# 一般演題

## 深在性2

### 座長

光武耕太郎（埼玉医科大学国際医療センター 感染症科・感染制御科）

### 演者

O-10 「Antifungal stewardshipにおけるプロセス指標の設定とその評価」

浜田幸宏（東京女子医科大学病院 薬剤部）

O-11 「日本病理剖検輯報を用いた東邦大学3医療センターにおける深在性真菌症の経年的発生動向調査」

海野歩美（東邦大学医学部 医学科）

O-12 「カンジダ性胎盤炎の文献的考察」

大高 悠（東邦大学医学部 医学科）

## Antifungal stewardshipにおける プロセス指標の設定とその評価

浜田幸宏<sup>1)</sup>、海老原文哉<sup>1)</sup>、丸山拓実<sup>1)</sup>、菊池 賢<sup>2)</sup>

1) 東京女子医科大学病院 薬剤部、2) 東京女子医科大学 感染症科

【背景】近年、抗真菌薬適正使用支援 (Antifungal Stewardship : AFS) の概念が注目され、そのプロセス指標として、薬剤選択、投与期間の適正化、TDMの実施率向上などが挙げられる。

【方法】当院でAFSのプロセス指標として、治療ガイドラインに基づいた薬剤師向けの介入テンプレートを作成し標準化し、ポリコナゾール (VRCZ) のTDM実施による投与量の適正率をプロセス指標とした。テンプレートに基づき介入した症例割合を介入率として予防投与は除外し、VRCZの投与量適正率では、添付文書用量の±10%以内であった場合を適正と定義した。

【結果】抗真菌薬治療を標準化したテンプレートによる介入率の経時的な上昇が認められ、治療の標準化に寄与できていると推察された (図1)。またVRCZのTDM実施では負荷投与量、維持投与量ともに適正率も良好であるものの (図2)、随時、目標達成率100%に向けたプロセス評価が重要である。

図1 真菌症治療における薬剤師の介入率推移

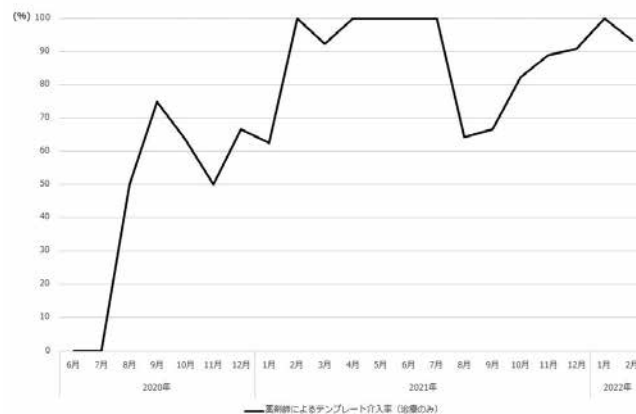
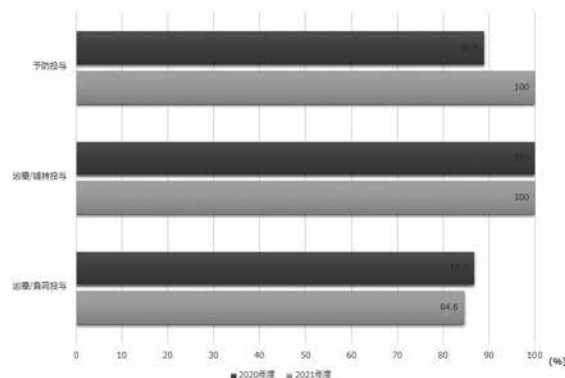


図2 ポリコナゾールの投与量適正率の推移





## 日本病理剖検輯報を用いた東邦大学3医療センター における深在性真菌症の経年的発生動向調査

海野歩美<sup>1)</sup>、澁谷和俊<sup>2)</sup>

1) 東邦大学医学部 医学科、2) 東邦大学医学部 病理診断科

先進医療の発達に伴い真菌症が増加しているにも関わらず病原真菌の分離・同定の難しさから疫学的情報が不十分と言わざるを得ない現状である。そこで本研究では、深在性真菌症の菌種別発症頻度やその背景となる基礎疾患の経年的推移、並びに発症に関わる重要な病態を明らかにすることを目的とし、日本病理剖検輯報を用いた調査を行なった。日本病理剖検輯報に掲載された東邦大学医療センター3病院の剖検例を第1輯(1958年)～第60輯(2017年)より検索し、*Candida*属、*Aspergillus*属、*Cryptococcus*属、*Mucor*属および*Pneumocystis*属の何れかの真菌による感染症例を抽出した。この結果、1990年を頂点としたカンジダ症の漸増、漸減傾向を明らかにした。この増加の要因として抗癌剤の製品化や血管内留置デバイスの汎用による易感染の増加が寄与すると考えた。一方、カンジダ症の減少に伴うアスペルギルス症の相補的増加の要因としてフルコナゾールの汎用が考えられた。また、肺単独侵襲例がカンジダ症では4分の1ほどであったが、アスペルギルス症では7割以上でみられたことから、カンジダ症の肺病変の多くは血流感染の一部であると想定された。さらに、真菌症の背景となる基礎疾患を検討すると易感染状態において深在性真菌症の頻度が高まることを病理解剖の解析により明らかにした。

## カンジダ性胎盤炎の文献的考察

大高 悠<sup>1)</sup>、澁谷和俊<sup>2)</sup>

1) 東邦大学医学部 医学科、2) 東邦大学医学部 病院病理学講座

カンジダ性羊膜絨毛膜炎・胎盤カンジダ症は、世界的に稀な胎盤感染症の一つであり、母体・胎児の死亡例も確認される重篤な疾患であるが著者が検索する限り、本疾患に関する体系的な臨床研究はなく、症例報告も少数である。そこで、本研究では発症に關与する危険因子や疾患予防あるいは治療に有用な情報等を解明するため論文として発表された症例の中から、予め設定した評価項目が明記されているものを抽出し健常者との比較・検討を行った。論文検索サイトPubMedにてCandida chorioamnionitis、Placental candidiasisとそれぞれ入力し1975年-2019年の期間でfull text論文を検索、設定した10項目のうち3項目以上の記載がある症例の解析を行った。その結果、平均妊娠期間は正常の7割程で、単胎例にて標準体重以上で出生した児は全体の2割であった。また、起因菌に関してC. *albicans*が最多、次いでC. *glabrata*が検出された。背景を持つ例ではIn vitro fertilization、Intra uterine device施行中の感染例がありIVF例での起因菌はC. *glabrata*感染例が75%であった。単体例での出生平均児体重は185日時点の日本のデータと有意差がなく、感染から妊娠終了までは短時間だと考えた。また、IVF施行例では免疫低下、アゾール系抗真菌薬への抵抗性で本来弱病原性のC. *glabrata*の感染が亢進すると考え、対策として、キャンディン系抗真菌薬の使用や真菌検査の徹底など予防が重要だと本研究では結論付けた。

# 一般演題

## 基礎3

### 座長

渡辺 哲 (千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野／  
千葉大学医学部附属病院 感染症内科)

### 演者

O-13 「植物精油含有抗菌組成物ペリシトールの揮発性抗菌力を用いたア  
ロマインソール開発」

石島早苗 (帝京大学医真菌研究センター)

O-14 「ヒトキチナーゼを用いた真菌細胞壁キチンの高感度検出法の開発」

山中大輔 (東京薬科大学薬学部 免疫学教室)

### 植物精油含有抗菌組成物ペリシトールの揮発性抗菌力を用いたアロマインソール開発

石島早苗<sup>1)</sup>、比留間政太郎<sup>2)</sup>、江澤邦夫<sup>3)</sup>、安部 茂<sup>1,3)</sup>

1) 帝京大学医真菌研究センター、2) 比留間医院、3) 株式会社もんじゅ

環境中の白癬菌による足白癬の再感染を減少させるために、精油による靴内除菌法を検討した。レモングラス精油とシソ精油の蒸気による抗白癬効果を密閉箱中で検討した結果、それぞれの精油濃度依存的に白癬菌の増殖が抑制された。2種類の精油を併用すると、それぞれの精油を1.25mg/mLで使用した際にFIC indexが0.5となる相乗効果が得られ、5mg/mLで使用した際に完全に殺菌された。また、靴内でも同様の効果が得られた。さらに、これらの精油の主成分で有効成分であるcitralとperillaldehydeとの併用で、より強い抗白癬効果が得られたので、それらを新たな抗菌組成物ペリシトールとして登録し、靴などの洗浄しにくい閉鎖空間をペリシトール蒸気で除菌する抗菌アロマインソールを開発し製品化した。足白癬に罹患していない健常者の利用アンケートでは、おおむね好評価で、特に足のおいが軽減されたという評価を得た。今後機会があれば、再発の危険性が高い希望者に使用していただき、再発予防に寄与しうるか検討したい。

## ヒトキチナーゼを用いた真菌細胞壁キチンの高感度検出法の開発

山中大輔<sup>1)</sup>、鈴木健斗<sup>1)</sup>、木村将大<sup>1,2,3)</sup>、小山文隆<sup>2)</sup>、安達禎之<sup>1)</sup>

1) 東京薬科大学薬学部 免疫学教室、2) 工学院大学先進工学部 生命化学科、3) 学振PD

**【目的】**キチンは $\beta$ -1, 4-*N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc) ポリマーであり、甲殻類・昆虫のみならず、カンジダなど病原性真菌の細胞壁にも認められる。キチン検出には蛍光染色試薬および植物レクチンなどが利用されているが、検出における構造特異性は低い。本研究ではヒトのキチン分解酵素 (Chit1) を用いて、特異性の高いキチン検出・定量法の開発を目標とした。

**【方法】**Chit1のキチン分解に関わる触媒ドメイン (CatD) のアミノ酸残基に変異を加え、大腸菌でスプリットルシフェラーゼ融合タンパク質として発現させ、キチン結合活性を評価した。

**【結果】**CatD変異体のキチン分解活性は消失し、結合活性 (KD 99nM) のみ認められた。ルシフェラーゼ断片 (CおよびN末端) を融合したCatD変異体にキチン粒子または酵母型のカンジダ菌体を加えたところ、添加量に依存して活性型ルシフェラーゼ再構成による発光が検出された。一方、高純度キトサンなどキチン以外の糖には反応しなかった。CatD変異体を用いた競合ELISAによりCatD変異体はGlcNAc四糖以上のキチンに対して結合を示すことが示され、サンドイッチELISAでは可溶性キチンの高感度検出 (LOQ 13.6pg/mL) が実現した。

**【結論】**CatDを機能改変することで、特異性の高いキチン結合タンパク質として転用可能であることが示された。

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

# 一般演題

## 基礎4

### 座長

山田 剛 (帝京大学医真菌研究センター)

### 演者

O-15 「*Aspergillus fumigatus*においてCyp51Aの機能欠損はアゾール感受性上昇に寄与する」

馬嶋秀考 (千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野)

O-16 「COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) 患者から単離された5-fluorocytosine (5-FC) への感受性が異なる*Aspergillus fumigatus*について」

新居鉄平 (千葉大学真菌医学研究センター)

# *Aspergillus fumigatus*において Cyp51Aの機能欠損はアゾール感受性上昇に寄与する

馬嶋秀考、新居鉄平、渡辺 哲、亀井克彦

千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野

背景・目的:*A. fumigatus*のアゾール耐性の機序として *cyp51A* の変異が重要とされている。一方、当センター菌株保存施設に保存されているアゾール感性株のうち、*cyp51A* にそれぞれ挿入変異 (L464とG465の間に4つの塩基配列GTGGの挿入) を有する環境分離株、ナンセンス変異 (G395の塩基配列がストップコドンに変化) を有する臨床分離株が存在した。これらの変異とアゾール感受性の関連について検証する。

方法：各株のMIC測定をCLSI M38-E3に準じて行った。また *cyp51A* の遺伝子多型とMICの相関を検証するため、CRISPR/Cas9システムを用い、実験室株AfS35の形質転換を行った。

結果・考察：各株のMIC (単位は $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は挿入変異の株で fluconazole (FLCZ) 32, itraconazole (ITCZ) 0.25, voriconazole (VRCZ) 0.25、ナンセンス変異の株で FLCZ 32, ITCZ 0.25, VRCZ 0.5 であり、*A. fumigatus* において通常自然耐性とされる FLCZ を含めアゾール薬に対する感受性上昇が見られた。各株の *cyp51A* 領域を導入した形質転換株においても、挿入変異の株で FLCZ 32, ITCZ 0.25, VRCZ 0.25、ナンセンス変異の株で FLCZ 32, ITCZ 0.25, VRCZ 0.25 とアゾール感受性上昇の傾向が見られた。これらは、既報の  $\Delta cyp51A$  株のアゾール感受性上昇と類似しており、Cyp51Aの機能欠損はアゾール感受性上昇に寄与していることを示唆する。



## O-16

# COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) 患者から単離された5-fluorocytosine (5-FC) への感受性が異なる *Aspergillus fumigatus* について

新居鉄平<sup>1)</sup>、高橋英知<sup>2)</sup>、馬嶋秀考<sup>1)</sup>、亀井克彦<sup>1)</sup>、渡辺 哲<sup>1)</sup>

1) 千葉大学真菌医学研究センター、2) 公益財団法人東京都保健医療公社豊島病院

5-FCは、腫瘍の治療薬として評価され、その後、抗真菌作用が報告された合成化合物である。アスペルギルス症においては、*in vitro*での5-FCに対する *Aspergillus* 属の感受性の低さから、使用は推奨されていない。今回、CAPA患者から単離された *A. fumigatus* において5-FCへの感受性上昇が確認された。この機序の解明は、5-FC抵抗性に関する知見を深め、自然耐性とされてきた他の菌種にも有効となる可能性が考えられる。*In vitro*での *A. fumigatus* における5-FCへの感受性の低さは、取り込みに関与する purine-cytosine permease (FcyB) の発現がpHに依存することが要因であると報告されている。本発表では、5-FC感受性上昇株の *fcyB* についての解析結果を中心に報告する。

CAPA患者から経時的に単離された *A. fumigatus* 2株のMICを測定した結果、1株で5-FCへの感受性上昇が確認された。2株の5-FC非存在下での *fcyB* 発現量を比較した結果、5-FC感受性上昇株で1.3倍程度高いものの顕著な差は無かった。5-FCはプロドラッグであり、pyrimidine salvage経路を経て抗真菌活性を示す。この経路の中間体5-FUに対する感受性を2株で調べた結果、顕著な差が見られなかった。5-FC感受性上昇株をもとに *fcyB* 欠損株を作成し、5-FCのMICを測定した結果、欠損株で感受性の低下が見られた。

以上より、本研究で確認された5-FC感受性上昇の要因は、FcyBを介する5-FCの取り込み能の変化によるものと考察された。

# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

# 一般演題

## 皮膚科その他

### 座長

金子健彦（和洋女子大学大学院総合生活研究科）

### 演者

- O-17 「外科的切除を行った臀部のクロモブラストミコーシスの一例」  
星野 優（東京医科大学 皮膚科学分野）
- O-18 「皮膚糸状菌 p21-activated kinase TrCla4 によるアクチンを介した菌糸成長制御」  
石井雅樹（武蔵野大学薬学部）
- O-19 「アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎における原因真菌の検討」  
井上なつき（東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科）

## 外科的切除を行った臀部の クロモブラストミコーシスの一例

星野 優<sup>1)</sup>、木村友梨<sup>2)</sup>、前賢一郎<sup>1)</sup>、沼田貴史<sup>1)</sup>、比留間淳一郎<sup>1)</sup>、  
前田龍郎<sup>1)</sup>、権東容秀<sup>2)</sup>、坪井良治<sup>2)</sup>、原田和俊<sup>1)</sup>

1) 東京医科大学 皮膚科学分野、2) 戸田中央総合病院 皮膚科

81歳男性。50年程前に右臀部に小結節を自覚するも放置していた。結節は徐々に増大傾向し前医を受診。受診時、右臀部に15×10cm大の暗褐色の一部びらんと鱗屑を伴う地図状の紅色角化性局面を認め、外側では癬痕を形成していた。直接鏡検で鱗屑内にsclerotic cellを確認した。スライドカルチャーでクラドスポリウム型の分生子形成を認め、rDNA遺伝子解析から分離菌を*Fonsecaea monophora*と同定した。以上の結果からクロモブラストミコーシスと診断した。MIC測定にて、分離された*Fonsecaea monophora*は、ルリコナゾールが最も高い抗真菌作用を示したため、イトラコナゾール100mgの内服とルリコナゾール外用及び懐炉による温熱療法を行った。治療開始3カ月で病変部は1/3程度に縮小したが病変は残存しており、イトラコナゾールのパルス療法3クールを施行した。パルス終了後、病変部はさらに縮小したものの、完治しなかった。根治および再発を防ぐために外科的手術が必要と判断し、全身麻酔下に癬痕治癒部も含めてマージン1cmで切除した。切除検体の病理組織学的所見上、病変部はすべて取り切れており、癬痕治癒した部位からの真菌培養の結果も陰性であった。術後11カ月時点で臨床的に再発はない。

# 皮膚糸状菌 p21-activated kinase TrCla4 による アクチンを介した菌糸成長制御

石井雅樹<sup>1)</sup>、山田 剛<sup>3)</sup>、宇賀英子<sup>1,2)</sup>、堅田利明<sup>1,2)</sup>、大畑慎也<sup>1,2)</sup>

1) 武蔵野大学薬学部、2) 武蔵野大学薬学研究所、3) 帝京大学医真菌研究センター

皮膚糸状菌（以下、白癬菌）における菌糸の伸長制御のメカニズムは不明な点が多い。p21-activated kinase (PAK) は、アクチン動態や細胞形態の中心的制御因子である Rho ファミリー低分子量 GTPase Rac/CDC42 (p21) のエフェクタータンパク質である。我々は白癬菌の p21 が菌糸の伸長に寄与することを見出した。今回、P21 の下流シグナルが菌糸の伸長に及ぼす影響等を明らかにすべく、PAK の機能解析を行なった。p21-PAK 相互作用阻害剤 IPA-3 は白癬菌の菌糸成長を阻害した。BLAST 検索から得られた 2 つの白癬菌 PAK のうち、TrCla4 は *in vitro* で Rac と相互作用し、その結合は IPA-3 により阻害された。IPA-3 同様、PAK キナーゼ活性阻害剤 FRAX486 にも白癬菌の菌糸伸長に対する阻害活性が認められた。しかしながら、Trcla4 欠損株では、FRAX486 及び IPA-3 による菌糸の伸長阻害への耐性が認められたことから、白癬菌の菌糸成長は p21-TrCla4 相互作用及び TrCla4 キナーゼ活性により制御されることが示唆された。一方、Trcla4 欠損株では、菌糸の伸長及び菌糸先端へのアクチン局在化の減弱、ならびにアクチン阻害剤 Cytochalasin A による菌糸の伸長阻害への耐性が認められた。これらの結果から、菌糸の先端におけるアクチンの重合が TrCla4 による菌糸の伸長制御に関与しているものと示唆された。

### アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎における原因真菌の検討

井上なつき<sup>1)</sup>、伊藤志昂<sup>2)</sup>、矢口貴志<sup>3)</sup>、亀井克彦<sup>4,5)</sup>、吉川 衛<sup>1)</sup>

1) 東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科、

2) 東邦大学医療センター大橋病院 臨床検査部、

3) 千葉大学真菌医学研究センター バイオリソース管理室、

4) 千葉大学真菌医学研究センター、5) 石巻赤十字病院

アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎 (AFRS) は、空気中に浮遊する真菌の分生子が鼻副鼻腔で発芽し、その菌糸がアレルギー反応を惹起して難治性病態を形成する。一般的に、鼻副鼻腔炎に關与する真菌は *Aspergillus* 属が最多であるとされてきたが、有病率の低いAFRSでは、病態に關与する真菌についての報告そのものが少ないため未だ不明な点が多い。そのような背景をふまえ、AFRSの自験例19例の原因真菌について検討を行った。

手術検体の真菌培養検査で、菌種を特定できた18例中14例から *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) が検出された。一方、多数を占めると推測された *Aspergillus* 属は1例のみであった。AFRSの確定診断には真菌に対するアレルギーの証明が必須であるが、19例中5例において、真菌特異的IgE抗体 (*Aspergillus*、*Candida*、*Alternaria*、*Cladosporium*) は陰性であった。これら5例中4例では、真菌培養検査で菌種を特定した後に、追加でスエヒロタケに対する特異的IgE抗体検査を行ってみたところ陽性であった。

これらの結果より、スエヒロタケは多くのAFRSにおいて原因真菌となっている可能性が示唆され、診断を行う上でスエヒロタケに対する特異的IgE抗体検査が非常に重要であると考えた。

## 協賛企業一覧

旭化成ファーマ株式会社  
アステラス製薬株式会社  
栄研化学株式会社  
H.U.フロンティア株式会社  
イーザイ株式会社  
MSD 株式会社  
科研製薬株式会社  
極東製薬工業株式会社  
佐藤製薬株式会社  
サンファーマ株式会社  
住友ファーマ株式会社  
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社  
バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社  
ファイザー株式会社  
ベックマン・コールター株式会社  
マルホ株式会社

五十音順 (2022年5月12日現在)

多くの皆様のご協力に感謝申し上げます。

第41回関東医真菌懇話会  
会長 前崎 繁文

**第41回関東医真菌懇話会  
プログラム・抄録集**

発行 2022年5月

編集 中村遊香(関東医真菌懇話会)

主催 埼玉医科大学 感染症科・感染制御科  
〒350-0492 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38  
TEL：049-276-2032 FAX：049-276-1188

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

プログラム・抄録集：定価2,000円