

## 第43回関東医真菌懇話会開催にあたって



第43回関東医真菌懇話会 会長

時松 一成

昭和大学医学部内科学講座 臨床感染症学部門／昭和大学病院 感染症内科

第43回関東医真菌懇話会を開催するにあたりご挨拶を申し上げます。伝統あるこの懇話会の会長を拝命し、歴史の重さ、責務の重大さを身にしみ感じております。

本懇話会のテーマは「かわりゆく社会と医療 これからの医真菌を考える」としました。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックは4年の歳月ののちにエンデミックとなりましたが、パンデミックの前後で、社会と医療を取り巻く状況は大きく変化しました。真菌症をとりまく状況も、新興真菌症や薬剤耐性真菌症の出現、日和見真菌症の増加など大きく変化しています。一方においては、新しい抗真菌薬も登場し、医療者にとっては真菌症治療の選択肢が増えたと言えるでしょう。

さて、本懇話会のポスターは、私の好きな童話作家「宮沢賢治」の「銀河鉄道の夜」をイメージいたしました。賢治は、童話作家として有名ですが、地域においては農業指導者であり、一方では、鉱物を収集し顕微鏡で観察を続ける地質学者でもありました。大正から昭和へと大きく日本の社会が変化する中、科学を追求し、その成果を農業指導に生かしていった人物です。彼の作った童話には、「飢饉が襲い主食となる『オリザ』がまったく取れない」という場面が度々でてきますが、ご存知のとおり、オリザ＝コメの属名であり、オリザは日本酒や醤油、味噌に用いられる日本コウジカビの学名 (*Aspergillus oryzae*) にも用いられています。激変していく社会の中で、実学に身をささげた先人に思いをはせながら、特別講演、シンポジウム、教育講演など、様々な企画をいたしました。

本懇話会は、医真菌に関する関東地区の懇談会であります。優れた臨床研究や基礎研究はもちろんですが、若い医師や研究者による症例報告や発展途上の研究などの発表の場でもあります。銀河鉄道にのって未知の世界を旅行した少年が、その後、たくましく成長したように、若手医師や研究者、医真菌の初心者、初学生の発表や参加に、期待したいと思います。

開催にあたりご指導を賜りました幹事のみなさま、司会や座長、講師、シンポジスト、一般演題のご登壇のみなさま、共催いただいた関係者のみなさまに深く感謝申し上げます。

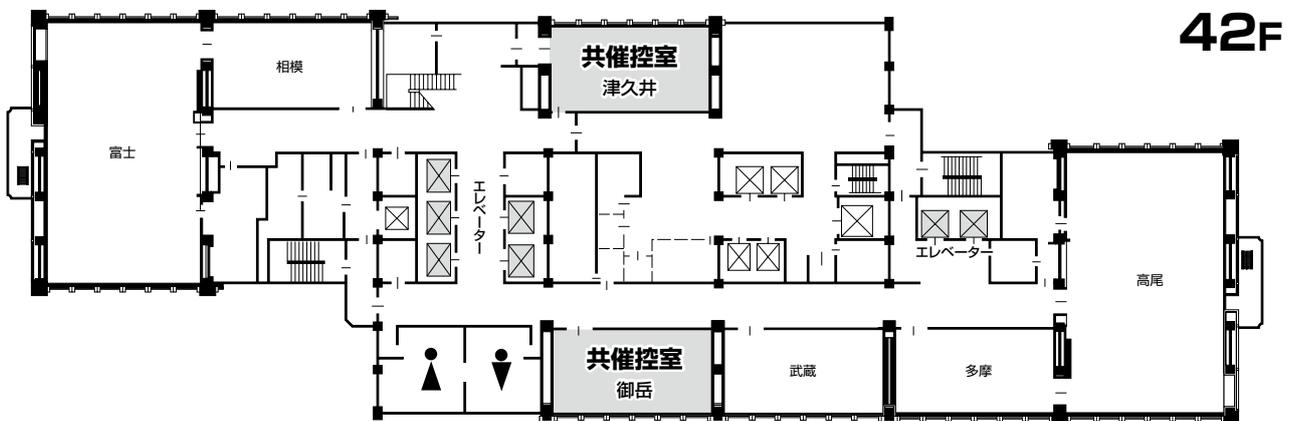
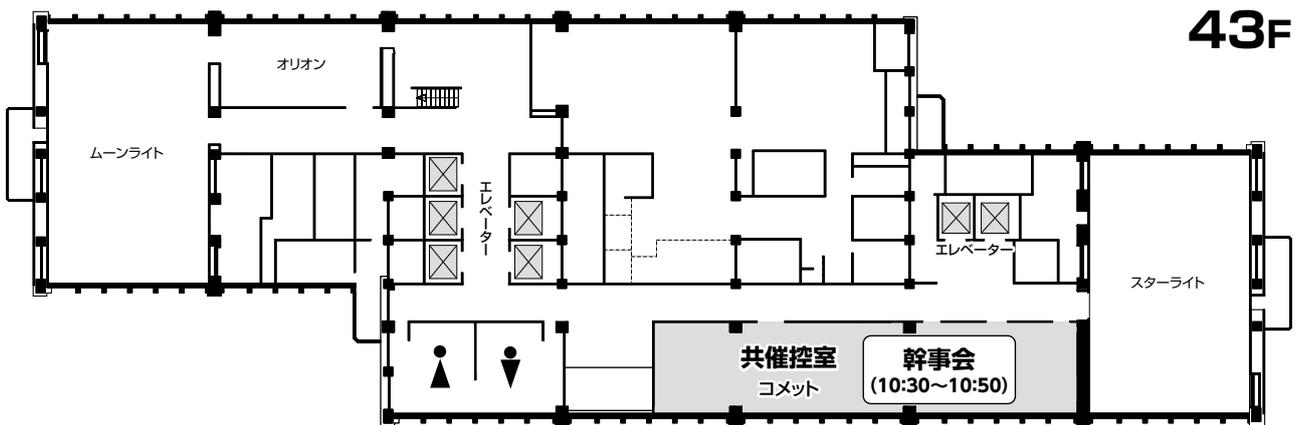
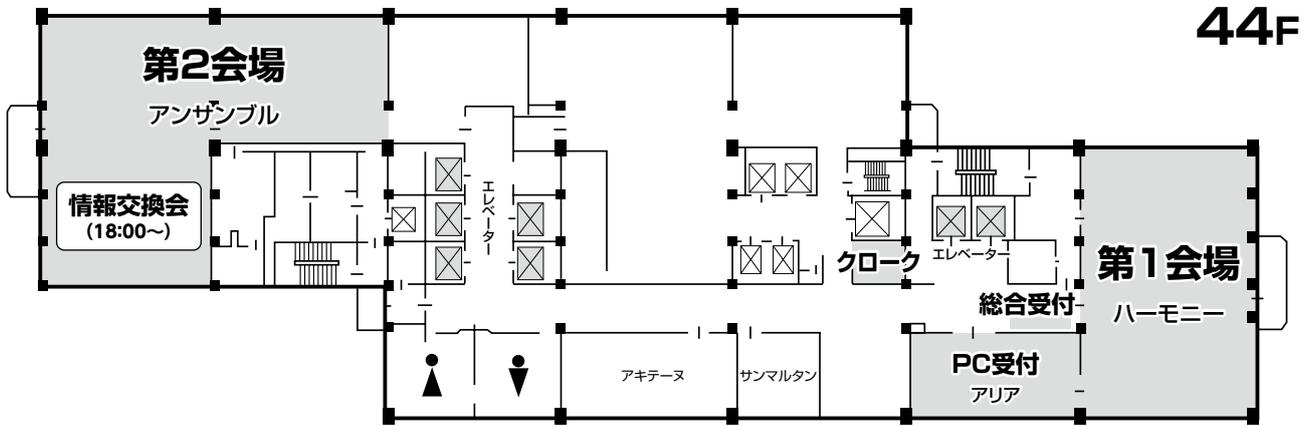
それでは会場でお待ち申し上げます。

## 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	麹町・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」
第42回	2023年	五十棲健	京王プラザホテル「富士・高尾」
第43回	2024年	時松一成	京王プラザホテル「ハーモニー・アンサンブル」

# 会場案内図

## 京王プラザホテル(新宿) 本館



# 参加者へのお知らせとお願い

## 1. 開催形式

完全現地開催となります。ライブ配信・会期終了後のオンデマンド配信はございません。

## 2. 参加受付

場所：京王プラザホテル(新宿) 本館44F「ハーモニー」前

日時：2024年6月15日(土) 10:00~17:00

## 3. 参加登録(当日現金受付のみ)

一般	5,000円(不課税)
日本医真菌学会会員	3,000円(不課税)
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うえ、ネームカードをお受け取りください。所属・氏名をご記入いただき、会場内では必ずご着用ください。参加証のない方のご入場はお断りします。
- ・参加証(兼領収証)の再発行はお受けできませんので、大切に保管してください。

## 4. 情報交換会

以下の通り開催いたしますので、奮ってご参加ください。

日時：2024年6月15日(土) 18:00~

会場：京王プラザホテル新宿 本館44F「アンサンブル」

参加費：無料

## 5. ランチョンセミナー

整理券の配布はございません。

直接会場へお越しください。

## 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44F「ハーモニー」前

TEL：080-6270-6474 ※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
シンポジウム	25分	5分
一般演題	6分	2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、マウスを用意いたします。舞台上にな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。  
※ライブ配信を行うため、レーザーポインターのご用意はございません。
- ・円滑な進行のため、時間厳守でお願いします。

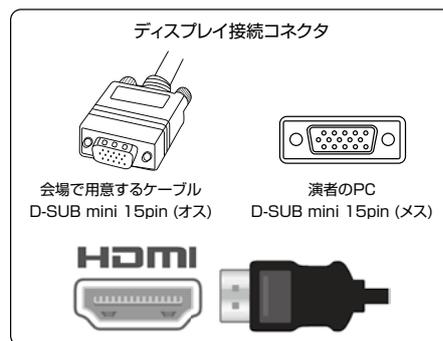
### <演者の方へ>

会全体の進行の都合により、ご発表は時間厳守としていただきますようよろしくお願い申し上げます。

- (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：京王プラザホテル(新宿) 本館44F「アリア」  
受付日時：6月15日(土) 10:00～17:00
- (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

- ・会場を用意する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の標準ソフトで再生可能であるものに限定いたします。



<座長の方へ>

会全体の進行の都合により、各セッションの終了時刻は時間厳守としていただきますようよろしくお願い申し上げます。

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。

懇話会ホームページ (<https://ww2.med-gakkai.org/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43F「コメント」

日時：6月15日(土) 10:30~10:50

# 日程表

	第1会場 本館44F ハーモニー	第2会場 本館44F アンサンブル	本館43F コメット
			10:30~10:50 幹事会
11:00	開会の辞 11:00~11:50 <b>教育講演 1</b> 深在性真菌症における抗真菌薬の適正使用 (侵襲性真菌感染症を中心に) 座長：澁谷 和俊 演者：木村 宗芳 共催：住友ファーマ株式会社	11:00~11:32 <b>一般演題 1「基礎」</b> (O-01~O-04) 座長：山田 剛	
		11:32~11:56 <b>一般演題 2「皮膚科系」</b> (O-05~O-07) 座長：五十棲 健	
12:00	12:00~12:50 <b>ランチョンセミナー</b> 最近の深在性真菌症のマネジメント 座長：森 毅彦 演者：木村 俊一 共催：MSD株式会社		
13:00	13:00~13:50 <b>教育講演 2</b> 爪白癬における patient-oriented therapyの重要性 座長：福田 知雄 演者：原田 和俊 共催：科研製薬株式会社	13:00~13:32 <b>一般演題 3「薬剤耐性・新薬開発」</b> (O-08~O-11) 座長：佐々木 淳一	
		13:32~13:56 <b>一般演題 4「内科系」</b> (O-12~O-14) 座長：詫間 隆博	
14:00	14:00~14:50 <b>特別講演</b> 日本を代表する微生物「麹菌」の世界～ 医真菌に通ずるもの 座長：時松 一成 演者：丸山 潤一		
15:00	15:00~15:50 <b>教育講演 3</b> 肺非結核性抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症 －治療・予後への影響－ 座長：前崎 繁文 演者：佐々木 結花 共催：旭化成ファーマ株式会社	15:00~16:30 <b>シンポジウム 2</b> 基礎研究から臨床へつなぐ 過去から将来へ 司会：神田 善伸/渡邊 哲 演者：榎村 浩一/倉門 早苗/上野 圭吾	
16:00			
17:00	16:00~17:30 <b>シンポジウム 1</b> 新規アゾール系薬を含めて、 抗真菌薬の治療戦略が変わるのか 司会：宮崎 義継/杉田 隆 演者：森 毅彦/馬嶋 秀考/浜田 幸宏		
	幹事会報告・優秀演題表彰・閉会の辞		
18:00		18:00~ <b>情報交換会</b>	

# 第43回関東医真菌懇話会 プログラム

## 第1会場（本館44F ハーモニー）

10:55-11:00 開会の辞

11:00-11:50 **教育講演1** 共催：住友ファーマ株式会社  
座長：澁谷和俊（東邦大学医学部医学科 真菌感染症態解析・制御学講座(寄付講座)）

EL1 「深在性真菌症における抗真菌薬の適正使用（侵襲性真菌感染症を中心に）」  
木村宗芳（国家公務員共済組合連合会虎の門病院 臨床感染症科）

12:00-12:50 **ランチョンセミナー** 共催：MSD株式会社  
座長：森 毅彦（東京医科歯科大学 血液内科）

LS 「最近の深在性真菌症のマネジメント」  
木村俊一（自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科）

13:00-13:50 **教育講演2** 共催：科研製薬株式会社  
座長：福田知雄（埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科）

EL2 「爪白癬における patient-oriented therapy の重要性」  
原田和俊（東京医科大学 皮膚科学分野）

14:00-14:50 **特別講演**  
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）

SL 「日本を代表する微生物「麹菌」の世界～医真菌に通ずるもの」  
丸山潤一（東京大学大学院農学生命科学研究科）

15:00-15:50 **教育講演3** 共催：旭化成ファーマ株式会社  
座長：前崎繁文（埼玉医科大学病院 感染症科・感染制御科）

EL3 「肺非結核性抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症 -治療・予後への影響-」  
佐々木結花（独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器センター 呼吸器内科）

16:00-17:30

### シンポジウム1「新規アゾール系薬を含めて、抗真菌薬の治療戦略が変わるのか」

司会：宮崎義継（国立感染症研究所 真菌部）

杉田 隆（明治薬科大学 微生物学）

#### SY1-1「血液内科領域の真菌の予防・治療戦略」

森 毅彦（東京医科歯科大学 血液内科）

#### SY1-2「内科・呼吸器領域の深在性真菌症における新規アゾール薬の立ち位置」

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）

#### SY1-3「抗真菌薬適正使用とTDM」

浜田幸宏（高知大学医学部附属病院 薬剤部）

17:30-

### 幹事会報告・優秀演題表彰・閉会の辞

## 第2会場（本館44F アンサンブル）

11:00-11:32

### 一般演題1「基礎」

座長：山田 剛（帝京大学医真菌研究センター）

#### O-01 「*Candida albicans* complexとカンジダ腔炎の関連性 – *In vitro/In vivo*両面からの評価–」

阿部雅広（国立感染症研究所 真菌部）

#### O-02 「*Malassezia globosa*のSecreted Aspartyl Proteinase (SAP) 遺伝子の役割と皮膚に対する影響」

張 音実（明治薬大・微生物学）

#### O-03 「病原真菌 *Trichosporon asahii*のバイオフィルム形成におけるHog1の役割」

松本靖彦（明治薬科大学 微生物学研究室）

#### O-04 「酸素濃度および糖濃度が *Candida* 属に与える影響」

越川拓郎（聖マリアンナ医科大学 微生物学教室／国立感染症研究所 真菌部）

11:32-11:56

### 一般演題2「皮膚科系」

座長：五十棲健（東京警察病院 皮膚科）

#### O-05 「自衛隊員のテルビナフィン耐性白癬菌による足白癬・爪白癬」

野口博光（のぐち皮ふ科／お茶の水真菌アレルギー研究所）

#### O-06 「ダーモスコピーが診断と治療効果評価に有用であった *Microsporum canis* によるケルスス禿瘡の姉弟例」

内山真樹（東京医科大学 皮膚科）

#### O-07 「各種抗真菌薬の *Microsporum canis* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MFC) の比較に基づく臨床処方に向けた考察」

能條帆加（帝京大学医真菌研究センター）

13:00-13:32

### 一般演題3「薬剤耐性・新薬開発」

座長：佐々木淳一（慶應義塾大学医学部 救急医学）

O-08 「真菌性角膜炎の克服に向けたルリコナゾール点眼薬の研究開発」

戸所大輔（群馬大学医学部 眼科）

O-09 「真菌標的型ドラッグデリバリーシステムの創出とマイクロRNAを用いた *Aspergillus fumigatus* の病原因子の発現制御に関する検討」

犬飼達也（東京医科大学 微生物学分野）

O-10 「当センターに寄託された *Aspergillus fumigatus* のアゾール耐性株出現頻度および本菌の脂質代謝制御機構が関わる獲得耐性について」

新居鉄平（千葉大学真菌医学研究センター）

O-11 「*Scedosporium* spp. の薬剤感受性と関連する要因の初期検討」

丸口直人（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

13:32-13:56

### 一般演題4「内科系」

座長：詫間隆博（昭和大学医学部内科学講座 臨床感染症学部門）

O-12 「添付文書改訂を見据えた外来ポリコナゾール血中濃度測定に向けた取り組み」

浜田幸宏（高知大学医学部附属病院 薬剤部）

O-13 「複数のアゾール系抗真菌薬による肝障害出現後にイサブコナゾールが継続投与できた一例」

中田康允（東京医科歯科大学病院 血液内科）

O-14 「喀痰から繰り返し *Scopulariopsis brevicaulis* が検出された成人T細胞白血病の1例」

温麟太郎（昭和大学病院 感染症内科）

15:00-16:30

### シンポジウム2「基礎研究から臨床へつなぐ 過去から将来へ」

司会：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）

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

SY2-1 「真菌症研究の今・未来 - 病原診断法として用いられる遺伝子検査法研究の観点から -」

榎村浩一（帝京大学医真菌研究センター）

SY2-2 「真菌-細菌間のクロストーク： *Candida albicans* による *Escherichia coli* の抗菌薬抵抗性の誘導」

倉門早苗（明治薬科大学 微生物学研究室）

SY2-3 「高病原性クリプトコックス症に対するワクチン開発とその基盤研究」

上野圭吾（国立感染症研究所 真菌部）

18:00-

### 情報交換会

## 本館43F コメント

10:30-10:50 幹事会



# 特別講演

## 日本を代表する微生物「麹菌」の世界～ 医真菌に通ずるもの

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

丸山潤一（東京大学大学院農学生命科学研究科）

## 日本を代表する微生物「麹菌」の世界～医真菌に通ずるもの

丸山潤一

東京大学大学院農学生命科学研究科

麹菌は我が国の伝統的な醸造産業に使用される、真菌ともいいカビの一種である。その醸造物である日本酒・醤油・味噌に象徴されるように和食に欠かすことのできない、我が国の食文化への長年の貢献から日本を代表する微生物「国菌」として日本醸造学会で認定されている。学名は *Aspergillus oryzae* といい、属名はキリスト教の儀式で聖水を振りかける *Aspergillum* に形態が似ていることに因み、種名はイネの学名 *Oryza sativa* から来ている。医真菌である *Aspergillus fumigatus* と属が同じであり、一見その親戚かと思うのだが、かなり離れているというのが麹菌研究者の感覚である。このたび特別講演を仰せつかる機会を得て、改めて私自身のこれまでの麹菌研究を、医真菌との関係から見つめなおしてみた。

私が大学院生で麹菌の研究に取り組むことになった1996年、当時は真核生物のモデルとして酵母の研究が隆盛を極め、のちにノーベル賞を受賞する大隅良典博士によるオートファジーの分子機構の解明が進展する時期であった。酵母研究の陰にあった麹菌の研究環境が一変したのは全ゲノム配列の解読であり、その成果は2005年に *Nature* 誌で発表された。実は *Aspergillus fumigatus* の全ゲノム解読との同時掲載であり、医真菌の存在あって *Nature* 誌での発表が実現したとも言える。

私自身のことであるが、麹菌の細胞形態に着目した研究を展開してきた。研究当初、外形は菌糸状でも細胞の中はいわば福笑いの状態であり、それは医真菌である *Aspergillus fumigatus* も同様であった。のちにノーベル賞受賞の下村脩博士が発見した緑色蛍光タンパク質 GFP を利用して、麹菌の様々な細胞内構造を可視化、機能解明に取り組んできた。そのなかで、ビタミンの一種であるビオチンの生合成にペルオキシソームが関与することを世界で初めて明らかにした。当時は食品機能性に波及する研究成果と評価したが、ヒトはビオチンを作らないことから実は抗真菌薬のヒントを与えていたかもしれない。また、麹菌が多細胞で細胞どうしが連絡していることに注目して、単細胞である酵母では見いだすことのできない多数の因子がこの働きに関与することを明らかにした。 *Aspergillus fumigatus* も同じく多細胞であることから、このような研究成果が抗真菌薬の開発につながる可能性があるかもしれない。

麹菌は有性生殖が発見されておらず、交配育種がきわめて困難であることが育種開発の長年の課題として残されている。むしろ有性生殖はないものとして、 *Aspergillus fumigatus* とともに「不完全菌」として分類された時代があった。麹菌において性別に相当する接合型が存在することを初めて明らかにしたのは、 *Aspergillus fumigatus* で有性生殖を発見したイギリスの研究グループとの共同研究であった。

麹菌には日本酒・醤油・味噌のように用途によって使い分けられている実用株が多数存在するが、

これは多くの臨床株が分離される *Aspergillus fumigatus* と同じように感じられる。2020年にゲノム編集技術の開発がノーベル賞受賞対象になったのは、CRISPR/Cas9が幅広い生物において遺伝情報を効率よく自在に書き換えることを可能にしたためである。このCRISPR/Cas9によって、麹菌では特に実用株において従来ほぼ不可能であった遺伝子操作ができるようになり、醸造での応用が現実になりつつある。同様に *Aspergillus fumigatus* においても、臨床分離株の個々の性質を解明するのに役立っている。

ここでは私が関係する研究を中心に述べているが、麹菌の研究において医真菌はある意味で競争相手でもあり、共にあるからこそ発展があることを忘れてはならない。食品微生物と医真菌のように水と油の関係であるが、相通ずるものをもって互いに切磋琢磨し発展していくであろうと期待したい。

## 略 歴

### 丸山 潤一 (まるやま じゅんいち)

#### 学歴・職歴

1996年 東京大学農学部農芸化学科 卒業

2001年 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士課程修了(農学博士)

2001年 東京大学大学院農学生命科学研究科 研究員

2006年 東京大学大学院農学生命科学研究科 助教

この間、2010年 Georg-August-Universität Göttingen (ドイツ) 客員研究員

2016年 東京大学大学院農学生命科学研究科 特任准教授

2021年 東京大学大学院農学生命科学研究科 特任教授

#### 受賞歴

2011年：「第10回日本農学進歩賞」(財)農学会

2012年：「2012年度農芸化学奨励賞」日本農芸化学会

2019年：「令和元年度日本醸造学会奨励賞」日本醸造学会

他



# 教育講演 1

## 深在性真菌症における抗真菌薬の適正使用 (侵襲性真菌感染症を中心に)

### 座長

澁谷和俊 (東邦大学医学部医学科 真菌感染病態解析・制御学講座(寄付講座))

### 演者

木村宗芳 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院 臨床感染症科)

共催：住友ファーマ株式会社

## 深在性真菌症における抗真菌薬の適正使用 (侵襲性真菌感染症を中心に)

木村宗芳

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 臨床感染症科

侵襲性真菌感染症は一般的に予後不良の感染症である。本症の治療は多くの場合、患者の免疫状態を改善させること(ステロイドの投与量を減量するなど)、真菌の感染巣を取り除くこと(中心静脈カテーテル抜去や感染巣の外科的切除など)、そして原因菌種に最適な抗真菌薬を選択することなどを包括的に行うことが求められる。

今回はこれらのうち、最適な抗真菌薬を選択することや抗真菌薬の適正使用について臨床経験をもとに解説すると共に文献的考察を加えていきたい。

侵襲性真菌症のうちカンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症の標準的な治療薬の選択のみにとどまらず、ムーコル症、フサリウム症、Cryptic Aspergillus species (Aspergillusの隠蔽種)などの稀ではあるが、本邦でも近年注目されている病原真菌や抗真菌薬投与中に生じる各種Breakthrough真菌症にも焦点をあてたい。

## 略 歴

木村 宗芳 (きむら むねよし)

### 学歴・職歴

2006年3月 群馬大学医学部医学科 卒業

2006年4月 虎の門病院 内科 前期研修医

2008年4月 虎の門病院 内科 後期研修医

2011年4月 虎の門病院 臨床感染症科 医員

2021年10月～2023年8月

University of Toronto, University Health Network Transplant infectious diseases program in Canada (トロント大学 移植感染症医養成プログラム) にリサーチフェロー及びクリニカルフェローとして従事

2023年9月～ 虎の門病院 臨床感染症科 医員に復帰

### 受賞歴

日本感染症学会東日本地方会 (2013年秋) 奨励賞

「レボフロキサシン予防投与を受けた同種造血幹細胞移植患者の発熱性好中球減少症の特徴」

第37回関東医真菌懇話会 一般演題優秀演題賞 (2016年夏)

「同種造血幹細胞患者に生じた breakthrough candidemia の特徴」





# 教育講演2

## 爪白癬における patient-oriented therapyの重要性

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

原田和俊（東京医科大学 皮膚科学分野）

共催：科研製薬株式会社

## 爪白癬における patient-oriented therapy の重要性

原田和俊

東京医科大学 皮膚科学分野

爪白癬は人口の10%が罹患していると推計される頻度の高い表在性真菌感染症である。また、皮膚科外来受診患者の5%程度を占めることから、爪白癬は、皮膚科医が治療法に熟知していなければならない疾患である。爪白癬は、加齢に伴い爪白癬の罹患率も上昇するというデータが存在し、今後、さらに高齢化が進行する日本では、患者数の増加が予想されている。

爪白癬に罹患すると、爪甲下の角質増殖によって、爪甲剥離が起こり、爪甲は変形、混濁する。その結果、歩行時の疼痛やバランス感覚に異常を来し、転倒の危険性が高まる。爪白癬が転倒のリスクとなることを示す報告も存在する。高齢者の転倒は大腿骨頸部骨折を引き起こし、要介護状態となる。要介護人口の増加は大きな社会問題である。また、変形した爪甲は足趾の皮膚を損傷し、蜂窩織炎などの細菌感染症や糖尿病性壊疽の原因となる。

さらに、爪甲で増殖する白癬菌は体部白癬などの新たな白癬菌感染症の原因となり、施設内における白癬菌の感染拡大も報告されている。以上のように、爪白癬は積極的な治療介入が必要な疾患であると考えられる。

爪白癬は白癬菌の侵入経路、爪甲における感染部位からDLSO (Distal and Lateral Subungual Onychomycosis) 型、SWO (Superficial White Onychomycosis) 型、PSO (Proximal Subungual Onychomycosis) 型、TDO (Total Dystrophic Onychomycosis) 型の4つの病型に分類されており、爪白癬の治療は、病型を考慮して選択されている。すなわち、白癬菌の感染による混濁面積が50%以上を占めるDLSO型、爪甲基部から白癬菌が侵入するPSO型、白癬菌が爪甲全層で増殖し、爪甲の変形が著しいTDO型は内服抗真菌薬が選択される。一方、爪甲表面の微細な傷から白癬菌が侵入するSWO型、白濁面積が狭く、患者に内服希望がないDLSO型は外用抗真菌薬が投与される。さらに、爪甲が線状・楔状に白濁する症例では、病変内に空洞が形成され、白癬菌に分節孢子、短い菌糸が高密度にパッケージされており、しばしば内服抗真菌薬に対して治療抵抗性を示すことから、外用薬が選択される。

爪白癬は爪甲が生え変わりながら治癒していく疾患である。足の爪甲は10日～20日で1mm程度しか伸長しない。したがって、混濁した爪甲が完全に再生するには1年程度の期間が必要となる。爪白癬の内服薬の投与期間は12週から24週であるが、その後の経過観察のために定期的な受診が必要となる。一方、外用薬では混濁が消失し、局所から白癬菌が消失することが確認できるまで、塗布を継続しなければならない。爪白癬の治癒とは、爪甲から白癬菌を完全に排除された状態である。患者には、爪甲内の白癬菌が消失したことを確認できるまで受診を継続させることが重要である。

患者の通院を促すには、まず、治療薬を投与する皮膚科医が爪白癬治療に対して積極性を示す

ことが必要である。受診した際には、病変部を写真などで記録し、治癒状況を患者に説明する。さらに、爪切りを行うことは大変有用である。高齢者は足の爪を切ることができずに、困っている方が多い。さらに、爪白癬で変形・肥厚した爪甲は患者の家族もケアができず、放置されている。また、誤った爪の処置により足趾の皮膚損傷が引き起こされていることもある。皮膚科通院時に爪を切ることを伝えれば、患者は必ず受診する。

また、薬剤選択の際には、患者の希望を聴き入れることも重要である。患者自らが希望しない薬剤を投与しても治療の継続は期待できない。特に高齢者では、ポリファーマシーの問題がある。すでに多くの薬剤を日常的に内服している患者に、治療の有効率の観点から内服抗真菌薬を強く勧めても、患者自身が納得しなければ、アドヒアランスは低下する。

以上のように、爪白癬の治療薬は病型に基づき選択することが基本であるが、患者の希望、投薬されている薬剤、経済状況などを加味し、長期間の継続が可能な方法を選択することが爪白癬治癒への秘訣である。

## 略 歴

### 原田 和俊 (はらだ かずとし)

#### 学歴・職歴等

- 1994年3月 山梨医科大学 卒業
- 1994年5月 山梨医科大学皮膚科 研修医
- 1997年4月 山梨医科大学大学院 入学 (癌研究会癌研究所)
- 2001年4月 山梨医科大学大学院 卒業・山梨医科大学皮膚科 助手
- 2002年6月 Stanford University, Department of Dermatology post doctoral fellow
- 2005年9月 山梨大学皮膚科 助手
- 2008年2月 山梨大学皮膚科 講師
- 2014年1月 東京医科大学皮膚科分野 准教授
- 2020年4月 東京医科大学皮膚科分野 主任教授

#### 専門分野

皮膚真菌症、脱毛症、爪甲疾患、皮膚腫瘍

#### 所属学会

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)、日本医真菌学会 (理事)、日本性感染症学会 (代議員、梅毒委員会委員)、皮膚悪性腫瘍学会 (評議員)、毛髪科学研究会 (世話人)、皮膚かたち研究学会 (理事)、日本癌学会、再生医療学会



# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

# 教育講演3

## 肺非結核性抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症 —治療・予後への影響—

座長

前崎繁文（埼玉医科大学病院 感染症科・感染制御科）

演者

佐々木結花（独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器センター 呼吸器内科）

共催：旭化成ファーマ株式会社

## 肺非結核性抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症 —治療・予後への影響—

佐々木結花

独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器センター 呼吸器内科

肺非結核性抗酸菌症 (Pulmonary Mycobacterial infectious disease : NTM-PD) 患者数は増加しつつあり、世界的に問題となっている。NTM-PDは難治性下気道感染症であり、治療効果が優れているとは言い難い。NTM-PDは一般細菌感染症とともに慢性肺アスペルギルス症 (Chronic Progressive Pulmonary Aspergillosis : CPPA) を合併する頻度が高く、治療に難渋する。

NTM-PD, CPPA両疾患の合併頻度であるが、NTM-PDにCPAが発症する頻度は5%~33%と報告され、また、CPAにおけるNTM-PD合併比率は9.7~20.6%と報告されている。NTM-PDの診断・治療へのガイドラインは、2020年に欧米の複数の学会でまとめられた「Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease : An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline : 2020」が報告され、本邦でも2023年に「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 - 2023年改訂-」が示され、大きく前進した。しかし、依然として再発・再感染や耐性化の問題は解消されておらず、その結果、気道・肺組織の破壊が生じ、両者共感染のリスクが上昇する。アスペルギルス症については、COVID-19パンデミック間に海外からはCOVID-19関連アスペルギルス症が報告されたが、本邦では報告数は多くなく、依然として既存疾患に発症したCPPA患者に臨床では遭遇する機会が多いと考えられる。本邦は長く結核中蔓延国であり結核後の後遺症としてのCPPA患者が存在することと同時にNTM-PD患者の増加の影響は否定できない。

NTM-PDにおいて最も患者数が多い *Mycobacterium avium* (MA), *Mycobacterium intracellulare* (MI) 症において、CPPAが合併した場合、治療上大きな問題がある。MA, MIにおいて標準治療とされるレジメンでは、マクロライド薬、エタンブトール (Ethambutol : EB)、リファマイシン系薬剤が基本となるが、リファマイシン系薬剤はボリコナゾール (Voriconazole : VRCZ)、イサブコナゾール (Isavuconazole : ISCZ) と併用禁忌であり、イトリゾール (Itraconazole : ITCZ) は併用注意薬となっている。またマクロライド薬はMA, MI症のキードラッグであるが、クラリスロマイシン (Clarithromycin : CAM) は、ISCZと併用禁忌であり、ITCZは併用注意薬である。MA, MIと合併したCPPAにおいてトリアゾール系を選択するか、リファマイシン系薬剤を選択するか、CAMの併用はどう影響するか、を考慮する必要がある。今回「成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 - 2023年改訂-」において「基本的に3剤レジメンを原則とするが、高齢者などRFP忍容性が低いと考えられる場合やRFPと相互作用を有する薬剤の併用を要する場合などにおける選択肢として2剤療法をあげた」と記載されている。結節気管支拡張型症例における「CAM, EB, RFPの3剤治療」と「CAM, EBの2剤治療」をランダム化比

較した前向き試験が日本で行われた結果、菌陰性化率とCAM耐性化に有意差を認めなかったことから取り上げられたと記載があるが、これについて演者は、本邦の実情や共感染の問題について臨床上の困惑に対する一つの提案と解釈している。また、マクロライド薬については、CAMではなくアジスロマイシン (Azithromycin : AZM) が選択可能である。AZMは適応外投与となるが、承認事例としてすでに2020年より保険診療上査定されずに投与が可能であり、投与錠数が少ないこと、薬剤相互作用がCAMに比し少ないこと、苦みなどがCAMに比し軽いこと、ジェネリック薬剤の場合の費用の点から、忍容性が高いため、海外ではAZMの選択が推奨されている。また、AZM+EBでは治療効果について心配な症例では、2019年以降承認事例として投与可能となったアミカシン (Amikacin : AMK)、6か月以上MA, MIに行われた治療に対し細菌学的に有効性がはかられない場合にはアミカシン硫酸塩吸入用製剤 (Amikacin liposome inhalation suspension : ALIS) が2021年に上市されており、併用が可能である。常に患者の全身状態を考えつつ、進行が早く組織破壊性の強いCPPA治療を優先するものの、MA, MI症に注意する必要がある。

CPPA治療において治療薬の選択は大きな課題となる。深在真菌症における抗真菌薬はポリエーテル系マクロライド系、トリアゾール系、カンデイン系、フロロピリミジン系の4つに分類されるが、有効性が担保されているのは、ポリエーテル系マクロライド系、トリアゾール系、カンデイン系である。現在トリアゾール系が経口、静注用薬剤が各々あること、その有効性から選択されているが、薬剤相互作用の点で使い難い場合がある。また副作用の点から治療が困難となる場合がある。2023年上市されたISCZはCYP3Aで代謝されるもののVRCZに比べて相互作用が少なく、食事時間との関連がないこと、肝障害の頻度が低いこと、から投与しやすい印象がある。筆者は投与にて2名の患者で「ほてり」を訴えられ投与を中止せざるを得なかったが、他の患者では長期投与が可能であり、今後NTM-PDにおいて選択可能と考えている。

NTM-PDおよびCPPAとも必ずしも完治が可能な疾患ではないため、共感染した場合予後は不良となる症例も多い。患者の生活の質の担保をしつつ予後の改善を図るために、薬剤治療のみならず、患者の全身状態を評価し、栄養、理学療法など、多職種での治療計画が必要であろう。常に患者が中心とすることを、医療者は意識し続ける必要がある。

## 略 歴

佐々木 結花 (ささき ゆか)



### 職歴

- 1987年 5月 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 入局
- 1989年 4月1日 国立療養所千葉東病院 呼吸器科 医師
- 2005年10月1日 独立行政法人国立病院機構千葉東病院 第三診療部長
- 2012年 4月1日 公益財団法人結核予防会複十字病院 呼吸器内科 診療主幹
- 2019年11月1日 聖マリアンナ医科大学 感染症講座 非常勤講師 (現在継続)
- 2020年 4月1日 独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器センター 呼吸器内科 医長  
島根大学医学部附属病院 病院教授 (現在継続)
- 2022年 4月1日 独立行政法人国立病院機構東京病院 地域医療連携部長
- 2023年 4月1日 同上 臨床研修センター長 兼務 (現在継続)
- 2024年 4月1日 同上 副院長

### 行政

- 公衆衛生審議会 臨時委員
- 日本医学会 健康危機管理対策のあり方に関する委員会 委員

### 学会活動

- 日本呼吸器学会 (感染症・結核学術部会部会長、代議員、和文誌編集委員会委員、ガイドライン運営委員会委員)
- 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 (常務理事、代議員、社会保険委員会委員長、治療委員会委員、予防委員会委員)
- 日本呼吸器内視鏡学会 (評議員、編集委員会 (英文・和文) 委員会委員、用語小委員会)

### 受賞歴

- 2002年度 日本結核病学会 学会賞受賞 (今村賞) 結核患者発見の遅れの研究
- 2010年度 国立医療学会 学会賞受賞 (塩田賞) 「肺結核治療における肝障害とINH代謝」

# シンポジウム1

## 新規アゾール系薬を含めて、 抗真菌薬の治療戦略が変わるのか

### 司会

宮崎義継（国立感染症研究所 真菌部）  
杉田 隆（明治薬科大学 微生物学）

### 演者

SY1-1 「血液内科領域の真菌の予防・治療戦略」

森 毅彦（東京医科歯科大学 血液内科）

SY1-2 「内科・呼吸器領域の深在性真菌症における新規アゾール薬の立ち位置」

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）

SY1-3 「抗真菌薬適正使用とTDM」

浜田幸宏（高知大学医学部附属病院 薬剤部）

## 血液内科領域の真菌の予防・治療戦略

森 毅彦

東京医科歯科大学 血液内科

造血器疾患、特に白血病を中心とした造血器腫瘍の治療においては、高度な免疫不全を伴うため、高頻度に感染症を合併する。主な免疫不全は好中球減少による食細胞機能低下であるが、細胞性および液性免疫も疾患およびその治療によっては低下するため、細菌・真菌に加えて、ウイルスや原虫による感染症も問題となる。患者毎の免疫不全を正確に評価して、対象となる病原体に対する適切な予防策をとることが求められる。

真菌感染症に関しては内因感染の起因菌であるカンジダ、外因感染であるアスペルギルス、ムーコルを想定した対策が取られる。アスペルギルスやムーコルに関しては防護環境(無菌室・クリーンルーム)で治療することで、そのリスクを軽減することが可能となる。造血幹細胞移植、急性白血病の寛解導入療法では広くも用いられている。また造血不全症の代表である再生不良性貧血の免疫抑制療法中で、好中球回復までは防護環境での治療が望ましい。しかし、防護環境の病床数には限りがあるため、リスクのある全ての患者を防護環境で治療することは出来ない。診療の現場では、よりリスクの高い症例を優先的に防護環境で治療が行われている。

造血器疾患の治療においては抗真菌薬による予防も広く行われる。糸状菌対策としての防護環境での管理と並行して、あるいは通常病床にてカンジダを標的としたフルコナゾールを用いた予防がしばしば行われる。造血幹細胞移植後早期であれば、ミカファンギンを用いた治療も選択される。糸状菌感染症の既往のある症例では、その後の造血器疾患に対する治療中に二次予防として抗糸状菌作用のあるポリコナゾール、ポサコナゾール、アムホテリシンBリポソーム製剤を用いる場合もある。また造血幹細胞移植後の高用量のステロイド投与症例のような長期の糸状菌リスクのある症例では糸状菌感染発症のリスクが非常に高いため、ポリコナゾール、ポサコナゾールを予防薬として選択される。この場合の予防は長い場合には半年から1年以上におよぶため、長期投与に伴う副作用の管理も重要となる。

また先制治療や標的治療においても、想定される起因菌、併存する臓器障害、薬物相互作用などを考慮して、最も適切と考えられる薬剤を選択する。この場合も長期投与が必要となるため、経口と内服の製剤があるトリアゾール系薬剤が選択されることが多い。最近、我が国でも安全性が高いとされるイサブコナゾールが使用可能となり、真菌感染症対策の「武器」が1剤増えた。これにより救命できる患者が増えることにつながると確信するが、患者の免疫不全の状態や起因菌によっては薬剤耐性や急激な経過を辿り、致命的となることは依然としてある。そのため、防護環境や適切な薬剤を用いた個々の症例における適切な予防管理、そして早期診断・治療介入を意識した対策を常にとる必要がある。

本講演では血液内科領域における真菌感染症に対する予防から治療戦略について概説する。

## 略 歴

### 森 毅彦 (もり たけひこ)



#### 学歴・職歴

- 1993年 慶應義塾大学医学部 卒業
- 1993～1997年 慶應義塾大学医学研究科 博士課程
- 1997年 慶應義塾大学医学部 血液内科、助手
- 2000年 埼玉医科大学総合医療センター 第二内科、助手
- 2001年 慶應義塾大学医学部 血液内科、助手
- 2006年 慶應義塾大学医学部 造血器腫瘍治療学講座、講師
- 2008年 慶應義塾大学医学部 血液内科、講師
- 2010年 St. Radboud University, Nijmegen Medical Center 血液内科 留学
- 2011年 慶應義塾大学医学部 血液内科、講師
- 2016年 慶應義塾大学医学部 血液内科、准教授
- 2021年 東京医科歯科大学医学部 血液内科、教授
- 2022年 東京医科歯科大学病院 感染治療部、部長兼務

# 内科・呼吸器領域の深在性真菌症における 新規アゾール薬の立ち位置

馬嶋秀考、新居鉄平、渡邊 哲

千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野

内科で遭遇する深在性真菌症として、慢性呼吸器基礎疾患患者における慢性肺アスペルギルス症や、免疫抑制患者における肺ムーコル症などが挙げられる。深在性真菌症に対して有効な抗真菌薬はアゾール系、キャンディン系、ポリエン系、フルオロピリミジン系の4クラスに限られる。更に、慢性肺アスペルギルス症を初めとした長期治療を要する真菌症では、外来診療において経口投与可能な薬剤がキードラッグとなるが、このような剤形を有するのはアゾール系のみであることが薬剤選択の幅を狭くしている。

そんな中、従来のアゾール薬(イトラコナゾール(ITCZ)、ボリコナゾール(VRCZ))に加え、新規アゾール薬としてイサブコナゾール(ISCZ)、ポサコナゾール(PSCZ)が近年上市された。

ISCZについては、アスペルギルス症(慢性肺アスペルギルス症も含む)、ムーコル症、クリプトコッカス症への適応がある。特に慢性肺アスペルギルス症については、日本人の同疾患患者を対象とした第3相無作為化非盲検試験でもVRCZと同等の有効性を示した。本剤の特徴としては、他剤と異なり血中濃度に大きな個人差が認められない点、中枢神経移行が良好な点、CYP3Aの阻害が中等度である点などが挙げられる。その一方で、慢性肺アスペルギルス症の治療に関しては1年以上の薬剤投与を行うことも多いが、12週間を超える同剤の長期投与に関するデータは現時点ではないため、今後長期投与に関する知見の集積が重要となる。

PSCZについては、ISCZと並び、その抗真菌スペクトラムの広さが特徴である。国内では侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシスへの適応がある。特にムーコル症においては、PSCZはISCZとともにアムホテリシンBの各剤に次ぐ選択肢となっている。すなわちアムホテリシン製剤の不耐容例に対する代替治療や、アムホテリシン製剤による治療後の経口薬治療への切り替えとして、選択肢となる。PSCZは血液疾患領域を中心に使用経験が増え、代替薬としての有効性も蓄積されてきている。一方で本剤は、日本人の慢性肺アスペルギルス症患者を対象としたVRCZとの無作為化実薬対照非盲検比較試験の結果を踏まえ、現時点で慢性肺アスペルギルス症への適応はない。

本シンポジウムでは上記疾患に加え、各深在性真菌症における両剤の立ち位置を確認する。また、特に肺アスペルギルス症においては、アゾール耐性菌の出現が問題となっているが、従来のアゾール薬への感受性とISCZ、PSCZへの感受性との相関についても議論したい。

## 略 歴

馬嶋 秀考 (まじま ひでたか)



### 学歴

2006年4月 東京医科歯科大学医学部医学科 入学

2012年3月 同上 卒業

2018年4月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 博士課程  
(医歯学専攻統合呼吸器病学分野) 入学

2022年3月 同上 修了

### 職歴

2012年4月 青梅市立総合病院 初期研修医 (2013年3月まで)

2013年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院 初期研修医 (2014年3月まで)

2014年4月 国家公務員共済組合連合会平塚共済病院 呼吸器内科医員 (2017年3月まで)

2017年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院 呼吸器内科医員 (2018年9月まで)

2021年4月 千葉大学医学部附属病院感染症内科 非常勤医員 (2022年3月まで)

2022年4月 千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野 特任助教

日本内科学会認定医

日本呼吸器学会専門医

日本呼吸器内視鏡学会専門医

## 抗真菌薬適正使用とTDM

浜田幸宏

高知大学医学部附属病院 薬剤部

治療薬物モニタリング (TDM) は、薬物動態の変動が著しい状況で最適な臨床転帰を達成するために必要になる場合があり、これは一部の抗真菌薬にあてはまる。

アゾール系薬を代表に、国内ではポリコナゾールは個体間変動が大きく薬物動態に影響することから、トラフ濃度を測定し目標濃度に達成させることで、有効かつ安全性に配慮された比較的質の高いエビデンスが国内外のガイドラインから導き出されている。諸外国ではイトラコナゾールを投与されている患者の大多数は、日常的にTDMで管理され、ポサコナゾールのTDMについても経口バイオアベイラビリティの製剤的な問題点から予防または治療のいずれかに使用すると適応となる場合がある。一方、新規のアゾール系薬であるイサブコナゾールは、TDMは不要であると一定のコンセンサスがあるものの、世界的なリアルワールドデータが待たれている。

フルシトシンは諸外国でTDMを実践していることもあり、有害事象の回避やアドヒアランス向上で実施していることを目的としていることが多い。ポリエン系薬とエキノカンジン系薬のいずれについても血清濃度と治療アウトカムとの関係に関するデータは不十分であり、日常的なTDMは不要と考えられている。

真菌感染症の適正治療を考えるうえでTDMの実践は重要であるが、多くの課題があることも事実である。将来的に標準治療としてTDMを提供するには、ベッドサイドでの薬物濃度のリアルタイム測定と投与量調整のアルゴリズム等、時代背景に合わせた適正な薬物療法の標準化は必要と考える。本シンポジウムでは抗真菌薬を適正使用するために諸外国含めたTDMの活用事例と今後の展望を概説する。

## 略 歴

### 浜田 幸宏 (はまだ ゆきひろ)



#### 学歴・職歴

- 1995年 4月 東京薬科大学薬学部 入学
  - 1999年 3月 東京薬科大学薬学部 卒業
  - 1999年 4月 北里大学病院薬剤部 入職
  - 2007年 7月 東京薬科大学 薬学博士取得
  - 2012年 7月 愛知医科大学病院 感染制御部・薬剤部 主任
  - 2013年 4月 愛知医科大学病院 感染制御部・薬剤部 室長
  - 2014年 4月 Center for Anti-Infective Research and Development, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut 留学
  - 2015年10月 愛知医科大学病院 薬剤部 室長
  - 2016年10月 東京女子医科大学病院 薬剤部 副部長(兼；医薬品安全管理責任者、治験薬管理者、毒物・劇物統括管理責任者)
  - 2022年10月 東京女子医科大学病院 薬剤部 薬剤部長
  - 2023年 9月 高知大学医学部附属病院 薬剤部 教授・薬剤部長
- 現在に至る

#### 受賞歴

- 2009年 7月 第40回日本脾臓学会 学術奨励賞
- 2010年 3月 第11回真菌症フォーラム 最優秀賞
- 2013年 2月 第14回真菌症フォーラム 最優秀賞
- 2013年 9月 第57回日本医真菌学会総会・学術集会 優秀演題賞
- 2014年 9月 平成26年度 日本医療薬学会奨励賞

# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

# シンポジウム2

## 基礎研究から臨床へつなぐ 過去から将来へ

### 司会

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

### 演者

- SY2-1 「真菌症研究の今・未来 -病原診断法として用いられる遺伝子検査法研究の観点から-」  
榎村浩一（帝京大学医真菌研究センター）
- SY2-2 「真菌-細菌間のクロストーク： *Candida albicans* による *Escherichia coli* の抗菌薬抵抗性の誘導」  
倉門早苗（明治薬科大学 微生物学研究室）
- SY2-3 「高病原性クリプトコックス症に対するワクチン開発とその基盤研究」  
上野圭吾（国立感染症研究所 真菌部）

## 真菌症研究の今・未来 —病原診断法として用いられる遺伝子検査法研究の観点から—

榎村浩一

帝京大学医真菌研究センター

真菌症が真菌による疾患と再定義(Dictionary of Fungi 2008)されてからしばらく経過したが、今以て、真菌症と言えば真菌感染症を想起することが普通である。感染症診断の基本は病原診断であることには論を待たない。病原体を検出・同定し、またその表現形質としての病原性や抗真菌薬感受性等を特定することによって初めてその病態を推定し、診断名を与え、適切な抗菌化学療法等の診断法を論じ得ることが自明だからである。しかし、特に日和見感染の色彩が強い深在性真菌症では特異的な臨床所見が乏しいためにその診断は遅れがちであり、結果的に生命予後の悪化をもたらす場合が少なくない。

培養による原因真菌の分離同定と抗真菌薬感受性測定は、真菌感染症診断上の標準指標に違いないが、培養には時間を要し、かつその陽性率が一般に低い。さらに各種特異培地、自動同定システムやデータベースが整備されつつある今日においても、分離培養された菌株(特に糸状菌)の同定や感受性測定が、必ずしも通常の検査室で実施できる状況ではないことが問題である。その中で、MALDI-TOF MSによる同定システムは機器が高価である難点があるものの、データベースに収載された菌種については優れた同定精度を期待できる。

他方、真菌は細菌やウイルスと比べれば大きく特徴的な細胞形態を有することから、適切な検体が得られれば直接検鏡像または病理組織像から原因真菌を検出し、その推定を行うことが理論上可能である。そのため、これらの顕微鏡形態検査は有力な検査法だが、臨床検体中の真菌菌体要素から原因菌を絞り込むためには一定の熟練が必要となることから、現実的には必ずしも全ての施設に期待できるものではない。

一方、いわゆる血清学的検査法としては、抗原検出系、菌体成分検出系、代謝産物検出系、生体修飾物質検出系、および抗体検出系が実用化されており、臨床的有用性も評価されているが菌種同定に迫るものではない。

そのような中であって真菌感染症病原診断法の切り札として期待されてきた検査法がPCR(Saiki 1985)を含む遺伝子診断法である。真菌症に対する現実的な遺伝子検査法は、*Candida albicans*を標的としたBuchmanら1990によるPCRに始まり、国内では、同菌を標的としたMiyakawaら1992、広範囲病原真菌(1994)、および*Aspergillus*属ならびに*Penicillium*属(1994)を標的としたMakimuraらによるPCRが続いた。その後、Kamiら2001による*Aspergillus*属特異的定量PCR等数多くの研究論文が我が国から報告された。何れも真菌症遺伝子検出系の研究として、当時は国際的にも先進的な業績であったのは事実である。

これらの内、MakimuraらのPCRは1995年よりしばらくの受託検査が行われ、研究用試薬としても販売されていたが現在は利用できない。Kamiらの定量PCRは今も受託検査が行われているが、保険は未収載のままとなっているなど、PCRをはじめとした我が国の真菌遺伝子検出系は実用性からはほど遠い状態でこの30年間足踏みを続けている。この間、海外においてはPCR、定量PCRのみならずLAMP法(Notomi 2000)に至るまでの病原真菌検査キットが販売・評価され、

既に各種真菌症診断治療ガイドラインにも遺伝子検出系が収載されている現実を鑑みると、今日の我が国における真菌対策の後進性を認めざるを得ない。

この後進性を招いた理由をPCR等の真菌症遺伝子検出系に限って考えると、1990年代には十分なインフラ整備がなされていなかったこと等から余りに研究的要素が高い検査法と（検査キット等製造企業、検査会社のみならずユーザとなる医師・研究者からも）見なされた結果、研究・開発された遺伝子検出系がキット化を含めた実用化に結びつかなかった時代がこの失われた30年であったと言える。

しかし、図らずもこの状況はCOVID-19パンデミック禍に対して整備されたPCR機等のインフラによって大きく変化したはずだ。遺伝子増幅機器はあふれている。後はキットをつくれれば使用できる。1990年代の始めから2000年の代の始めにかけて取得した特許は大方切れているけれど、遺伝子増幅系そのものが古くなっている訳ではない。今こそこれらの技術を覚醒させる時期にある。企業が対応できなければ、アカデミアが企業する可能性も充分あるものと考えられる。

また、臨床的要請に応えるべき真菌症遺伝子検査系は、真菌の検出と同定に留まるものではない。疫学的情報を得るための菌株識別法、特定の遺伝子塩基配列の検出による抗真菌薬感受性や病原因子の鑑別を始めとした多くのアプリケーション開発が待たれている。次世代塩基配列解析システムのみならず、これらの新しい真菌遺伝子解析系を可能にする技術も利用できよう。今新たに病原診断法としての真菌遺伝子検査系の将来展望を考えたい。

## 略 歴

### 榎村 浩一（まきむら こういち）

#### 学歴・職歴

- 1990年 東京医科大学 卒業、帝京大学大学院医学研究科（細菌学）入学  
帝京大学病院 第1内科にて臨床研修
- 1991-1992年 米国 Tampa Bay Research Institute、ウイルス学講座 客員研究員
- 1994年 帝京大学大学院 修了、博士（医学）、帝京大学医真菌研究センター 助手
- 1996年 同 講師
- 2000年 帝京大学医学部 講師、2002年 同 助教授、2007年 同 准教授
- 2011-2012年 同 教授
- 2009-2012年 宇宙航空研究開発機構（JAXA）による国際宇宙ステーション（ISS）  
日本実験棟「きぼう」船内微生物研究主任（PI）
- 2012-2021年 帝京大学医療共通教育研究センター 主任・教授
- 2012年-現在 帝京大学大学院医学研究科 医真菌学宇宙環境医学 教授
- 2021年-現在 帝京大学医真菌研究センター 副センター長・教授

#### 受賞歴

- 2022年3月 沖永荘一学術文化特別賞、卓越した医真菌学の業績、学校法人帝京大学
  - 2021年10月 日本医真菌学会賞、健康を障害する真菌および関連微生物の医学的管理と生物学的・生態学的理解に関する研究、一般社団法人日本医真菌学会（日本医学会第49分科会）
  - 2021年8月 第65回日本菌学会大会菌類写真展 第65回大会特別賞、生チョコレートの花、一般社団法人日本菌学会
- 他多数



## SY2-2

# 真菌-細菌間のクロストーク：*Candida albicans*による *Escherichia coli*の抗菌薬抵抗性の誘導

倉門早苗、松本靖彦、江島慎太郎、安田 翔、杉田 隆

明治薬科大学 微生物学研究室

感染の成立には、微生物が宿主に侵入し、宿主体内の環境に適応して増殖することが必要である。体内留置医療器具へのバイオフィーム形成は微生物における宿主環境適応機構の一つであり、薬剤耐性化や宿主免疫からの回避により、バイオフィーム感染症は成立・持続される。特に、複数菌種による感染症は、治療薬の選択が複雑になるため、より治療が困難となる。カテーテル関連血流感染症の起因菌として *Candida albicans* は最も検出頻度の高い真菌であり、細菌との複合感染も多数報告されている。一方、細菌ではこれまで *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌が起因菌の上位を占めていたが、近年、グラム陰性菌を原因菌としたカテーテル関連血流感染症が増加している。特に *Escherichia coli* の血液検体からの分離率が著しく増加している。そこで、我々は *C. albicans* と *E. coli* の複合バイオフィームにおける相互作用についての検討を行った。

*C. albicans*-*E. coli* 複合バイオフィームにおいては、互いを阻害せず強固なバイオフィームを形成した。また、複合バイオフィームではメロペネム (MEPM) 添加条件での *E. coli* の生菌数が、*E. coli* 単独バイオフィームと比較して約100倍増加した。この *C. albicans* による *E. coli* の MEPM 抵抗性誘導は、菌体だけでなく *C. albicans* 培養上清においても認められたことから、*C. albicans* が培養上清中に分泌する成分が *E. coli* の MEPM 抵抗性を誘導しているのではないかと考え、培養上清中の抵抗性誘導因子の解析を進めた。しかしながら、解析を進めていくと誘導因子が培養上清に含まれる分泌物と考えるには矛盾する結果が得られた。そこで、*C. albicans* が産生する分泌物ではなく、*C. albicans* が代謝し消費され環境中から枯渇する成分が原因ではないかと推測した。培地成分を全く含まない滅菌水を用いた検討においても MEPM 抵抗性の誘導が認められたことから、培地中成分の枯渇が影響していることが示唆された。培地中の成分について除去試験を行ったところ、グルコースを除去することにより *E. coli* の MEPM 抵抗性が誘導された。培養上清中のグルコース濃度を測定したところ検出限界以下の値であり、培養上清にグルコースを添加することで *E. coli* の MEPM 抵抗性がキャンセルされた。以上より、*C. albicans* の存在により導かれる低グルコース状態が *E. coli* の MEPM 抵抗性を誘導することが明らかとなった。

さらに、複合バイオフィームに対する効果的な治療薬を探索するため、MEPM と抗真菌薬との併用について *in vitro* および *in vivo* での検討を行った。*In vitro* の実験では、アムホテリシン B との併用時に複合バイオフィーム中の生菌数の低下が認められた。*In vivo* での試験は、代替動物としてカイコを用いた実験系で行った。マウスなどの哺乳動物を用いた感染実験と比較し、無脊

椎動物では倫理面や飼育設備等の問題による制限が少なく、多数の個体を用いた実験が可能であるという利点がある。我々は、カイコバイオフィルムモデルとして、カイコ体内にカテーテル基材を挿入し、留置したカテーテル基材上に微生物を付着・増殖させる実験系を構築し、抗菌薬治療の有効性について検討を行ったところ、カイコモデルを用いた *in vivo* 試験においても、アムホテリシンBとの併用で複合バイオフィルム中の生菌数の低下が認められた。

本発表では、これらの *in vitro* および *in vivo* で得られた知見について紹介する。

## 略 歴

### 倉門 早苗 (くらかど さなえ)

#### 学歴・職歴

2005年 3月 明治薬科大学大学院 修士課程 修了

2005年 4月 栄研化学株式会社 生物化学研究所

2013年10月 明治薬科大学 微生物学研究室 助手を経て現在講師



## 高病原性クリプトコックス症に対する ワクチン開発とその基盤研究

上野圭吾

国立感染症研究所 真菌部

### 背景と目的

*Cryptococcus gattii*は、健常人の肺を侵入門戸としてクリプトコックス症を引き起こす。本菌が宿主免疫を回避して感染を進展する機構には不明な点が多く、感染防衛を担う免疫細胞も十分に特定されていない。我々は、本菌に対する生体防御機構の解明と予防ワクチンの開発を目指している。

### 抗原提示細胞の樹状細胞 (DC) はインテグリンCD11bを介して *C. gattii* を認識する<sup>1)</sup>

*C. gattii*の有莢膜株は非オプソニン化条件ではDCに認識されず貪食を回避する一方、無莢膜株はオプソニン化の有無に関わらず速やかに貪食される。一般的な真菌認識受容体であるdectin-1やdectin-2はYPD培地で増殖した無莢膜株に結合しないため<sup>2)</sup>、他の免疫受容体が無莢膜株を認識する機構が考えられた。我々は一連の研究からCD11bが無莢膜株に結合する認識受容体であることを見出した。実際CD11bを特異抗体で阻害すると、樹状細胞による菌体認識機能はほぼ消失し、貪食効率も低下した<sup>1)</sup>。

### 莢膜多糖は *C. gattii* の抗原を被覆してCD11bによる認識を回避する<sup>1)</sup>

莢膜の主成分グルクロノキシロマンナン (GXM) が、免疫抑制または免疫回避を担うかは見解が分かれていた。我々は培養上清からGXMを精製し<sup>3)</sup>その生理活性を評価した。GXMは種々の免疫細胞には結合せずDCによる貪食反応や炎症応答を抑制しなかったが、無莢膜株をGXMで処理すると短時間で菌体にGXMが再結合した。GXMで処理した無莢膜株にはCD11bは結合せず、DCにより殆ど認識されなかった。この結果は、GXMが菌体の抗原を被覆しCD11bによる菌体認識を回避することを示している<sup>1)</sup>。

### 合成グルコース (SD) 培地で増殖した *C. gattii* は免疫賦活性が高く dectin-1 や dectin-2 に認識される<sup>2)</sup>

YPD培地で増殖した無莢膜株は、CD11bを介してDCに認識され貪食されるものの、他の病原性酵母に比べるとその免疫賦活性は依然として低く、炎症を惹起する力価も低かった<sup>2)</sup>。培養条件が *C. gattii* の免疫賦活性に与える影響を調べた結果、SD培地で増殖した *C. gattii* は、莢膜の有無に関わらず細胞壁が再構成されdectin-1やdectin-2が菌体に結合した。この菌体でDCを刺激すると、C型レクチン/Syk経路の活性化が見られ、強い炎症応答が観察された。この結果は、SD培地で増殖した *C. gattii* は高い免疫賦活性があることを示しており、ワクチン抗原として利用できる可能性を示している<sup>2)</sup>。

### 無莢膜株を使ったDCワクチンや経鼻ワクチンは *C. gattii* の感染を制御する<sup>4,5)</sup>

播種性クリプトコックス症は感染症法で5類感染症に指定されているものの、ワクチンは未だ上市されていない。基礎研究では、弱毒株を用いた全粒子ワクチンにより細胞性免疫を誘導する

戦略が注目されている<sup>4)</sup>。我々は上述の知見に基づいて、莢膜欠損株 *cap60Δ* や *cap59Δ* を用いた全粒子ワクチンの開発に着手した。第一世代のワクチンは、*cap60Δ* の熱処理死菌を DC に貪食させ、その DC を宿主に注射する DC ワクチンであった。マウス経鼻感染モデルにおいて、DC ワクチンは *C. gattii* R265 株感染後の臓器内菌数や生存率を有意に改善した。このワクチンには、肺常在性記憶 Th17 細胞 (lung TRM17) を誘導する活性があり、この lung TRM17 が感染防御に必要であることを見出した<sup>5)</sup>。第二世代ワクチンでは、より簡便かつ強力に lung TRM を誘導するために、SD 培地で培養した *cap59Δ* を用いてアジュバント性能の異なる 2 種類の経鼻ワクチンを開発した。両経鼻ワクチンともに肺常在性記憶 Th2 細胞 (lung TRM2) を誘導し、DC ワクチンと同様に感染後の臓器内菌数や生存率を有意に改善した<sup>投稿準備中)</sup>。このことは、lung TRM を誘導するワクチンが高病原性クリプトコックス症の制御に有効であることを示している。

### 高性能ワクチン株の開発を目指した高免疫賦活性弱毒株の解析<sup>6)</sup>

*C. neoformans* 由来弱毒ワクチン株は現在 5 種類報告されており *C. gattii* 感染にも交差反応を示す<sup>4)</sup>。我々は新規ワクチン株の開発を目指して、Fungal Genetics Stock Center のライブラリーから高免疫賦活性弱毒株として CNAG\_03308 を欠損する *C. neoformans* を特定した。当該遺伝子は機能未知であったことから逆遺伝学的解析の解釈を踏まえて、CNAG\_03308 を thermotolerance and virulence related factor-1, *TVF1* と命名した<sup>6)</sup>。ただし、*tvf1Δ* はワクチン抗原とし *C. gattii* の感染を制御できなかった。このことは、全ての弱毒株が必ずしもワクチン株として利用できるとは限らず、適切な抗原を発現する弱毒株を開発する必要があることを示している。

### 今後の課題

CD11b が認識する *C. gattii* の抗原、莢膜と結合する菌体表面の分子や抗原は不明である。SD 培地は、宿主内の環境を模した培地ではなく SD 培地でのみ *C. gattii* の免疫賦活性が増大する機序も不明である。次世代ワクチンには、クリプトコックス症の各種血清型に交差反応する性能や CD4<sup>+</sup> T 細胞が欠乏するエイズ患者でも感染防御効果を発揮する性能が求められている<sup>7)</sup>。

1. **Ueno et al.**, *Cryptococcus gattii* evades CD11b-mediated fungal recognition by coating itself with capsular polysaccharides. **Eur J Immunol**, 2021 PMID 33728652
2. **Ueno et al.**, *Cryptococcus gattii* alters immunostimulatory potential in response to the environment. **PLOS ONE**, 2019, PMID 31398236
3. **Urai et al.**, Evasion of innate immune responses by the highly virulent *Cryptococcus gattii* by altering capsule glucuronoxylomannan structure. **Front Cell Infect Microbiol**, 2016, PMID 26779451
4. **Ueno et al.**, Promising whole-cell vaccines against cryptococcosis. **Microbiol Immunol**, 2023 PMID 36786396
5. **Ueno et al.**, A dendritic cell-based systemic vaccine induces long-lived lung-resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary mycosis. **Mucosal Immunol**, 2019 PMID 30279512
6. **Ueno et al.**, *Cryptococcus neoformans* requires the *TVF1* gene for thermotolerance and virulence. **Med Mycol**, 2023 PMID 37818721
7. **Ueno et al.**, CD4<sup>+</sup> T cell-independent anti-cryptococcal vaccine: What is needed to induce fungal-specific memory CD8<sup>+</sup> T cells? **Med Mycol J**, 2024, in press

## 略 歴

### 上野 圭吾 (うえの けいご)

#### 学歴・職歴

- 2009年 千葉大学大学院 医学薬学府 博士後期課程修了 博士(医学)
- 2010年 千葉大学 真菌医学研究センター 研究員
- 2010-2015年 国立感染症研究所 真菌部 協力研究員・若手育成型任期付研究員
- 2015年以降 国立感染症研究所 真菌部 主任研究官(現職)
- 2021年 米国国立アレルギー・感染症研究所 Dr. Kwon-Chung Lab.

#### 受賞歴

- 2014年 日本感染症学会 東日本地方会 奨励賞(基礎)
- 2020年 日本医真菌学会 奨励賞



# ランチオンセミナー

## 最近の深在性真菌症のマネジメント

座長

森 毅彦（東京医科歯科大学 血液内科）

演者

木村俊一（自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科）

共催：MSD株式会社

## 最近の深在性真菌症のマネジメント

木村俊一

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

急性白血病に対する化学療法や造血細胞移植は、好中球減少期間が長期にわたり、深在性真菌症のリスクの高い代表的な治療に挙げられる。これらの高リスクの血液疾患治療中に発症する深在性真菌症は致死率が高いだけでなく、治療の遅れや治療強度の減弱など、血液疾患自体の治療計画にも影響を与えうる。その点においても、深在性真菌症の管理は非常に重要である。近年、(1→3)- $\beta$ -D-グルカンやアスペルギルスガラクトマンナン抗原 (GM) をはじめとした真菌バイオマーカー、CTなどの画像検査の進歩により、深在性真菌症の診断能は大きく進歩した。高リスク治療において、広域抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症に対して経験的に抗真菌薬を投与する経験的抗真菌治療の治療戦略が標準治療であるが、診断能の向上をもとに、これらの検査の結果に基づいて、必要性の高い症例に絞って治療を行う早期治療も広まっている。2023年にEORTCから、549例の高リスク患者を対象としてカスポファンギンを用いた経験的治療と早期治療を比較する無作為化比較試験の結果が報告され、早期治療の経験的治療に対する非劣性が示された。

治療薬においても、ポサコナゾール、イサブコナゾールなどの抗真菌薬の登場により、抗真菌薬による予防や治療の選択肢が広がった。急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群に対する寛解導入療法において、フルコナゾールあるいはイトラコナゾールとポサコナゾールを比較した無作為化比較試験において、ポサコナゾール群で侵襲性真菌感染症、特に侵襲性アスペルギルス症の発症率が抑えられたことに加えて、死亡率も低下したことが示された。標的治療においては、侵襲性アスペルギルス症に対する第一選択薬であるボリコナゾールに対して、イサブコナゾール、ポサコナゾールの非劣性が示され、第一選択薬の選択肢として加わった。ポサコナゾール、イサブコナゾールはムコール症に対しても抗真菌活性を有し、アムホテリシンB製剤が選択できない症例における代替薬、また経口剤へのステップダウン治療として選択肢が広がった。

一方、分子標的薬や免疫療法も含めた血液悪性腫瘍に対する治療の進歩により患者の免疫状態も多様化しており、そのような症例における深在性真菌症のリスク評価や管理も重要な課題となっている。再発難治性の慢性リンパ性白血病に対してイブルチニブを使用した症例で深在性真菌症の発症が多くみられ、特に中枢神経病変を有する症例が多かったことが報告された。イブルチニブなどの特定のB細胞抑制薬の使用は2019年改訂のEORTC/MSGの深在性真菌症の定義における宿主因子に加わった。FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病に対しては、寛解導入療法からFLT3阻害薬であるキザルチニブを併用することで予後が改善することが示され、FLT3阻害薬併用化学療法は標準治療となった。しかし、FLT3阻害薬を併用することで、好中球減少期間が延長するため、深在性真菌症をはじめとした感染性合併症の管理は重要となる。また、強力化学療法の適応とならない急性骨髄性白血病患者においては、BCL2阻害薬であるベネトクラクスとメチ

ル化阻害薬の併用療法が選択できるようになった。ベネトクラクス、メチル化阻害薬の併用療法は従来の化学療法と比べて粘膜傷害は軽度であるものの、同等、あるいはそれ以上の好中球減少期間がみられうるため、感染性合併症の管理が重要となる。イブルチニブ、FLT3阻害薬、ベネトクラクスなどは、CYP3A4で代謝を受ける分子標的薬であり、アゾール系薬との薬物相互作用を有するため、その管理を熟知しておくことも重要である。

本講演では、深在性真菌症の予防、診断、治療における最近の進歩についてまとめ、今後の最適な深在性真菌症の管理について考えていきたい。また、血液疾患に対する治療の進歩に応じた真菌感染症管理についても考えてみたい。

## 略 歴

### 木村 俊一 (きむら しゅんいち)

#### 学歴・職歴

2003年 3月	岐阜大学医学部医学科 卒業	
2003年 5月	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 初期研修医	
2005年 4月	同上	後期研修医
2009年 4月	自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科	臨床助教
2009年12月	同上	助教
2016年 4月	同上	講師
2023年10月	同上	准教授



#### 所属学会・学会活動

日本内科学会 内科専門医  
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 造血細胞移植認定医・評議員  
造血細胞移植ガイドライン 真菌感染症の予防と治療 改訂委員  
造血細胞移植ガイドライン サイトメガロウイルス感染症 改訂委員  
日本臨床腫瘍学会  
FN診療ガイドライン 改訂委員  
日本感染症学会  
JAID/JSC 感染症治療ガイド改訂版 FN WG 委員  
日本医真菌学会 代議員  
希少真菌症診断治療ガイドライン作成委員会 委員  
ガイドライン検討委員会 委員  
将来計画委員会 委員  
日本がんサポーターケア学会 FN部会委員  
日本輸血療法学会



# 一般演題 1

## 基礎

### 座長

山田 剛 (帝京大学医真菌研究センター)

### 演者

- O-01 「*Candida albicans* complexとカンジダ腔炎の関連性 – *In vitro/In vivo*両面からの評価–」  
阿部雅広 (国立感染症研究所 真菌部)
- O-02 「*Malassezia globosa*のSecreted Aspartyl Proteinase (SAP) 遺伝子の役割と皮膚に対する影響」  
張 音実 (明治薬大・微生物学)
- O-03 「病原真菌 *Trichosporon asahii*のバイオフィルム形成におけるHog1の役割」  
松本靖彦 (明治薬科大学 微生物学研究室)
- O-04 「酸素濃度および糖濃度が*Candida*属に与える影響」  
越川拓郎 (聖マリアンナ医科大学 微生物学教室 / 国立感染症研究所 真菌部)

## O-01

# **Candida albicans complexとカンジダ膣炎の関連性 — In vitro/In vivo両面からの評価 —**

阿部雅広<sup>1)</sup>、篠原孝幸<sup>1)</sup>、定本聡太<sup>1)</sup>、小泉亜未<sup>1)</sup>、名木 稔<sup>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】**カンジダ膣炎は頻度の高い表在性真菌症の一つであり、原因菌種の多くを *Candida albicans* complexが占める。その中でも大半を *C. albicans*が占めると報告されているが、*C. albicans* complexに含まれる *C. africana*は膣以外からの分離はほとんどなく、カンジダ膣炎と深く関連している可能性が示唆される。本研究では、*in vitro/in vivo*両面より、*C. albicans* complexとカンジダ膣炎の関連性を解析した。

**【方法】***In vitro*実験では、膣上皮細胞VK2/E6E7細胞への接着性を、接種2時間後の接着量にて評価した。また、*in vivo*実験では、偽妊娠状態(週1回 $\beta$ -estradiolを皮下注射)の野生型C57BL/6Jマウスにカンジダ属を膣内接種し、経時的な膣内真菌量・膣洗浄液中の炎症細胞数評価を行った。研究には *C. albicans* 1株(SC5314株)および *C. africana*複数株を用いた。

**【結果】***In vitro*のVK2/E6E7細胞接着実験では、接種2時間後の評価において *C. albicans*より *C. africana*の接着性が高い結果を認めた。また、*in vivo*実験では、*C. africana*は *C. albicans*より膣内定着量が多い一方で、膣洗浄液中の炎症細胞数は少ない結果であった。

**【結論】***C. albicans* complexに属する *C. africana*は膣上皮細胞への高い接着性を示す一方炎症誘導能は低く、炎症を起こさずヒト膣内に長期間定着する可能性が示唆された。今後は *C. africana*の炎症誘導能や接着能に関係する因子について解析を進める。

## *Malassezia globosa*の Secreted Aspartyl Proteinase (SAP) 遺伝子の 役割と皮膚に対する影響

張 音実<sup>1)</sup>、Huiying Wan<sup>2)</sup>、松村 空<sup>1)</sup>、松本靖彦<sup>1)</sup>、杉田 隆<sup>1)</sup>

1) 明治薬大・微生物学、

2) Department of Dermatology, Sichuan Provincial People's Hospital, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China

【はじめに】*Malassezia globosa*は多くのSAP遺伝子を有しており、病態によってその発現パターンは異なる。本研究では、*M. globosa*で発現量が最も多く見られるMgSAP1, MgSAP2の欠損株を作製し、それぞれの遺伝子の役割を明らかにした。

【材料および方法】1. *M. globosa*のMGL\_1932 ( $\Delta$  MgSAP1)、MGL\_3328 ( $\Delta$  MgSAP2) 欠損株を作製し、それぞれの遺伝子欠損が他のSAP遺伝子の発現に及ぼす影響を調べた。2. MgSAP1, MgSAP2欠損株の蛍光基質を用いたプロテアーゼ活性を調べた。3. 各種欠損株の培養上清中のSAPを精製し、細胞外マトリックスに対する分解能を調べた。

【結果および考察】1. MGL\_1932の欠損株 ( $\Delta$  MgSAP1) はMGL\_3327~MGL\_3330までの複数の遺伝子発現量を促進し、MGL\_3328の欠損株 ( $\Delta$  MgSAP2) はMGL\_3329、MGL\_3330、及びMGL\_3334の遺伝子発現量を抑制した。2.  $\Delta$  MgSAP1のプロテアーゼ活性は野生株と比較して有意に抑制されたが、 $\Delta$  MgSAP2株は抑制が見られなかった。3.  $\Delta$  MgSAP1、 $\Delta$  MgSAP2ともFibronectinの分解能が野生株と比較して抑制された。以上のことから、MgSAP1とMgSAP2は皮膚に対してそれぞれ異なる機能を有することが示唆された。

# 病原真菌 *Trichosporon asahii* の バイオフィルム形成における Hog1 の役割

松本靖彦、小金澤彩智、金井弘美、中山メイ、清水優太、杉山 悠、杉田 隆  
明治薬科大学 微生物学研究室

*Trichosporon asahii* は、酵母と菌糸・分節型分生子の形態を取る二形性真菌であり、カテーテルなどの医療器具表面にバイオフィルムを形成する。バイオフィルムが形成されると抗真菌薬に抵抗性を示すことから、*T. asahii* のバイオフィルム形成機構の解明は重要な課題である。*T. asahii* の遺伝子組換え技術が確立されており、遺伝子欠損株を樹立できる。この技術を用いて、*T. asahii* の Hog1 が菌糸の形成を負に制御することが明らかにされている。しかし、*T. asahii* のバイオフィルム形成における Hog1 の役割は不明である。本研究で、*hog1* 遺伝子欠損株を用いて *T. asahii* のバイオフィルム形成に Hog1 が関与するか検討した。*hog1* 遺伝子欠損株は、親株よりバイオフィルム形成量が多く、またバイオフィルム形成時に菌糸形が多かった。一方で、サブロー液体培地における *hog1* 遺伝子欠損株の増殖は親株と同程度であった。*hog1* 遺伝子欠損株におけるそれらの表現型は、復帰株で抑圧されていた。以上の結果から、*T. asahii* において Hog1 がバイオフィルム形成を負に調節する分子であることが示唆された。

# 酸素濃度および糖濃度が *Candida* 属に与える影響

越川拓郎<sup>1,2)</sup>、阿部雅広<sup>2)</sup>、名木 稔<sup>3)</sup>、篠原孝幸<sup>2)</sup>、  
定本聡太<sup>2)</sup>、小泉亜未<sup>2)</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 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】**これまでの研究で酸素濃度が *Candida* 属の病原性に影響することが示されてきた。今回は糖尿病など高血糖状態の患者における *Candida* 感染症を想定し、*C. tropicalis* を中心に、低酸素環境と栄養源である糖濃度が *Candida* 属病原性に与える影響を検証した。

**【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形成量をクリスタルバイオレット法で定量した。栄養源に関しては RPMI をベースとして glucose 濃度 0%、0.1%、0.5%、2.0% を設定した。さらに、解糖系阻害剤 (0.5mM 2-deoxy-D-glucose : 2-DG) も用いて糖利用を評価した。

**【結果】**好気条件では glucose 濃度に関わらずバイオフィルム形成量は一定であったが、微好気・嫌気条件では glucose 濃度に依存したバイオフィルム形成量増大を認めた。2-DG による解糖系阻害実験では、いずれの酸素条件でもバイオフィルム形成が抑制された。

**【結論】***C. tropicalis* は低酸素環境下で glucose 濃度依存的にバイオフィルム形成が亢進し、病原性が強まる可能性が示唆された。また *C. tropicalis* のバイオフィルム形成は解糖系に強く依存し、糖尿病患者で特に病態が悪化する可能性がある。



# 一般演題2

## 皮膚科系

### 座長

五十棲健 (東京警察病院 皮膚科)

### 演者

- O-05 「自衛隊員のテルビナフィン耐性白癬菌による足白癬・爪白癬」  
野口博光 (のぐち皮膚科／お茶の水真菌アレルギー研究所)
- O-06 「ダーモスコピーが診断と治療効果評価に有用であった *Microsporum canis* によるケルスス禿瘡の姉弟例」  
内山真樹 (東京医科大学 皮膚科)
- O-07 「各種抗真菌薬の *Microsporum canis* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MFC) の比較に基づく臨床処方に向けた考察」  
能條帆加 (帝京大学医真菌研究センター)

# 自衛隊員のテルビナフィン耐性白癬菌による 足白癬・爪白癬

野口博光<sup>1,3)</sup>、樋口紗羅<sup>2)</sup>、松本忠彦<sup>1,3)</sup>、柏田香代<sup>4)</sup>、能條帆加<sup>5)</sup>、加納 壘<sup>5)</sup>

1) のぐち皮膚科、2) 防衛医科大学校 皮膚科学教室、3) お茶の水真菌アレルギー研究所、  
4) 熊本大学大学院 皮膚病態治療再建学講座、5) 帝京大学医真菌研究センター

2023年4月-8月に行われた50歳時検診に参加した自衛隊員の足を診察した。対象は熊本、鹿児島、宮崎、佐賀の4県10施設に所属する57名(男53名、女4名)で平均年齢は $49.1 \pm 0.9$ 歳、自衛隊歴は平均 $31.0 \pm 2.5$ 年だった。直接鏡検陽性は27例(有病率47.4%)で足白癬19例、爪白癬2例、両者の合併が6例、培養陽性は16例(59.2%)で *Trichophyton rubrum* 15例、*T. interdigitale* 1例だった。1 $\mu$ g/mLテルビナフィン加サブロー培地に発育した菌株からDNAを抽出し遺伝子解析を行いSQLE遺伝子の塩基配列を決定し12.5%(2/16)に耐性菌を認めた。この2症例の足・爪白癬に抗真菌剤の内服歴はなかった。アミノ酸置換部位はPhe397LeuでMIC値は $> 32$ mg/Lで、イトラコナゾールにも感受性低下(0.25-0.5mg/L)を認めた。ラブコナゾール、ルリコナゾール、エフィナコナゾールへの感受性低下はなかった。治療はホスラブコナゾールの内服を選択した。われわれは2020年の多施設共同調査で2.4%(5/210)にテルビナフィン耐性菌を検出した。また2023年同一期間に行ったのぐち皮膚科の外来患者のテルビナフィン耐性株は2.2%(2/93)であった。自衛隊員の耐性菌の頻度が高い理由は共用入浴施設を含む集団行動が考えられる。耐性菌は治療歴のない患者からも分離されたことから部隊内感染が示唆された。

# ダーモスコピーが診断と治療効果評価に有用であった *Microsporum canis*によるケルスス禿瘡の姉弟例

内山真樹、前田龍郎、大田美智、原田和俊

東京医科大学 皮膚科

3歳女兒と2歳男児の姉弟例。初診の2ヵ月前から頭部に痂皮と鱗屑を伴う毛斑を認め、徐々に拡大した。近医でステロイド外用と抗ヒスタミン薬内服で治療されていたが、改善せず当院を紹介受診。初診時、女兒例は頭部に鱗屑、痂皮、皮下膿瘍を伴った脱毛斑が多発し、耳介後部リンパ節は腫脹していた。男児例は頭頂部を中心に厚い痂皮を伴ってびまん性の脱毛を認めた。2例とも毛髪牽引試験が陽性であった。ダーモスコピーではzigzag hairs、Morse code like hairsを認め、直接鏡検法では菌糸と胞子が確認できた。真菌培養では、中心部が白色調、周辺部に放射状に伸長するコロニーを形成した。培養所見および直接鏡検の検体から抽出したDNAを用いた遺伝子検査から*Microsporum canis*によるケルスス禿瘡と診断した。2例ともイトラコナゾール内服で治療を開始した。その後、ダーモスコピーではcomma hairs、broken hairs、black dotsを認め、治療開始後もしばらく脱毛面積は拡大したが、痂皮、鱗屑、紅斑は消退傾向を示した。治療開始1ヶ月後から脱毛斑上に新生軟毛の出現を認めた。本症例の経過を詳細に解析し、ケルスス禿瘡の病態と経時的な毛構造の変化について考察した。ケルスス禿瘡では詳細なダーモスコピー所見が診断に有用であり、真菌検査に加えて治療経過判定の指標にもなると考えられた。

## 各種抗真菌薬の *Microsporum canis* に対する 最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MFC) の 比較に基づく臨床処方に向けた考察

能條帆加、榎村浩一、加納 壘

帝京大学医真菌研究センター

*Microsporum canis* は、イヌおよびネコを自然宿主とする皮膚糸状菌であり、代表的な人獣共通感染症の原因としてヒトに体部および頭部白癬を引き起こす。その治療には、イトラコナゾール (ITCZ) またはテルビナフィン (TRBF) 内服が推奨される (日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン2019)。今回、ヒトおよび動物から分離された *M. canis* を用いて ITCZ、TRBF、ラブコナゾール (RVCZ)、およびミコナゾール (MICZ) に対する感受性試験を行い、最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MFC) を比較した。ヒトの体部・頭部白癬 (3例) およびイヌ・ネコの皮膚糸状菌症 (5例) から分離した被検菌 8 株について、CLSI M38法に準拠して MIC を測定後、96ウェル底から菌糸混入液 10 $\mu$ l をポテトデキストロース寒天培地へ接種した。同培地を 28 $^{\circ}$ C で 7 日間培養後に増殖集落の有無により MFC を測定した。全株で MIC よりも MFC 値が顕著に高く、ガイドライン推奨用量では各抗真菌薬の組織中濃度を勘案しても菌を死滅させるには至らないことが示唆された。また MICZ (2%) 添加シャンプーによる洗浄も、現用量では物理的排除の効果以上には期待できない可能性が高いことが示された。

実臨床において、これら MFC に及ばない抗真菌薬濃度であっても、皮膚角質の turnover 等に伴って病巣から皮膚糸状菌は排除されうるが、治療には理論上より長期を要する。近年観られる白癬菌の耐性誘導を防ぐためにも、MFC を意識した抗白癬治療が求められよう。

# 一般演題3

## 薬剤耐性・新薬開発

### 座長

佐々木淳一（慶應義塾大学医学部 救急医学）

### 演者

- O-08 「真菌性角膜炎の克服に向けたルリコナゾール点眼薬の研究開発」  
戸所大輔（群馬大学医学部 眼科）
- O-09 「真菌標的型ドラッグデリバリーシステムの創出とマイクロRNAを用いた *Aspergillus fumigatus* の病原因子の発現制御に関する検討」  
犬飼達也（東京医科大学 微生物学分野）
- O-10 「当センターに寄託された *Aspergillus fumigatus* のアゾール耐性株出現頻度および本菌の脂質代謝制御機構が関わる獲得耐性について」  
新居鉄平（千葉大学真菌医学研究センター）
- O-11 「*Scedosporium* spp. の薬剤感受性と関連する要因の初期検討」  
丸口直人（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

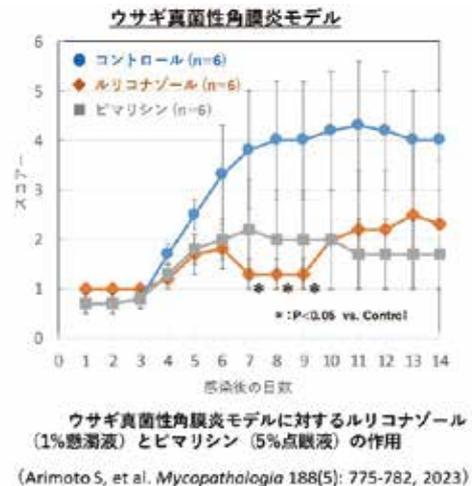
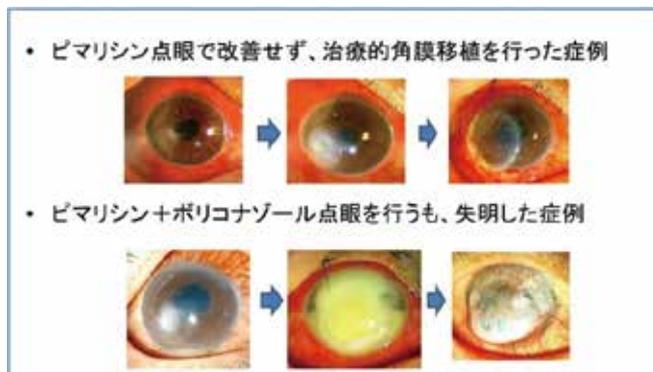
## 真菌性角膜炎の克服に向けた ルリコナゾール点眼薬の研究開発

戸所大輔<sup>1)</sup>、中井俊輔<sup>2)</sup>、恒光俊哉<sup>3)</sup>、鈴木 崇<sup>4,5)</sup>、榎村浩一<sup>6)</sup>、秋山英雄<sup>1)</sup>

1) 群馬大学医学部 眼科、2) 日東メディック株式会社、3) 日本農薬株式会社、  
4) 東邦大学大森病院 眼科、5) いしづち眼科、6) 帝京大学医真菌研究センター

角膜感染症は角膜に癒痕を残し、永久的な視力障害の原因となる。細菌性角膜炎に対してはさまざまな系統の抗菌点眼薬があるため、適切に診断すれば薬物療法が可能である。しかし、真菌性角膜炎に対する承認された抗真菌点眼薬は1985年に承認されたポリエーテル系のピマリシンのみである。真菌性角膜炎の治療にはピマリシンのほかポリコナゾールをはじめとする自家調剤点眼薬が用いられるが、薬物治療の成功率は高くない。日本の真菌性角膜炎患者の約4割が社会的失明となり、世界では約1割の患者が真菌性角膜炎によって眼球を失っている。なかでもフサリウム属による角膜炎は真菌性角膜炎の半数近くを占め、角膜深層へ波及するため最も視力予後が悪い。

真菌性角膜炎の治療成績を改善させるには、新しい抗真菌点眼薬が必要である。我々は、日本で創生され、フサリウム属を含む糸状菌に高い抗真菌効果を持つルリコナゾールに着目し、点眼薬の研究開発を行っている。



### 角膜炎の起炎真菌全般に対して高い抗真菌活性

Fungal species	MIC (μg/mL)		
	luliconazole	pimaricin	voriconazole
<i>Fusarium solani</i> (MIC90)	0.06	4	8
<i>Aspergillus flavus</i>	0.008	>16	0.5
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	0.03	>16	0.25
<i>Alternaria alternata</i>	0.015	2	0.5
<i>Beauveria bassiana</i>	0.015	2	0.5
<i>Scedosporium apiospermum</i>	0.015	2	0.12
<i>Candida parapsilosis</i>	2	4	0.03
<i>Candida krusei</i>	2	4	0.25

・微量液体希釈法 (CLSI M38-A2 標準法) (Todekoro D, et al. Cornea 38: 238-242, 2019)

# 真菌標的型ドラッグデリバリーシステムの創出と マイクロRNAを用いた *Aspergillus fumigatus* の 病原因子の発現制御に関する検討

犬飼達也、中村茂樹

東京医科大学 微生物学分野

肺アスペルギルス症の原因菌である *Aspergillus fumigatus* は、既存抗真菌薬に対して耐性を示す株が環境・患者から分離されている。我々は、新規治療法を開発すべく、マイクロRNA (miRNA) を用いた遺伝子発現制御を標的とした治療が可能かどうかを評価した。さらに miRNA を含め、さまざまな化合物を真菌に選択的に移行させる有効なドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発を目指し、哺乳類細胞で使用されているナノデバイスに真菌指向性の付与を試みた。

データベースにより、本菌のメラニン合成に関与する alb1 遺伝子に相補性の高い miRNA を選抜し、プロトプラストにした菌体に導入した。miRNA を導入した菌体の alb1 遺伝子発現量、翻訳量および酸化ストレス耐性の表現型を過酸化水素条件下での増殖能で評価し、未導入株と比較した結果、遺伝子発現量、翻訳量が低下し、酸化ストレス耐性の低下が確認された。哺乳類細胞に対して従来開発されていた DDS デバイスであるポリメリックミセルに、真菌細胞壁成分を認識するレセプターであるデクチン-1 のリコンビナント FC 融合タンパク質を結合させ、FITC で標識化したところ、培養細胞-真菌の共培養系において、真菌周囲での蛍光が観察され、真菌選択性が確認された。

現在、本デバイスが菌体内に取り込まれるかどうか、miRNA を創出したデバイスに結合させ、細胞壁が存在する条件で標的因子を調節できるかどうか検討中である。

## O-10

# 当センターに寄託された *Aspergillus fumigatus* の アゾール耐性株出現頻度および 本菌の脂質代謝制御機構が関わる獲得耐性について

新居鉄平、馬嶋秀考、亀井克彦、渡辺 哲

千葉大学真菌医学研究センター

アスペルギルス症の治療は長期を要するため、多くの場合で経口の剤型が存在するアゾール薬による治療が第一選択となる。しかし、アスペルギルス症の原因菌として大部分を占める *A. fumigatus* においてアゾール耐性株の増加が近年顕在化している。耐性株の増加は治療戦略上極めて深刻な事態であり、公衆衛生上の大きな懸念材料となっている。アゾール耐性株の多くは薬剤標的タンパク質をコードする *cyp51A* の変異が原因である。しかし、*cyp51A* に変異を持たないアゾール耐性株が報告されている。このようにアゾール耐性に関連する不明瞭な分子機構が依然として存在する。本発表では、当センターに寄託された *A. fumigatus* のアゾール耐性株出現頻度および本菌の脂質代謝制御機構が関わる獲得耐性について発表する。

アゾール耐性株を調査した結果、Cyp51A 上の点変異による耐性株が主であり、環境由来耐性株と知られる TR (tandem repeat) 株は少数であった。Cyp51A の変異が同一であるが耐性化するアゾール薬が異なる株が確認された。また、*cyp51A* に変異を持たないアゾール耐性株も確認された。同一患者から分離された *A. fumigatus* について、ゲノム比較解析を行った結果、エルゴステロール生合成において律速酵素として働く HMG-CoA 還元酵素 (Hmg1) と脂質代謝制御因子 Insig の変異がアゾール耐性に関連することが示唆され、作出した形質転換株の解析により、アゾール耐性に関連することが明らかになった。

## Scedosporium spp.の薬剤感受性と 関連する要因の初期検討

丸口直人、新居鉄平、馬嶋秀考、渡邊 哲

千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野

【背景】*Scedosporium* spp. は免疫抑制患者や溺水患者における侵襲性スケドスポリウム症や、皮膚軟部組織などの局所感染を引き起こす糸状菌であり、主に *S. apiospermum*、*S. boydii* がこれらの病態の起原菌となる。多くの抗真菌薬に対して感受性が低いことが海外から報告されている。ポリコナゾールによる治療が推奨されているが、国内分離株の薬剤感受性に関するまとまったデータは示されていない。本研究では、治療や研究に寄与する基礎データの蓄積を目的とし、*Scedosporium* spp. の薬剤感受性試験、*cyp51* などの配列解析を行った。

【方法】2018年1月から2022年4月までの期間に千葉大学真菌医学研究センターNBRPに登録された *S. apiospermum* 及び *S. boydii* の薬剤感受性試験をCLSI M38-E3に準拠して実施した。*S. apiospermum* について、*cyp51* の配列解析を行った。

【結果】*S. apiospermum* 30株及び *S. boydii* 5株は、海外からの既報と同様に、アムホテリシンB及びイトラコナゾールのMIC値は高い傾向が認められた。ポリコナゾールのMIC値は低い傾向であったが、4株が8 $\mu$ g/mL以上を示すなど、一部の株では高値であった。*S. apiospermum* の *cyp51* の配列解析で、アゾール系抗真菌薬のMIC値と関連するアミノ酸置換は見られなかった。

【結論】一部の株はポリコナゾール低感受性であった。その要因として、*cyp51* 変異以外の関与が示唆された。

# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

# 一般演題 4

## 内科系

### 座長

詫間隆博（昭和大学医学部内科学講座 臨床感染症学部門）

### 演者

- O-12 「添付文書改訂を見据えた外来ポリコナゾール血中濃度測定に向けた取り組み」  
浜田幸宏（高知大学医学部附属病院 薬剤部）
- O-13 「複数のアゾール系抗真菌薬による肝障害出現後にイサブコナゾールは継続投与できた一例」  
中田康允（東京医科歯科大学病院 血液内科）
- O-14 「喀痰から繰り返し *Scopulariopsis brevicaulis* が検出された成人T細胞白血病の1例」  
温麟太郎（昭和大学病院 感染症内科）

## 添付文書改訂を見据えた 外来ポリコナゾール血中濃度測定に向けた取り組み

浜田幸宏

高知大学医学部附属病院 薬剤部

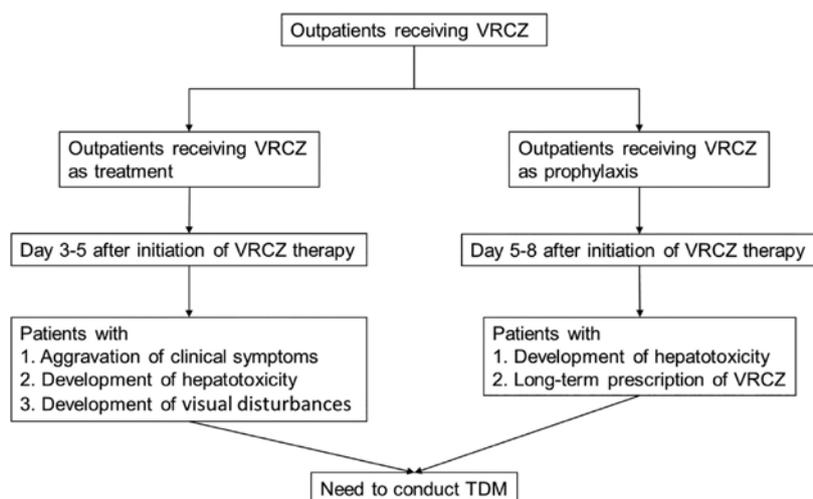
### 目的

ポリコナゾール (VRCZ) は有効性および安全性の観点から定期的に治療薬物モニタリング (TDM) を実施することが抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン等で推奨されている。しかし、現状では、当該薬剤にかかる特定薬剤治療管理料の算定対象が入院患者に限られているのが現状である。VRCZのTDMにかかる特定薬剤治療管理料の算定対象に外来患者を含む制度改定を要望に資するために、

- ① VRCZの迅速血中濃度測定ができる環境を整備した
- ② VRCZの外来TDMのアルゴリズムを作成した
- ③ VRCZの初回TDMシミュレーションソフト導入効果を検証した

### 結論

アルゴリズム作成により業務をスリム化することで、外来でも比較的短時間で測定系を立ち上げ、短時間フィードバックができる体制になり、シミュレーション実施により有害事象発現の低減に繋がった。



## O-13

# 複数のアゾール系抗真菌薬による肝障害出現後に イサブコナゾールが継続投与できた一例

中田康允<sup>1)</sup>、大内史彦<sup>1,2)</sup>、長尾俊景<sup>1)</sup>、森 毅彦<sup>1)</sup>

1) 東京医科歯科大学病院 血液内科、2) がん・感染症センター都立駒込病院 血液内科

**【症例】**41歳、女性。骨髄異形成症候群に対して前処置Flu-Bu-TBI(4Gy)-ATGでHLA1座不一致非血縁ドナーからの骨髄移植を施行した。GVHD予防はtacrolimus+methotrexateを用いた。Day15に生着を認め、Day21に重症の急性GVHD(Grade IV:消化管Stage4、皮膚Stage4)を合併し、ステロイド抵抗性であったため、ruxolitinib、ヒト間葉系幹細胞等を用いて、GVHDは緩徐であったが、軽快した。Day22以降、繰り返し血清アスペルギルス(ガラクトマンナン)抗原が陽性となり、抗真菌薬の投与が必要となった。ポリコナゾール(VRCZ)、PSCZ、ITCZいずれもGrade3(CTCAE)の肝障害が出現し、投与継続ができず、CPFGを投与した。Day377に慢性GVHDによると思われる肝障害のある状況でCPFGからイサブコナゾール(ISCZ)内服に変更し、持続的な肝機能異常の悪化はみられず、Day561の時点で安全に長期投与できている。

**【考察】**ISCZはVRCZとの比較試験で肝機能障害の頻度が低かったことが報告されている。他のアゾール系抗真菌薬が肝障害のため不耐容であっても、ISCZは肝障害を回避して投与できる可能性が示唆された。

## 喀痰から繰り返し *Scopulariopsis brevicaulis* が 検出された成人T細胞白血病の1例

温麟太郎<sup>1)</sup>、綿貫めぐみ<sup>2)</sup>、詫間隆博<sup>1)</sup>、矢口貴志<sup>3)</sup>、  
伴さやか<sup>3)</sup>、渡邊 哲<sup>4)</sup>、服部憲路<sup>2)</sup>、時松一成<sup>1)</sup>

- 1) 昭和大学病院 感染症内科、2) 昭和大学病院 血液内科、  
3) 千葉大学真菌医学研究センター 微生物資源分野、  
4) 千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野

【症例】68歳、男性

【現病歴】10ヶ月前に頸部リンパ節腫脹を契機に成人T細胞白血病と診断されA-CHP療法が開始された。6コースまで行われたが、PDの診断で、4ヶ月前からバレメスタットが開始された。通院しながら治療を継続されていたが、倦怠感・体動困難で入院となった。

【入院後経過】 $\beta$ -Dグルカンが215pg/mLと上昇しており、真菌感染を考慮しL-AMBを開始した。アスペルギルス抗原は陰性だった。第20病日に呼吸状態の悪化と胸部CTで両肺のすりガラス影を認め、ニューモシスチス肺炎を考慮しS/T合剤を開始した。抗真菌薬はL-AMBやPSCZを投与していたが、第38病日の喀痰から糸状菌が検出され(後に *Scopulariopsis brevicaulis* と同定)、その後も繰り返し検出された。胸部CTですりガラス影は改善傾向となったが、両下葉の浸潤影が悪化し、 $\beta$ -Dグルカンは33000pg/mLまで上昇した。L-AMBをITCZ + MCFGに変更したところ、 $\beta$ -Dグルカン値は低下傾向となり、胸部CTで両下葉の浸潤影は改善傾向となった。*Scopulariopsis brevicaulis*の薬剤感受性試験でMICはそれぞれMCFG>16 $\mu$ g/mL、AMPH-B>16 $\mu$ g/mL、ITCZ>8 $\mu$ g/mLと全体的に不良であった。

【考察】*Scopulariopsis*は血液悪性腫瘍などの免疫不全状態における播種性感染症の原因となる可能性があり、喀痰や皮膚病変などから検出された場合予後不良であることが報告されている。多くの抗真菌薬に耐性であるが、本症例ではITCZ + MCFGで改善した経過から、*Aspergillus*など他の真菌感染を合併していた可能性も考えられた。

## 協賛企業一覧

旭化成ファーマ株式会社

MSD 株式会社

科研製薬株式会社

佐藤製薬株式会社

住友ファーマ株式会社

ニプロ株式会社

日本農薬株式会社

マルホ株式会社

五十音順 (2024年4月12日現在)

多くの皆様のご協力に感謝申し上げます。

第43回関東医真菌懇話会

会長 時松 一成

**第43回関東医真菌懇話会  
プログラム・抄録集**

発行 2024年5月

編集 中村遊香 (関東医真菌懇話会)

主催 昭和大学医学部内科学講座 臨床感染症学部門／昭和大学病院 感染症内科  
〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8  
TEL：03-3784-8000 (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

プログラム・抄録集：定価2,000円

本プログラム・抄録集における文章は、個人情報秘匿に関する記載法も含めて、筆頭演者から提出されたものを加工せずに掲載しております。