

第33回 関東医真菌懇話会学術集会

新しい真菌症診療の模索 —現状の点検と次世代への系譜—

プログラム・抄録集



日時 2012年**5月26日**(土) 10:00~18:10

会場 京王プラザホテル(新宿) 44階「ハーモニー」
〒160-8330 東京都新宿区西新宿2-2-1
TEL : 03-3344-0111

会長 二木 芳人
昭和大学医学部 臨床感染症学 教授

第33回関東医真菌懇話会学術集会開催にあたって

昭和大学医学部 臨床感染症学 教授 二木 芳人

この度、「第33回関東医真菌懇話会学術集会」のお世話をさせていただくにあたり、ご挨拶申し上げます。

今回は、「新しい真菌症診療の模索 -現状の点検と次世代への系譜-」をメインテーマといたしました。このテーマに基づき、特別講演Ⅰでは、帝京大学教授 渡辺 晋一先生に表在性真菌症の現在と未来について、特別講演Ⅱでは、深在性真菌症における欧米のガイドラインの解説と国内のガイドラインの方向性について、愛知医科大学教授 三嶋 廣繁先生にお話し頂く予定です。また、3つのシンポジウムでは、真菌感染症というキーワードで基礎、臨床の立場からそれぞれについてご発表をしていただければと考えております。教育講演は、国立がん研究センター中央病院の福田 隆浩先生から、造血骨髄移植領域における深在性真菌症についてご講演頂く予定です。一般演題でも、日頃の研究や診療の成果をポスターセッションにてご発表いただきます。

皆さまにおかれましては、医真菌のコミュニティで存分に理解しあえる様、ぜひとも多くの方々にご参集いただき、活発な議論を繰り広げて下さいますよう心よりお願い申し上げます。

最後に、本会開催にあたりご指導およびご尽力をいただきました諸先生ならびにご協賛いただきました企業・団体各位に、この場を借りまして心より厚く御礼申し上げます。

第33回関東医真菌懇話会学術集会 プログラム

10:00-10:05 **開会の辞** 二木 芳人（昭和大学医学部 臨床感染症学）

10:05-11:05 **シンポジウム I 「基礎から臨床への架け橋」** 共催：ファイザー株式会社
座長：榎村 浩一（帝京大学大学院医学研究科）
大野 秀明（国立感染症研究所 生物活性物質部）

1. 「*Aspergillus fumigatus*の肺胞上皮細胞への接着と侵入機構」
梅山 隆（国立感染症研究所 生物活性物質部）
2. 「 β -glucanに対する表皮ケラチノサイトの反応を増強する因子の検討」
多田 弥生（立正佼成会附属佼成病院 皮膚科）
3. 「肺接合菌症の診断と病態」
荒岡 秀樹（虎の門病院 臨床感染症部臨床感染症科）

11:05-11:35 **特別講演 I**
座長：比留間政太郎（順天堂大学医学部附属練馬病院 皮膚・アレルギー科）

「表在性皮膚真菌症の発症病理」
渡辺 晋一（帝京大学医学部 皮膚科）

11:35-12:05 **特別講演 II**
座長：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）

「侵襲性カンジダ症への対応 ～これまでにわかったこと、これから解決すべきこと～」
三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学）

12:10-13:10 **教育セミナー（ランチョンセミナー）** 共催：MSD 株式会社
座長：宮崎 義継（国立感染症研究所 真菌症担当部(生物活性物質部)）

「AIDSと真菌症」
藤井 毅（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）

13:10-13:40 **休憩（幹事会開催）**

13:20-13:40 **ポスターディスカッション**

13:40-13:50 **幹事会報告**

13:50-14:50 **シンポジウムⅡ「皮膚真菌症」** 共催：ヤンセンファーマ株式会社
座長：五十棲 健（東京警察病院 皮膚科）

1. 「皮膚真菌症の用語使用法に関する歴史的な考察と今後の展望」
五十棲 健（東京警察病院 皮膚科）
2. 「糸状菌検出試験紙の使用経験」
常深祐一郎（東京女子医科大学 皮膚科）
3. 「精神神経科長期入院患者の足白癬・爪白癬について」
河井 正晶（順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 皮膚科）

14:50-15:50 **教育講演**
座長：吉田 稔（帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科学講座）

「造血幹細胞移植後の深在性真菌症対策」
福田 隆浩（国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科）

15:50-16:05 **休憩**

16:05-17:05 **シンポジウムⅢ「新薬開発の方向性」** 共催：大日本住友製薬株式会社
座長：安藤 常浩（日本赤十字社医療センター 感染症科）
渡辺 哲（千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 千葉大学真菌医学研究センター）

1. 「開発候補の抗真菌化合物：ポサコナゾールと MK-3118」
吉成 智子（MSD 株式会社 グローバル開発本部ワクチン／感染症領域）
2. 「Anidulafunginとその国内臨床開発」
武 之令（ラクオリア創薬株式会社 研究開発）
3. 「新規抗真菌薬 - T-2307 -」
満山 順一（富山化学工業株式会社 事業戦略部）
4. 「慢性肺アスペルギルス症における抗真菌薬の使い分けと新規抗真菌薬開発への期待」
鈴木 純子（国立病院機構東京病院 呼吸器疾患センター）

17:05-18:05 **指定演題「皮膚、血液、呼吸器領域における真菌症」**
座長：吉田耕一郎（近畿大学医学部附属病院 病院安全管理部感染対策室）
大島 久美（聖路加国際病院 血液腫瘍科）

呼吸器領域：「侵襲性アスペルギルス症から転移したと考えられる腸腰筋膿瘍の1例」
小司 久志（昭和大学医学部 臨床感染症学）

血液領域：「骨髓移植後に *Wangiella (Exophiala) dermatitidis* による致死的播種性黒色真菌症を発症した一例」
多田 耕平（国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科）

皮膚科領域：「*Exophiala dermatitidis* による全身性黒色真菌感染症：報告例の集計」
貞政 裕子（順天堂大学医学部附属練馬病院 皮膚・アレルギー科）

18:05-18:10 **閉会の辞** 比留間政太郎（順天堂大学医学部附属練馬病院 皮膚・アレルギー科）

18:10- **情報交換会**（44階「アンサンブル」）

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

シンポジウム I

「基礎から臨床への架け橋」

座長

榎村 浩一（帝京大学大学院医学研究科）

大野 秀明（国立感染症研究所 生物活性物質部）

演者

1. 「*Aspergillus fumigatus* の肺胞上皮細胞への接着と侵入機構」

梅山 隆（国立感染症研究所 生物活性物質部）

2. 「 β -glucan に対する表皮ケラチノサイトの反応を増強する因子の検討」

多田 弥生（立正佼成会附属佼成病院 皮膚科）

3. 「肺接合菌症の診断と病態」

荒岡 秀樹（虎の門病院 臨床感染症部臨床感染症科）

共催

ファイザー株式会社

I - 1. *Aspergillus fumigatus*の肺胞上皮細胞への 接着と侵入機構

梅山 隆、山越 智、田辺 公一、大野 秀明、宮崎 義継

国立感染症研究所 生物活性物質部 真菌症室

死亡例の多いアスペルギルス症が増加の一途を辿っている。中でも侵襲性アスペルギルス症は、好中球減少症や造血幹細胞移植患者などに発症し、現在最も有効とされている治療薬を用いてもなお致死率が50%を越える。アスペルギルスの主要原因菌 *Aspergillus fumigatus* の分生子は環境中から吸入されると、肺胞上皮細胞に接着し菌糸を伸ばすことで組織内に侵襲する。この肺胞上皮細胞への接着から侵襲までの分子メカニズムを明らかにすれば、アスペルギルス症の予防法の開発に貢献できると期待されるが、現在のところ不明な点が多い。今回、*A. fumigatus* と肺胞上皮細胞との相互作用を可視化することにより、アスペルギルスが肺胞上皮細胞に侵入するメカニズムを検討した。

肺胞上皮細胞と *A. fumigatus* とを共培養し、走査型電子顕微鏡で観察すると、アスペルギルスの菌糸の表面から繊維状の構造物が生産されており、肺胞上皮細胞の繊毛と相互作用していた。また、菌糸の一部が肺胞上皮細胞の中に埋め込まれている像も観察できた。また、肺胞上皮細胞に緑色蛍光蛋白質を発現させ、アスペルギルスには赤色蛍光蛋白質を発現させ、共培養後に共焦点蛍光顕微鏡で観察した。アスペルギルスの菌糸が肺胞上皮細胞の細胞膜に包まれて細胞内に侵入していることが示された。また、三次元構築画像により、菌糸は複数の肺胞上皮細胞に渡って貫通しているにもかかわらず、細胞構造は破壊されていないことが観察できた。本シンポジウムでは最近の知見や以上の結果を紹介しながら、真菌と肺胞上皮細胞との相互作用について概説したい。

I - 2. β -glucan に対する表皮ケラチノサイトの反応を 増強する因子の検討

多田 弥生

立正佼成会附属佼成病院 皮膚科

β -glucan は candida albicans などの真菌細胞壁を構成する高分子多糖である。真菌がヒト免疫系に認識されるにはこの β -glucan が重要であるとされており、樹状細胞やマクロファージなどの貪食細胞に発現する C 型レクチンの dectin-1 は β -glucan を認識して炎症を惹起することが知られている。一方、皮膚カンジダ症などで、真菌が経皮的に侵入する場合には、まず真菌を認識して、反応するのは表皮ケラチノサイトであり、実際に正常ヒトケラチノサイト (normal human epidermal keratinocytes : NHEK) を β -glucan 単刺激すると IL-8 などのケモカイン産生が誘導されることがわかっている。そこで今回は、ケラチノサイトの分化度、皮膚の掻痒、搔破に伴う細胞破壊、ウイルスの共存などの皮膚微小環境の影響を想定して、ケラチノサイトの分化を促進する高濃度カルシウム (1.3mM)、皮膚掻痒を引き起こすヒスタミン、細胞破壊に伴い細胞内から細胞外に放出される ATP、ウイルスの 2 本鎖 RNA を模した poly (I : C) 存在下で NHEK を β -glucan 刺激して、サイトカインやケモカイン (IL-1 α 、IL-6、IL-8) 産生を検討した。

まず、NHEK は細胞表面に dectin-1 を発現していることをフローサイトメトリーで確認した。高濃度カルシウム、ヒスタミンは NHEK からの IL-8 産生を促進し、ATP は IL-6、IL-8 産生を促進し、poly (I : C) は IL-1 α 産生を促進した。また、 β -glucan 刺激は dectin-1 のシグナル伝達下流分子の p44/42 MAPK (ERK1/2) と p38 MAPK を活性化することを免疫プロットで確認した。さらに ERK 阻害剤 (PD98059) と p38 キナーゼ阻害剤 (SB203580) はいずれも β -glucan 刺激による NHEK からの IL-8 産生を有意に抑制した。以上の結果から表皮ケラチノサイトに真菌が引き起こす炎症は細胞破壊やウイルスの共存などの微小環境の影響をうけることがわかった。また、その反応は ERK、p38 MAPK 依存性であることから表皮ケラチノサイトによる β -glucan 認識に dectin-1 が重要な役割を担っている可能性が示唆された。

I - 3. 肺接合菌症の診断と病態

荒岡 秀樹

虎の門病院 臨床感染症部臨床感染症科

接合菌症 (zygomycosis) は、好中球減少時などを有する高度免疫不全患者における真菌感染症として知られている。鼻脳型接合菌症、肺接合菌症、消化管接合菌症、皮膚接合菌症が代表的であるが、最も頻度が高いものは肺接合菌症であり、全体の24%程度を占めるとされる。接合菌症は比較的まれな真菌感染症であるが、造血幹細胞移植患者、固形癌患者、血液悪性腫瘍患者での発症症例は増加しており、特に好中球減少時に生じた際は致死的である。

肺接合菌症は診断も難しく、診断がついたときには既に回復が見込まれない症例も多い。不幸にして死の転帰をとり、そののち病理解剖で確定することも稀ではない。生前に喀痰、あるいは気管支肺胞洗浄液で診断がつく率は25%程度との報告もある。また、接合菌症に特徴的な血清学的検査はなく、血液培養が陽性になることもほとんどない。臨床的に鑑別が難しい侵襲性肺アスペルギルス症に対する第一選択薬であるポリコナゾールが無効であることは重要である。

臨床医として心がけることは、早期診断、早期治療(ポリエン系抗真菌薬の高用量投与を基本としたレジメン+病変部のデブリドマン)である。患者背景を考え、まずは接合菌症を疑うことが大切である。そして、病変部位からの生検や培養が診断上重要になるため、可能な限り速やかに適切な検体を採取することを試みる。その際には、細菌検査室や病理医と、接合菌症を疑っているという情報を共有しておきたい。

専門の研究室レベルでは、接合菌を疑う真菌が培養された場合、症例における必要性に応じて、菌種の同定と薬剤感受性試験を実施することがある。しかしながら、薬剤感受性結果とその臨床効果の相関は未だはっきりしていない部分が多い。今後は、早期診断につながる補助診断法の確立や、さらなる予後向上につながる治療法の確立に期待したい。

今回、菌種の特定がなされた接合菌症症例を提示し、その診断から治療戦略、基礎と臨床との協力の重要性について論じたい。

特別講演 I

座長

比留間政太郎（順天堂大学医学部附属練馬病院 皮膚・アレルギー科）

演者

「表在性皮膚真菌症の発症病理」

渡辺 晋一（帝京大学医学部 皮膚科）

表在性皮膚真菌症の発症病理

渡辺 晋一

帝京大学医学部 皮膚科

生体は各種病原微生物に対し防御機構を有しているが、その防御機構の代表的なものが免疫である。当然皮膚真菌症に対しても細胞性・液性免疫が働いていると考えられるが、白癬患者でトリコフィチン反応が陽性になるのはケルズス禿瘡などのいわゆる深在性白癬であって通常の浅在性白癬ではないし、抗体が産生される事もない。実際、爪白癬では痒みもないし、炎症症状もみられない。しかし多くの表在性真菌症では水疱・膿疱などの炎症症状がみられ、組織学的にも細胞浸潤が認められる。例えば皮膚カンジダ症ではKogojの海綿状膿疱などの好中球浸潤がみられ、乾癬と組織学的には鑑別が困難である。このように、通常の表在性真菌症では真菌は角層にしか存在しないにもかかわらず、病変部に細胞浸潤が見られるが、それは何故であろうか？そこで表皮角質細胞が産生するサイトカインに注目し、乾癬病巣を形成する上で重要な好中球走化因子IL-8が、皮膚カンジダ症の病巣形成にも重要な役割を担っているのではないかと考えた。この仮説を検証するために*Candida albicans*とヒト角質細胞を混合培養して、培養上清中のヒト角質細胞が産生するサイトカイン(IL-1 β 、IL-6、IL-8、MCP-1、TNF- α)をELISA法で測定した。その結果調べ得たサイトカインのうちIL-8のみが培養上清中に検出され、*C. albicans*は確かに表皮角質細胞のIL-8産生を誘導することがわかった。また白癬では体部白癬、股部白癬は常に痒いが、足白癬で痒がる人は10%である。同じ白癬でありながら、病型によって炎症症状が違うのは何故かを調べる目的で、同様の培養実験を行った。その結果白癬菌は表皮細胞と接触することにより表皮細胞からのサイトカイン産生を誘導することがわかった。この事から厚い角層に生ずる白癬と、薄い角層に生ずる白癬では痒みなどの炎症症状の発生が異なると考えられた。以上から表在性皮膚真菌症では、原因真菌が活着している表皮細胞に接触することによって、表皮細胞からサイトカイン、ケモカインが放出され、それによって炎症が惹起される。そのため皮膚真菌症では表皮細胞からのサイトカイン、ケモカインの放出を抑制しても、あるいはサイトカイン、ケモカインの働きを抑えても炎症はみられなくなる。例えば、ステロイドを外用すると一見なおったように見えるのはそのためである。

演者略歴

渡辺 晋一（わたなべ しんいち）

略歴

1978年 東京大学医学部医学科 卒業
1978年 東京大学医学部皮膚科研修医
1979年 東京大学医学部文部教官助手
1983年 東京大学医学部皮膚科医局長
1984年 三楽病院皮膚科部長
1985年 米国ハーバード医科大学マサチューセッツ総合病院皮膚科 research fellow
1988年 帝京大学医学部皮膚科助教授
1994年 帝京大学医学部皮膚科教授
1998年 帝京大学医学部皮膚科主任教授
現在に至る

所属学会

日本医真菌学会理事長	日本化学療法学会理事
日本レーザー医学会副理事長	日本レーザー治療学会理事
日本化粧品学会理事	日本皮膚悪性腫瘍学会理事
日本性感感染症学会理事	日本皮膚科学会評議員
日本研究皮膚科学会評議員	日本乾癬学会評議員
日本皮膚アレルギー学会評議員	
日本臨床皮膚科医学会	日本皮膚病理組織学会
日本感染症学会	日本アレルギー学会
日本免疫学会	日本癌学会など

専門分野

医真菌学、細菌感染症、レーザー医学、皮膚病理学、美容皮膚科

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

特別講演Ⅱ

座長

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）

演者

「侵襲性カンジダ症への対応 ～これまでにわかったこと、これから解決すべきこと～」

三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学）

侵襲性カンジダ症への対応

～これまでにわかったこと、これから解決すべきこと～

三嶋 廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学

カンジダ症は、カンジダ種(最も多いのは*C. albicans*)による感染症で、皮膚粘膜病変、真菌血症時に、複数の部位の局所感染症を発現する。症状として、感染部位により嚥下障害、皮膚粘膜病変、失明、腔のかゆみと灼熱および分泌物、発熱、ショック、乏尿、腎機能低下、播種性血管内凝固症候群などがあげられる。なかでも、侵襲性カンジダ症は、入院患者の合併症と死亡の原因となり得る感染症である。確定診断は、組織病理および正常では無菌の部位に由来する培養によって行うことになるが、困難であることも多い。治療が必要な場合には、アムホテリシンB、フルコナゾール、カスポファンギン、ポリコナゾールまたはフルシトシンなどで行う。

日本では2007年に前版の改訂版である深在性真菌症診断・治療ガイドライン2007が発表され、2009年には米国感染症学会(IDSA: Infectious Diseases Society of America)からカンジダ症治療の実践的臨床ガイドラインがより発表され、臨床現場で参考とされている。日本のガイドライン2007も改訂作業に着手され、カンジダ症に関しては日本医真菌学会において診断・治療のガイドラインの作成作業が進められている。2009年の米国のガイドラインの特徴は、基礎疾患あるいはカンジダ感染症自体が重篤な場合には、最初から強力な治療を行うことを推奨していることである。また、好中球減少症患者に対し、カンジダ感染症を疑って経験的治療を開始する場合には、広域で殺真菌作用の強いアムホテリシンB製剤あるいはキャンディン系を選択し、原因真菌が決定した後はそれをカバーする狭域抗真菌薬に変更するstep-down therapyも推奨している。さらに、重症度の高い慢性播種性カンジダ症、中枢神経カンジダ症、心血管系カンジダ症、新生児カンジダ症においては、初期治療薬としてアムホテリシンB製剤が推奨されている。米国のガイドラインは治療の開始、終了のタイミングについても言及している。カンジダ血症は治療が遅れると死亡率が高くなることから遅くとも培養陽性24時間以内に抗真菌薬治療を行うよう早期の治療開始を勧め、陰性を確認するまでは少なくとも隔日ごとに血液培養を続けることも推奨している。カンジダ症と診断されている間は眼内炎にも注意を配り、眼科医による眼底検査の実施をわざわざ項を設けて注意喚起している。治療終了のタイミングに関しては、培養が陰性化し、かつカンジダ症に起因する全ての臨床症状が消失した後、さらに2週間と十分に治療期間を取ることを推奨している。

米国と日本とでは取り巻く医療環境や治療方針、承認されている薬剤が異なる上、承認されている薬剤でも効能・効果や用法・用量、あるいは薬価など、さまざまな面で相違点があるので、米国ガイドラインの全てに従って治療を行うわけにはいかない。日本でもエビデンスに基づいた独自の新しいガイドラインの完成も期待されている。

演者略歴

三嶋 廣繁 (みかも ひろしげ)

現職

愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学 主任教授

愛知医科大学病院 感染制御部 主任教授

学歴

1983年3月 名古屋大学文学部卒業

1989年3月 岐阜大学医学部卒業

1994年3月 岐阜大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)

資格

日本感染症学会感染症専門医・指導医、日本産科婦人科学会専門医、日本東洋医学会専門医・指導医、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認定医・指導医、抗菌薬臨床試験指導医、日本性感染症学会認定医、インфекションコントロールドクター、日本体育協会公認スポーツドクター、母体保護法指定医

職歴

1989年5月 岐阜大学医学部附属病院 医員(研修医)

1989年7月 岐阜県立下呂温泉病院 臨床研修医師

1989年9月 岐阜大学医学部附属病院 医員(研修医)

1990年2月 岐阜県厚生連中濃総合病院 臨床研修医師

1994年4月 岐阜大学医学部附属病院 医員

1994年9月 岐阜大学医学部 助手

1997年10月 岐阜大学医学部 講師

2003年4月～2004年3月 Channing Laboratory, Harvard Medical School 留学

2004年4月 岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 嫌気性菌研究分野 助教授、
岐阜大学医学部 附属病院 助教授(産科婦人科)

2007年4月 岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科 感染症治療学 准教授

2007年8月～ 愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学 教授 現在に至る

2008年4月～ 名城大学薬学部 特任教授(兼任) 現在に至る

学会活動(主な加入学会名及び役職)

日本化学療法学会(理事(2008～2012)、評議員)、日本環境感染学会(評議員、理事(2008～2012))、日本性感染症学会(常務理事(2011～)、理事(2007～)、評議員)、日本感染症学会(評議員、中日本地方会理事)、日本外科感染症学会(評議員)、日本医真菌学会(評議員)、日本臨床微生物学会(幹事、評議員)、日本嫌気性菌感染症研究会(理事長(2007～)、理事(2004～))、真菌症フォーラム(世話人)、緑膿菌感染症研究会(運営委員)、日本クラミジア研究会(運営委員)、American Society for Microbiology、European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases、Infectious Diseases Society of America、Surgical Infection Society、International Society for Anaerobic Bacteria、日本細菌学会、日本臨床検査医学会、日本産科婦人科学会、日本東洋医学会、日本母性衛生学会、日本周産期・新生児医学会、日本思春期学会、日本手術医学会

賞

2000年5月 岐阜医学協議会奨励賞

2001年5月 日本化学療法学会 上田賞

2001年6月 日本東洋医学会賞

2005年9月 日本臨床腸内微生物学会 大島賞

専門分野

感染症学、化学療法学、感染制御学、臨床微生物学、産科婦人科学、東洋医学

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

教育セミナー (ランチオンセミナー)

座長

宮崎 義継 (国立感染症研究所 真菌症担当部(生物活性物質部))

演者

「AIDSと真菌症」

藤井 毅 (東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科)

共催

MSD 株式会社

AIDSと真菌症

藤井 毅

東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科

日本国内におけるHIV/AIDSの患者数は基本的に年々増加傾向にあり、2010年のHIV/AIDS新規発生報告件数は1,544件、1985年以降の累積報告件数は18,447件に達している。1997年頃から開始された多剤併用による抗HIV療法(Anti-Retroviral Therapy : ART)の導入によってHIV感染者に対するAIDS患者の割合は減少傾向にあるものの、日和見疾患を発症してはじめてHIV感染が判明する“いきなりエイズ”も後を絶たない。

真菌感染症は、CD4陽性Tリンパ球(CD4細胞)数が低下したHIV感染者において最も高頻度に発症する重要な日和見感染症である。特に、ニューモシスチス、カンジダ、クリプトコッカスが3大病原真菌であり、2010年までの26年間のエイズ発生動向調査による国内集計では、エイズ指標疾患全体(計7,826例)に占める割合は、ニューモシスチス肺炎が36.7%(第1位)、食道・気管気管支・肺のカンジダ症が19.9%(第2位)、肺以外のクリプトコッカス症が2.1%(第8位)であった。アスペルギルス症はエイズ指標疾患には含まれていないが、CD4細胞数が極めて低下している場合やAIDS関連リンパ腫を含む悪性腫瘍の治療中での発症の報告も散見されている。日本国内では稀であるが、コクシジオイデス症やヒストプラズマ症などもHIV感染症に関連した重要な真菌感染症である。

本セミナーでは、重篤度の観点から特に重要であると考えられるニューモシスチス肺炎およびクリプトコッカス脳髄膜炎を中心に、自験症例の提示を混えながら臨床像、血液検査所見、画像所見、診断法および治療法などについて、さらに、治療上問題となることの多い免疫再構築症候群の病態や発症機序について概説する。

演者略歴

藤井 毅 (ふじい たけし)

平成 2年3月 大分医科大学医学部医学科卒業
平成 2年6月1日 長崎大学医学部附属病院第二内科入局
平成 4年6月1日 北松中央病院、内科医師
平成 6年6月1日 長崎大学医学部附属病院第二内科、医員
平成 9年6月1日 伊万里市立市民病院、内科医師
平成11年9月1日 The University of British Columbia, (Vancouver),
McDonald Research Laboratory, Postdoctoral Fellow
平成14年4月1日 長崎大学医学部附属病院総合診療部、助手
平成15年4月1日 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野、助手
平成19年4月1日 同 講師

資格

平成 2年 5月 医師免許取得(医籍登録番号 第332091号)
平成 6年 9月 日本内科学会内科認定医(第6054号)
平成 9年 7月 医学博士学位取得(長崎大学第1475号)
平成15年10月 日本呼吸器学会呼吸器専門医(第38003号)
平成17年12月 日本内科学会認定内科専門医(第10149号)
平成20年 1月 日本感染症学会感染症専門医(第7030958号)

所属学会

日本内科学会、日本呼吸器学会、日本呼吸器内視鏡学会、日本感染症学会、日本エイズ学会

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

シンポジウムⅡ 「皮膚真菌症」

座長

五十棲 健（東京警察病院 皮膚科）

演者

1. 「皮膚真菌症の用語使用法に関する歴史的な考察と今後の展望」
五十棲 健（東京警察病院 皮膚科）
2. 「糸状菌検出試験紙の使用経験」
常深祐一郎（東京女子医科大学 皮膚科）
3. 「精神神経科長期入院患者の足白癬・爪白癬について」
河井 正晶（順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 皮膚科）

共催

ヤンセンファーマ株式会社

Ⅱ - 1 . 皮膚真菌症の用語使用法に関する歴史的な 考察と今後の展望

五十棲 健

東京警察病院 皮膚科

皮膚真菌症の話題を論ずるときに、用語使用法の問題は避けることができない。日本国内で論ずる場合でさえ、おおむね用語は統一されて使用されている印象はあるものの、領域をこえれば、随時、使用する用語をめぐっての混乱が見受けられる。初歩的な事柄で強縮であるが、カンジダは菌名であり、カンジダ症は疾患名である。そこから派生したのであろうか、白癬はすでに疾患名であるにもかかわらず、ときに「白癬症」という記載をみかけることがある。これは、カンジダ症があるから白癬症があるという単純な誤解によるものと推測される。また、白癬の起因菌は何かと問われると、現在医真菌学領域における主流は「皮膚糸状菌」という解答になる。一方で、「白癬菌」「みずむし菌」という記載は一般向けの雑誌等で認められ、一般にはなお皮膚糸状菌という用語は浸透していないのが実情であろう。

さて、今回、われわれが「あたりまえ」として使用している本邦における用語使用法と欧米用語使用法の解離につき論じてみたい。本邦で標準的に使用される「白癬」という用語の由来は何か、なぜ「皮膚糸状菌症」とほぼ同義語と考えているのか、ということがらにつき検証してみた。その結果、本邦医真菌学関係者は以下のことを認識しておくのがよいと考えられる。1) 欧米では「皮膚糸状菌症」という概念はきわめて一般的であるが、「白癬」という用語は存在しない。2) 本邦では *Microsporum* 感染症も「白癬」であり、*Trichophyton* 感染症と区別していないが、ヨーロッパではしばしば区別して報告している。

上記事柄を理解するために、本邦における「白癬」という用語と、欧米における *Microsporiasis* という用語、双方に秘められた「歴史的な重み」を知っておきたい。そして、本邦においては、「白癬」という用語を使用する伝統の長さや重みがあるゆえに、ヨーロッパを中心に普通に使用されている *Microsporiasis*、および *Epidermophytosis* という用語が、本邦では完全に忘れ去られているという実態に焦点をあててみたい。本邦における「白癬」という概念の「特殊性」について、本邦医真菌学関係者もがある一定の理解をしておくことは、今後、国際医真菌学領域の相互コミュニケーションのために、重要な事柄であると考えられる。さらに、これら用語使用法に関する歴史的考察を経て、今後期待されるべき用語使用法について、その展望を論じてみたい。

Ⅱ - 2. 糸状菌検出試験紙の使用経験

常深 祐一郎

東京女子医科大学 皮膚科

皮膚真菌症の診断において直接鏡検が必須であり最も重要な検査であることは論を俟たない。臨床診断だけでは皮膚科専門医といえども誤診する。しかし実際には鏡検を行わずに臨床診断のみで判断し、不要な抗真菌薬による治療が継続され、もしくは、必要な治療がなされず患者に不利益となっている事態にしばしば遭遇する。皮膚真菌症の診療は直接鏡検の技術を習得した医師が行うことが大原則である。ただし一部にこれが困難な状況があることも事実である。例えば非皮膚科医の医師ひとりが多数の入所者をみている高齢者の施設などである。このような際に次善の策の候補のひとつとして、最近開発された糸状菌検出試験紙の利用が考えられる。この試験紙は鱗屑や爪などの検体から糸状菌の抗原を抽出しそれをイムノクロマトグラフィーの原理を利用して検出する。手技はきわめて簡便である。今回、高齢者施設において入所者の足から鱗屑や爪などの検体を採取し、直接鏡検と糸状菌検出試験紙による判定を行い、両者を比較した。この結果を他の報告と共に供覧する。繰り返すが、直接鏡検が何十年いやそれ以上の歴史を持ち、先人たちによって確立された不動の検査手技であるのに対し、糸状菌検出試験紙はたかが数年の年月しか経ておらず、その利用や検証も限られたものしかない。そのため糸状菌検出試験紙は糸状菌の検査としてまだまだ検討されなければならない。ましてや直接鏡検に取って代わるものでは到底ない。あくまでも補完的な手段の候補である。また、本試験紙は研究用試薬として販売されているものである点も銘記しなければならない。

Ⅱ - 3. 精神神経科長期入院患者の足白癬・爪白癬について

河井 正晶¹⁾、比留間 政太郎²⁾

1) 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 皮膚科

2) 順天堂大学医学部附属練馬病院 皮膚・アレルギー科

足白癬・爪白癬は罹患率の高い皮膚真菌症で、足白癬は約5人に1人、爪白癬は約10人に1人に認められるとされる。精神神経科専門病院入院中の患者を対象に足白癬・爪白癬を調査・検討したところ、臨床型として角質増殖型あるいは趾間型と角質増殖型を合併しているものが多く認められた。これは精神的な理由により足のケアがうまく行われなかったため、足白癬を放置した場合、その症状がどうなるかという点を示唆するものと考えられた。全入院患者の約4割を占める1年以上の長期入院患者では、足白癬・爪白癬ともに重症化する傾向があった。その理由として患者本人の無自覚、無関心があり、また足に負担がかかっていることが考えられた。

精神疾患のため多種類の内服薬を服用中の患者が多い中、重症度の高い角質増殖型足白癬の患者に対して外用抗真菌剤の単純塗擦で症状がどこまで改善するか検討を試みた。1年以上入院中の角質増殖型足白癬の患者23人を対象に看護サイドで1日1回外用抗真菌剤の単純塗擦したところ、直接鏡検は平均8.7週で陰性化した。24週後の総合臨床効果判定では著効34.8%、有効以上82.7%であった。中等度以上の角質増殖型足白癬の患者に対して毎日確実に外用抗真菌剤を塗布することで十分な効果が期待できることが明らかになった。メンタル的要因で定期的に外用することが困難な患者には看護サイドがサポートし、最終的には足白癬の治療を通じて、自分で足のケアができるように指導・教育していくことが重要である。角質増殖型足白癬に対する外用抗真菌剤あるいは尿素軟膏との併用の効果、抗真菌剤の内服を加えた場合の効果について文献的な考察もあわせて行った。

教育講演

座長

吉田 稔（帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科学講座）

演者

「造血幹細胞移植後の深在性真菌症対策」

福田 隆浩（国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科）

造血幹細胞移植後の深在性真菌症対策

福田 隆浩

国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科

造血幹細胞移植を受けた血液領域の患者は、深在性真菌症の頻度が最も高く、一旦発症した後の予後も不良である。これは遷延性好中球減少や細胞性免疫不全などのリスクファクターに加えて、粘膜バリアの破壊、臓器障害や他の合併症、併用薬との相互作用など様々な要因と関連がある。深在性真菌症のリスクを評価するためには施設ごとの疫学データが重要であり、国内の造血細胞移植および急性白血病・高リスクMDSの初回寛解導入例における糸状菌感染症の全国前向き疫学調査(JASPER study)が行われ、解析中である。

深在性真菌症の発症リスクや、発症後の致死率に応じた対策は極めて重要であり、リスクが高くなるごとに、標的治療、経験的治療、予防投与が用いられる。侵襲性アスペルギルス症(IA)は血液領域で最も重要な深在性真菌症であるが、近年、IA発症後の致死率は減少傾向にある。この原因として、様々な新規抗真菌薬の選択肢が増えたことと、胸部CT検査やガラクトマンナン抗原検査を指標にした早期診断・早期治療の概念が普及してきたことがあげられる。重症IA合併例に対しては、抗真菌薬併用療法も選択肢となる。また同種造血細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)合併例はIAの超高リスク群であり、VRCZとITCZ-OSの多施設共同ランダム化比較試験が終了し、現在、解析中である。侵襲性カンジダ症に関しては、FLCZ予防投与を行うことにより頻度は低くなってきたが、近年は*non-albicans*の検出が増加している。また近年は抗真菌薬の使用パターンが変わってきたため、播種性トリコスポロン症や接合菌症など稀な深在性真菌症にも注意する必要がある。

造血幹細胞移植領域における深在性真菌症の診断・治療について、今後は日本人でのエビデンスの蓄積が期待される。

演者略歴

福田 隆浩 (ふくだ たかひろ)

平成 元年(1989) 3月 27日 九州大学医学部卒業

平成 元年(1989) 6月 1日～ 九州大学医学部附属病院・第一内科 入局

平成 2年(1990) 6月 1日～ 県立宮崎病院(研修医)

平成 4年(1992) 4月 1日～ 九州大学大学院・医学系 博士課程

平成 8年(1996) 3月 31日～

平成 8年(1996) 4月 1日～ 県立宮崎病院(内科医長)

平成 12年(2000) 9月 1日～ Fred Hutchinson Cancer Research Center,
(Visiting Physician, Postdoctoral Fellow)

平成 15年(2003) 10月 1日～ 九州大学病院 第一内科(助手)

平成 17年(2005) 4月 1日～ 国立がんセンター中央病院・幹細胞移植科(薬物療法部 医員)

平成 18年(2006) 4月 1日～ 国立がんセンター中央病院・幹細胞移植科(特殊病棟部 医長)

平成 22年(2010) 6月 1日～ 国立がん研究センター中央病院
血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科病棟 医長

平成 22年(2010) 9月 1日～ 国立がん研究センター中央病院
血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長

シンポジウムⅢ

「新薬開発の方向性」

座長

安藤 常浩（日本赤十字社医療センター 感染症科）

渡辺 哲（千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 千葉大学真菌医学研究センター）

演者

1. 「開発候補の抗真菌化合物：ポサコナゾールと MK-3118」

吉成 智子（MSD 株式会社 グローバル開発本部ワクチン／感染症領域）

2. 「Anidulafungin とその国内臨床開発」

武 之令（ラクオリア創薬株式会社 研究開発）

3. 「新規抗真菌薬 - T-2307 -」

満山 順一（富山化学工業株式会社 事業戦略部）

4. 「慢性肺アスペルギルス症における抗真菌薬の使い分けと新規抗真菌薬開発への期待」

鈴木 純子（国立病院機構東京病院 呼吸器疾患センター）

共催

大日本住友製薬株式会社

Ⅲ - 1. 開発候補の抗真菌化合物： ポサコナゾールとMK-3118

吉成 智子

MSD株式会社 グローバル研究開発本部ワクチン／感染症領域

本年、キャンディン系抗真菌剤カスポファンギン酢酸塩が日本においても承認された。Merck Research Laboratories (米国) では継続的に新規の抗真菌を進めており、MSD (株) では、これらの候補品の日本における開発を検討している。

<ポサコナゾール>

ポサコナゾールは、トリアゾール系抗真菌剤であり、*Aspergillus*、*Candida*をはじめ、接合菌 (*Rizopus*、*Absidia*、*Rhizomucor*、*Mucor*、*Cunninghamella*)、*Blastomyces* や *Coccidioides* など、幅広い抗真菌作用を示す。本剤は、米国・欧州をはじめとする海外主要国において、真菌感染のハイリスク患者への予防的投与および、口腔咽頭カンジダの治療薬として承認されており、また一部の国において他の抗真菌剤に不耐用の侵襲性のアスペルギルス症や接合菌症の治療の適用を持っている。現在海外で市販されているのは経口懸濁液製剤であるが、その後、食餌の影響を受けにくく、絶食下でも高いbioavailabilityを示す経口製剤の開発が進められてきた。現在、MSD (株) では、この新製剤の薬物動態プロファイルを把握した上で、日本における開発計画を検討中である。

<MK-3118>

MK-3118はEnfumafunginの半合成誘導体であり、キャンディン系抗真菌剤と同様、(1,3) β -D-グルカン合成酵素を阻害する。キャンディンが静脈内投与のみであるのに対し、MK-3118は、静脈内投与、経口投与のいずれも可能な(1,3) β -D-グルカン合成酵素阻害剤の候補として米国にて開発が進められている。本剤はアスペルギルスおよびカンジダに対し、in vitro及びin vivoにて優れた抗真菌作用を示す。海外では健康成人における安全性および薬物動態を検討するための単回投与(10～1600mg)および28日間の反復投与(300～800mg)の試験が終了しており、およそ600mgを1日1回投与することで、有効性に必要な血中曝露レベルに到達可能であると考えられている。

Ⅲ - 2. Anidulafungin とその国内臨床開発

武 之令

ラクオリア創薬株式会社 研究開発

Anidulafungin は、国内3番手のカンディン系抗真菌剤として臨床開発の計画段階にある。本剤は欧米やアジアの主要40カ国以上において既に上市済の薬剤であり、数多くの海外臨床実績を持っている。本剤の海外での適応症はカンジダ感染症に限定されているが、アスペルギルス感染モデルを用いた非臨床薬理試験において治療効果を確認していることから、国内臨床開発においては他のカンディン系2剤と同様に、アスペルギルス適応症の取得を目指すのが妥当と考えている。

侵襲性カンジダ症治療を目的とした海外臨床第3相試験において、本薬剤と標準治療薬の1つであるフルコナゾール(800/400mg)との比較試験を実施し、本薬剤が有意に優れた治療効果を持つことが示されている。また、投与初日から有効血中濃度を維持することが可能であり、迅速な治療効果が期待できる。

本薬剤は、肝・腎機能に依存しない特徴的な代謝経路を有することから、肝・腎機能に障害を伴うケースにおいても安定した血中動態が得られ、また、肝・腎組織に対する障害を最小限にとどめて抗真菌治療を実施することが可能である。更に、臨床上問題となる薬物相互作用は認められていない。

ラクオリア創薬株式会社は創業3年の創薬企業であり、所有する本薬剤の国内開発・販売権を製薬会社に導出し、導出先において臨床開発・販売を実施するビジネスモデルを展開している。本剤を迅速に国内の患者様に届けることを希望している。

Ⅲ - 3. 新規抗真菌薬 - T-2307 -

満山 順一

富山化学工業株式会社 事業戦略部

深在性真菌症とは、病原性真菌が、悪性リンパ腫や白血病、抗がん剤使用による免疫低下、臓器移植での免疫抑制剤の使用、HIV感染など、いわゆる日和見感染宿主の血液並びに各臓器に侵襲して発症する疾患であり、多くの場合、重篤で急速に悪化する予後不良の感染症である。

近年の医療技術、機器の進歩に伴い、これら免疫能の低下した状態でも生存が可能な患者が増えることで深在性真菌症は確実に増加している。これらの患者では、全身状態が不良なことに加え、病態が複雑であり、確定診断を得ることが難しいため早期に治療を開始できない症例も少なくない。

主要な原因真菌は、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス・ネオフォルマンズであり、近年、フザリウムやムーコル等による感染も増加傾向にある。深在性真菌症の治療薬として、これまでにアゾール系、ポリエン系、カンディン系抗真菌薬が上市されている。一時期に比べれば治療の選択肢は広がったと言えるが、薬剤種はほぼこの3系統に限られており、依然として抗真菌スペクトルやブレイクスルー感染症、耐性菌などの課題も多いことから、新しい抗真菌薬が必要とされている。

抗真菌薬の開発が難しい理由の一つとして、真菌と宿主の細胞が同じ真核生物であることで、選択毒性の期待される作用部位が限られる点にある。これまでも、抗真菌活性を示す多くの化合物が国際学会等で報告されているが、実際の臨床試験までに到達するものは少なく、この領域の薬剤開発の困難さを物語っている。

今回、我々は自社化合物ライブラリーの中から、真菌に対して活性を示す化合物を見出し、最適化を経て新規抗真菌薬 T-2307 を創製した。本化合物は現在、米国で臨床試験中である。今回は T-2307 の発見の経緯、in vitro 及び in vivo 抗真菌活性並びに作用機序について報告する。

Ⅲ - 4 . 慢性肺アスペルギルス症における 抗真菌薬の使い分けと新規抗真菌薬開発への期待

鈴木 純子

国立病院機構東京病院 呼吸器疾患センター

この10年の間にMCFG、VRCZ、ITCZ注射製剤・内容液、L-AMBが発売され、実際の臨床現場で使用可能な抗真菌薬が増えたことにより真菌症治療の幅は広がった。

慢性肺アスペルギルス症は侵襲性アスペルギルス症に比較し治療期間が長期に必要となることも多く、薬剤選択にあたって有効性はもちろん、投与経路、安全性や他の使用薬剤との相互作用、患者への経済的負担なども考慮したうえでの薬剤選択が必要になる。

しかし抗真菌薬の種類が増えたとはいえ、一般抗菌薬に比較すれば、その種類や有効性は十分とはいえず、また慢性肺アスペルギルス症では、空洞やのう胞といった肺局所の防御機構が破綻した部位に病変が作られ、抗真菌薬により一度病変は改善しても、薬の中止により再度病変が悪化することをしばしば経験する。*aspergillus*は環境常在菌であることから、再増悪については再感染によるものか、真菌薬により排除しきれなかった菌による再燃のいずれの可能性も想定され、前者の場合既存の抗真菌薬による治療には限界があることになり、これまでの抗真菌薬とは作用機序の異なる薬剤の開発が期待される。

本シンポジウムでは、慢性肺アスペルギルス症における現在の抗真菌薬の使い分けと、臨床側が開発を期待する抗真菌薬について、当院での臨床データ、最近の知見もふまえて考えてみたい。

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

指定演題

「皮膚、血液、呼吸器領域における真菌症」

座長

吉田耕一郎（近畿大学医学部附属病院 病院安全管理部感染対策室）

大島 久美（聖路加国際病院 血液腫瘍科）

演者

呼吸器領域：「侵襲性アスペルギルス症から転移したと考えられる腸腰筋膿瘍の1例」

小司 久志（昭和大学医学部 臨床感染症学）

血液領域：「骨髄移植後に *Wangiella (Exophiala) dermatitidis* による致死的播種性黒色真菌症を発症した一例」

多田 耕平（国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科）

皮膚科領域：「*Exophiala dermatitidis* による全身性黒色真菌感染症：報告例の集計」

貞政 裕子（順天堂大学医学部附属練馬病院 皮膚・アレルギー科）

【呼吸器領域】侵襲性肺アスペルギルス症から転移したと考えられる腸腰筋膿瘍の1例

小司 久志

昭和大学医学部 臨床感染症学

今回我々は侵襲性肺アスペルギルス症から転移したと考えられる腸腰筋膿瘍の症例を経験したので報告する。症例は60歳、男性。2007年6月に上咽頭・肝臓MALTリンパ腫と診断され、抗癌化学療法を受けた。その後は寛解状態となり、外来経過観察中であった。生下時からHBVキャリアであり、2010年4月14日HBVによる劇症肝炎を発症し、当院消化器内科入院となった。入院後、ステロイドパルス療法およびその他対症療法にて徐々に改善傾向にあった。しかし第39病日から38回の発熱がみられ、胸部X線写真、CTにて右中葉に空洞を伴った、辺縁整、 ϕ 30mmの結節影を認めた。肺膿瘍を考え、各種培養検査を提出後にdoripenem (DRPM) 1.5g/日の投与を開始した。しかし血液培養、喀痰培養からは有意な菌は分離されず、DRPM投与後も発熱は持続し画像上の改善も得られなかった。一方 β -D-glucanが288pg/mlと高値であり、カンジダマンナン抗原も陽性であったため、カンジダ感染症の可能性も考え、fosfluconazole (F-FLCZ) 200mg/日も併用した。その後も発熱が持続したため、抗微生物薬をgarenoxacin (GRNX) 400mg/日、micafungin (MCFG) 100mg/日に変更したが症状に変化は認めなかった。第64病日、熱源精査のため撮影した腹部CTにて右腸腰筋に多房性の低吸収域を認めた。CTガイド下穿刺を施行したところ、膿性の排液を認め、培養にて*Asperugillus fumigatus*が分離された。穿刺排膿後、抗真菌薬をMCFG 150mg/日に変更したところ解熱、炎症反応の改善を認めた。第71病日、右中葉の結節影に対して気管支鏡検査を施行し、組織診にてアスペルギルス菌糸を確認した。侵襲性肺アスペルギルス症に合併した腸腰筋膿瘍の診断でMCFG投与を続行し、その後voriconazole、itraconazoleに変更し、外来治療を続けた。第145病日で抗真菌薬投与を終了したが、現在も再燃は認めていない。本症例では免疫不全状態が軽微であったこと、早期に適切な処置および治療を開始できたことによって良好な転帰を得ることができた。軟部組織炎を合併した他症例、また各種血清真菌マーカーの推移も含めて報告する。

【血液領域】骨髄移植後に *Wangiella (Exophiala) dermatitidis* による致死的播種性黒色真菌症を発症した一例

多田 耕平¹⁾、田野崎 隆二²⁾、吉田 敦³⁾、西村 和子⁴⁾、荘司 路²⁾
大友 梨恵²⁾、薦 幸治²⁾、森川 哲行¹⁾、冲中 敬二¹⁾、平本 展大¹⁾
黒澤 彩子¹⁾、山下 卓也¹⁾、森 慎一郎⁵⁾、平家 勇司¹⁾、福田 隆¹⁾

1) 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科

2) 国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科

3) 独協医科大学感染制御センター 感染制御・臨床検査医学講座

4) 千葉大学真菌医学研究センター、5) 聖路加国際病院 血液腫瘍科

【緒言】黒色真菌による深在性感染症は稀である。我々は骨髄移植後に黒色真菌の一種である *Wangiella (Exophiala) dermatitidis* による播種性感染症例を経験したので報告する。

【症例】45歳女性。移植5か月前に成人T細胞白血病リンパ腫と診断された。種々の化学療法に抵抗性であり非寛解状態で当院へ入院した。ivBU+CYを前処置とした非血縁者間骨髄移植を施行した。day6から黄疸と腎障害が出現した。血栓性血小板減少性紫斑病類似の病態と考え、血漿交換と持続的血液濾過透析を施行するも肝・腎不全へと進行した。さらに一次生着不全と診断した。day21に *Candida parapsilosis* による敗血症を発症し、L-AMB+FLCZ+MCFGにて治療を行い改善した。day35に下血を来したため大腸内視鏡検査を行ったところ、直腸潰瘍と大腸粘膜の散在性びらんを認めた。同病変からの生検標本にて粘膜内に真菌塊を認め真菌性腸炎と診断した。L-AMBを増量したがday47の血液培養で酵母様真菌が検出され、さらに下血も増悪し、day52に永眠された。剖検肉眼所見では咽頭から直腸に至る全消化管粘膜に黒色偽膜とそれに伴う出血や潰瘍を認めた。組織学的には全消化管粘膜、心、肺、甲状腺に真菌塊を認め、直接死因は真菌性腸炎に伴う腸管出血と考えられた。day47に採取した血液培養と剖検時に採取した黒色偽膜の培養にて形態学的に *W. (E.) dermatitidis* と考えられる菌体が得られ、ダイレクトシーケンス法による遺伝子解析にて同菌種であることが確認された。

【考察】本例は長期に渡る高度の免疫不全状態において多剤抗真菌剤投与中に顕在化した *W. (E.) dermatitidis* による播種性感染症例である。全消化管に浸潤し腸管出血を来した黒色真菌症は過去に報告がなく生前診断は極めて困難であった。播種性黒色真菌症は稀な感染症ではあるが、移植後等の免疫不全状態では鑑別診断として考慮すべきであると考えられた。

【皮膚科領域】*Exophiala dermatitidis*による 全身性黒色真菌感染症：報告例の集計

貞政 裕子、比留間 政太郎

順天堂大学医学部附属練馬病院 皮膚・アレルギー科

[26年前の症例] 24歳、男、地下鉄運転手。初診は1986年4月28日。17歳時左頸部リンパ節腫脹に気づき、某医大で生検され、真菌性リンパ節炎と診断された。5FCやヨードカリ療法を受けたが一進一退。20歳時には両側頸部に拡大し、23歳時には初診時の大きさとなった。

初診時、両側頸部および腋窩に1～5センチまでのリンパ節を触知した。腹部CTで胃小湾側と兎径部のリンパ節の腫大も認めた。リンパ節生検で蒼白色～褐色の菌糸や肉芽腫を認め、真菌培養にて*Exophiala dermatitidis*を分離した。ミコナゾール点滴、5-FC内服、AMPT-B局注にて加療し、頸部リンパ節は縮小したが、腹腔内リンパ節は不変であった。

6ヵ月後、黄疸が生じ。CTにて脾頭部から十二指腸に手拳大腫瘤と肝内胆管の拡大を認め、閉塞性黄疸と診断された。開腹手術で腫瘍全摘が困難であったため、総胆管ドレーンが施行された。ドレーンからの胆汁中には塗抹標本で菌要素を多数認めた。ミコナゾールとAMPT-B点滴を3ヶ月間投与した後、3ヵ月間経口AMPT-B投与とドレーンをAMPT-Bで洗浄したところ、ドレーンからの菌要素陰性となり、CT上腫瘤が2/3に縮小した。外来にて同薬剤を経口投与およびドレーン洗浄を継続した。

1989年3月、複視と軽度頭重感に続いて頂部硬直や瞳孔径不同が生じ、CT上右前頭葉から頭頂葉にかけてと左小脳半球に脳室の拡大と造影剤でリング状に増強される腫瘍を認めた。AMPT-B点滴とフルコナゾール内服にて加療したが、意識レベルの低下とCT上水頭症の進行を認めたため、V-Pシャント術を施行した。シャントからの髄液中にも菌要素を認めた。脳浮腫改善のためステロイド投与がされた。一旦は意識レベルの改善と脳内腫瘍の縮小を認めたものの、同年10月には再び悪化し、翌1990年2月に他界された。全経過を通して皮膚症状は認めなかった。

患者死亡から21年が経過したが、現在の第2世代抗真菌剤で*Exophiala dermatitidis*感染症は救命できるだろうか。その後の報告例をまとめ、考えられる治療方針について発表する。

一般演題

ポスターセッション

演者

- P01. NKT細胞の活性化によるカンジダ症増悪機序の免疫学的解析 ～マウスモデルを用いた解析～
金城 雄樹（国立感染症研究所 生物活性物質部）
- P02. テルピネン-4-オールと中鎖脂肪酸カプリン酸の併用による *Candida albicans* の菌糸形発育に対する相乗効果とマウス口腔カンジダ症における治療効果
二宮健太郎（帝京大学医真菌研究センター）
- P03. 植物ディフェンシンBJ-AFP1のマウス口腔カンジダ症に対する防御効果
羽山 和美（帝京大学医真菌研究センター）
- P04. 中鎖脂肪酸Capric acidと geraniol, eugenol, citralの相乗的な *Candida* 菌糸形発育阻害作用
高橋 美貴（帝京大学医真菌研究センター）
- P05. *Streptococcus salivarius* K12による *Candida albicans* 菌糸形発育とマウス口腔カンジダ症に対する効果
石島 早苗（帝京大学医真菌研究センター）
- P06. *Cryptococcus gattii* 感染モデルマウスの病理学的検討
大久保陽一郎（東邦大学医学部 病院病理学講座）
- P07. 真菌細胞壁 β -グルカン生物活性に対する抗 β -グルカン抗体の影響
石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）
- P08. 口腔 *Candida carrier* の疫学調査：10年間のまとめ
前田 伸子（鶴見大学歯学部 口腔微生物講座）
- P09. イヌから感染した *Microsporum canis* による体部白癬の1例 –テープ真菌検査法の3法（テープKOH法、テープ培養法、テープ同定法）を用いて–
竹之下秀雄（白河厚生総合病院 皮膚科）
- P10. 左頬部に生じたスポトリコーシス（固定型）の1例
木村有太子（順天堂大学浦安病院 皮膚科）
- P11. 静岡県で経験された手掌黒癬
比留間 翠（順天堂静岡病院 皮膚科／順天堂練馬病院 皮膚・アレルギー科）

P01. NKT細胞の活性化によるカンジダ症増悪機序の免疫学的解析 ～マウスモデルを用いた解析～

金城 雄樹¹⁾、樽本 憲人^{1,2)}、笹井 大督³⁾、大川原 明子¹⁾、上野 圭吾¹⁾、井澤 由衣奈^{1,4)}
篠崎 稔⁵⁾、竹山 春子⁴⁾、前崎 繁文²⁾、渋谷 和俊³⁾、宮崎 義継¹⁾

1) 国立感染症研究所 生物活性物質部、2) 埼玉医科大学 感染症科・感染制御科
3) 東邦大学医学部 病院病理学講座、4) 早稲田大学理工学術院 先進理工学部生命医科学科
5) 東邦大学医療センター大森病院 病理部

カンジダによる真菌血症は抗真菌薬の投与においても死亡率が高い。そのためカンジダ症の増悪機序の解明は重要である。リンパ球のNKT細胞は、様々な微生物に対する免疫応答に関与することが知られている。しかし、NKT細胞がカンジダ症の病態に関与するか明らかになっていない。そこで、今回NKT細胞の活性化がカンジダ症の経過に及ぼす影響について解析した。

Candida albicans を感染させた野生型マウスにNKT細胞の抗原である糖脂質を投与したところ、対照群と比較して生存期間の短縮及び菌数の増加を認め、カンジダ症が増悪した。しかし、IFN γ KO マウスでは糖脂質を投与した野生型マウスと比べて生存期間が延長し、菌数も有意に少なかった。さらに、糖脂質投与にて野生型マウスでは炎症性サイトカインの著明な増加を認めたが、IFN γ KO マウスでは増加を認めなかった。

以上の結果より、NKT細胞の活性化によりIFN γ が大量に産生されると、カンジダ症が増悪する可能性があると考えられた。

P02. テルピネン-4-オールと中鎖脂肪酸カプリン酸の併用による *Candida albicans* の菌糸形発育に対する相乗効果とマウス口腔カンジダ症における治療効果

二宮 健太郎、羽山 和美、石島 早苗、高橋 美貴、安部 茂

帝京大学医真菌研究センター

ティートリー油の主成分のテルピネン-4-オールはマウス口腔カンジダ症に対する治療効果を示す。しかし、実際に口腔カンジダ症の治療に使用するにあたり、味やにおいなどいくつかの改善すべき点が存在する。本研究では、これにヤシ油に含まれるカプリン酸を併用することで*C. albicans* に対する効果を発揮する濃度を下げ、それらの問題の解決を目指した。両者の組み合わせは*C. albicans* の *in vitro* での菌糸形発育の阻止において相乗効果を示した。その抑制作用は、テルピネン-4-オールでは培養早期(4時間)に認められるのに対し、カプリン酸は16時間でより強い抑制効果を示す特長がある。また、両者の組み合わせはフルコナゾール耐性菌によるマウス口腔カンジダ症においても、単独投与群よりも強い舌症状の改善及び口腔内生菌数の低下を示し、併用の有用性が示唆された。

P03. 植物ディフェンシンBJ-AFP1のマウス口腔カンジダ症に対する防御効果

羽山 和美¹⁾、石島 早苗¹⁾、二宮 健太郎¹⁾、高久 洋暁²⁾、高木 正道²⁾、安部 茂¹⁾

1) 帝京大学医真菌研究センター、2) 新潟薬科大学

ディフェンシンは多くの生物に見出される正電荷を持ったオリゴペプチドで、試験管内では抗菌活性を示すが、感染治療の手段としては殆ど報告がない。その原因として、体内では金属イオンなどによって抗菌活性が強く阻害されることが考えられる。

本研究では、カラシナ由来の植物ディフェンシンBJ-AFP1について *Candida albicans* の菌糸形発育に対する作用を明らかにするとともに、口腔カンジダ症マウスモデルで、その治療効果について検討した。その結果、BJ-AFP1は塩濃度の低い条件では、菌糸形 *C. albicans* の発育阻止活性を示すが、血漿程度の塩濃度になるとその活性が減弱することを明らかにした。上記感染モデルで口腔内にBJ-AFP1を投与すると、生菌数の低下は示さないものの、舌症状の著しい改善を示した。

以上のことから、植物ディフェンシンBJ-AFP1は、適切な条件下においては、粘膜カンジダ感染に対して防御効果を示すことが明らかになった。

P04. 中鎖脂肪酸 Capric acid と geraniol, eugenol, citral の相乗的な *Candida* 菌糸形発育阻害作用

高橋 美貴、羽山 和美、井上 重治、安部 茂

帝京大学医真菌研究センター

食品成分である中鎖脂肪酸 Capric acid (C₁₀) は単独でも抗真菌活性を有し、実験的口腔カンジダ症に治療効果を発揮することを既に示した。今回その作用を強めるため精油成分である geraniol, eugenol, citral の併用を行い、*Candida albicans* の菌糸形発育に対する阻害作用をみた。in vitroでのカンジダの菌糸形発育の阻害作用をそれぞれ単独または併用し、チェッカーボード法を用い2剤のMICの値から求めたFIC係数(fractional inhibitory concentration index)によって相乗効果を調べた。Capric acidと上記精油成分を併用した場合、カンジダの菌糸形発育阻害効果のFIC係数は全て0.37以下となり、いずれも相乗効果があると判定された。この結果からCapric acidとgeraniol, eugenol, citralを併用することで、単独での使用濃度よりも少量で菌糸形発育阻害作用が期待できる。これらの知見をもとに、Capric acidと精油の併用による粘膜カンジダ症の治療の可能性を考察する。

P05. *Streptococcus salivarius* K12による*Candida albicans* 菌糸形発育とマウス口腔カンジダ症に対する効果

石島 早苗¹⁾、羽山 和美¹⁾、Jeremy P. Burton²⁾、Gregor Reid³⁾
岡田 雅嗣¹⁾、松下 祐治⁴⁾、安部 茂¹⁾

1) 帝京大学医真菌研究センター、2) BLIS Technologies Ltd
3) University of Western Ontario、4) (株)トレードピア

S. salivarius K12凍結乾燥標品はすでに欧米で歯周病予防などの目的に実用化されており、その作用はバクテリオシンを介した抗菌効果と考えられている。今回は口腔カンジダ症に対する効果を明らかにしたので報告する。*in vitro*で*S. salivarius* K12は*C. albicans*の菌糸に直接付着し、菌糸のプラスチック基盤への付着を阻止した。ただし、本菌の酵母形発育は阻止しなかった。本標品を経口投与するとマウス口腔カンジダ症モデルで舌の白苔形成が抑制され、組織標本でも明らかに*C. albicans*菌糸の舌への侵入が阻止された。これらの結果から*S. salivarius* K12は口腔内でもカンジダ症を阻止しうること、そのメカニズムとしては*C. albicans*に直接付着して宿主組織内への菌糸侵入を防ぐことが示唆された。

P06. *Cryptococcus gattii*感染モデルマウスの病理学的検討

大久保 陽一郎¹⁾、大野 秀明²⁾、篠崎 稔¹⁾、宮崎 義継²⁾、若山 恵¹⁾
笹井 大督¹⁾、中山 晴雄³⁾、石渡 誉郎¹⁾、職 玉殊¹⁾、田辺 公一²⁾
金子 幸弘²⁾、山越 智²⁾、梅山 隆²⁾、渋谷 和俊¹⁾

1) 東邦大学医学部 病院病理学講座、2) 国立感染症研究所 生物活性物質部
3) 東邦大学医療センター大橋病院 脳神経外科学講座

【背景】*C. gattii*感染症の病原性並びに病態解析の一助として動物モデルに関する病理組織学的解析を行ったので、その知見を報告する。

【方法】*C. neoformans* (H99株)、VG I型 *C. gattii* (5815株)、VG II型 *C. gattii* 2株 (R265、JP01株)の合計4株を用いた気道感染モデルマウスを作成。各群で死亡個体が確認された日を考慮して屠殺し、常法に従い各種解析を行った。

結果：14日目の4群を比較したところ、H99株接種群では多核巨細胞の出現を伴う病変が形成され、菌体もここに限局していた。一方、JP01ならびにR265株接種群は細胞反応に乏しく、肺胞の不規則な拡張と広範な菌の増殖をみた。

【要約】*C. gattii*は既存の肺胞構造を破綻させながら増殖するが、生体防御反応を誘導させにくい特徴を有していると推測された。

P07. 真菌細胞壁 β -グルカン生物活性に対する 抗 β -グルカン抗体の影響

石橋 健一、三浦 典子、安達 禎之、大野 尚仁

東京薬科大学薬学部 免疫学教室

【目的】抗 β -グルカン(BG)抗体は、深在性真菌症患者では病状によって力価が変動する。本発表では、抗BG抗体の生体内での役割を明らかにするため、病原真菌由来BGの生物活性に対する抗BG抗体の影響を検討した。

【方法、結果】*Candida*細胞壁BG(CSBG)免疫DBA/2マウス脾臓細胞から、ハイブリドーマを調製し、抗BGモノクローナル抗体(1A5)を得た。*Candida*細胞壁粒子状BG(OX-CA)及び1A5-OXCA抗原抗体複合体をDBA/2マウス脾臓細胞に添加し、培養上清中のIFN- γ 濃度をELISA法で測定した。1A5-OXCA抗原抗体複合体はOX-CAより高いIFN- γ 産生を示した。

【考察】今回の検討より抗BG抗体は、病原真菌BGの宿主免疫応答に関与し、サイトカイン産生を修飾することが示唆された。

なお、本研究は『生研センターイノベーション創出事業』として行われているものである。

P08. 口腔 *Candida carrier* の疫学調査：10年間のまとめ

前田 伸子

鶴見大学歯学部 口腔微生物講座

私たちは、第45回医真菌学会において、「一般歯科医院来院者を対象とした *Candida carrier* の疫学調査」と題するポスター発表で、歯科医院来院者の口腔内における *Candida* 検出率を70%以上と報告し、本真菌が全身の健康に関与する可能性を示した。

その後、*Candida* が検出された被験者に毎日一回、市販のマウスウォッシュにアンホテリシンBを混ぜ、含嗽してもらい、約10年にわたり、*Candida* の分離状況を調べながら、口腔の *Candida* 除菌を目指した。

口腔各6部位(上下顎の歯、舌、義歯等)から綿棒や探針で試料を採取し、サブロー培地にて *Candida* の検出の有無などを確認し、同時に、全身の聞き取り調査をおこなった。

この10年の調査により、口腔の *Candida* を除菌すると口臭の消失、口内炎、歯周炎、風邪、下痢や便臭等が改善することが明らかとなった。以上の結果から、口腔の *Candida* 除菌が口腔のみならず消化器や呼吸器の感染症を改善・予防する可能性が示唆された。

P09. イヌから感染した *Microsporum canis* による体部白癬の1例 –テープ真菌検査法の3法(テープKOH法、テープ培養法、テープ同定法)を用いて–

竹之下 秀雄

白河厚生総合病院 皮膚科

22歳女性。初診時4ヶ所(右前腕部、左胸部、左腋窩部、右下腿内側部)に鱗屑を伴うやや中心治癒性の環状紅斑がみられた。テープKOH法で真菌要素を確認し、テープ培養法で全部位から白色、羊毛状のコロニーが得られ、飼いイヌの毛をサブロー寒天培地で培養し同様のコロニーが生じた。テープ同定法で全部位から6~8の房室よりなる紡錘形の大分生子を認めた。右前腕部、右下腿部、飼いイヌの毛のコロニーを用いたPCR-PFLP法の結果、全て *M.canis* のパターンを示した。本例をイヌから感染した *M.canis* による体部白癬と診断し、抗真菌薬の外用1ヶ月で治癒した。以上より、テープ真菌検査法の3法(テープKOH法、テープ培養法、テープ同定法)は簡便かつ有用な検査法であることが確認できた。

P10. 左頬部に生じたスポロトリコーシス(固定型)の1例

木村 有太子¹⁾、今 泰子¹⁾、木下 綾子¹⁾、須賀 康¹⁾、比留間 翠²⁾、比留間 政太郎²⁾

1) 順天堂大学浦安病院、2) 順天堂大学練馬病院 皮膚・アレルギー科

68歳、女性。5ヶ月前より左頬部に紅斑が出現し、前医でステロイド外用とミノマイシン内服で加療を受けたが、拡大するため当科初診。職業は農業。初診時、左頬部に4.0cm × 1.5cmほどの浸潤性紅斑がみられ、一部痂皮の付着も認められた。スポロトリコーシス、DLE、サルコイドーシスなどを鑑別に皮膚生検を行ったところ、HE染色で真皮に血管周囲性のリンパ球と好中球の浸潤が著明であり、類上皮細胞や多核巨細胞も認めた。PAS染色で赤紫色に染色された酵母様の真菌要素が多数みられた。スポロトリキン反応陽性、マイコセル寒天培地培養では周囲が灰白色、中央部はやや隆起し皺状を呈していた。スライド培養では細い菌糸から側生する分子の先端に、花弁状に付着する小分生糸を認めたため、分離菌を *Sporothrixschenckii* と同定した。以上より本症をスポロトリコーシス(固定型)と診断、治療はカイロによる局所温熱療法を施行したところ軽快した。過去10年間の本症の報告例をまとめる。

P11. 静岡県で経験された手掌黒癬

比留間 翠^{1,2)}、神谷 由紀¹⁾、種田 研一¹⁾、小川 祐美¹⁾、小川 尊資¹⁾
吉池 高志¹⁾、比留間 政太郎²⁾、佐野 文子³⁾

1) 順天堂静岡病院 皮膚科、2) 順天堂練馬病院 皮膚・アレルギー科、3) 琉球大学農学部

症例は、18歳、女子高校生。半年前より右手掌に茶褐色斑を自覚。初診時は、右手掌中央部に直径2cmの茶褐色斑がみられ、掻痒・鱗屑はない。HE染色で、角質内に多数の菌糸、胞子がみられ、茶褐色の隔壁を有する。PDA培地にて漆黒糊状の集落に気生菌糸が生じフェルト状茶褐色の外見を呈した。スライド培養では淡褐色の楕円形ないしピーナツ型の1～2細胞性の酵母様分生子形成、一部菌糸の側壁から連続性に分生子を形成。ITS-1、D1/D2領域解析にて *Hortaea werneckii* と同定。治療はケトコナゾールクリーム外用で治癒した。黒癬は亜熱帯に多くみられる黒色表在性皮膚真菌症で、土壌、木、汚水から外傷を契機に発症すると言われる。症状は、若年女性に多く、発症部位は片側の手掌が主である。鱗屑や痒みなどの自覚症状を伴わないため、あざ、しみ、汚れと間違われることが多い。手掌・足底の黒褐色斑の鑑別疾患の一つとして留意。日本では本例は37例目で、静岡県では初めて。



MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

**第33回関東医真菌懇話会学術集会
プログラム・抄録集**

発行 平成24年4月

編集 昭和大学医学部 臨床感染症学

〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

TEL：03-3784-8777（直通） FAX：03-3784-8780（直通）

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