

## 第36回関東医真菌懇話会開催にあたって

日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室  
村山 琮明

「第36回関東医真菌懇話会学術集会」を開催させていただくことになり、真に光栄なことだと思っております。

今回は、「医真菌学と菌類学の融和をめざして」をメインテーマに致しました。4年前に移った現所属研究室が故・椿啓介先生がいらした研究室であったことから、真菌(菌類)に関して新たな学問の局面を見出すことができました。日本では決して盛んであるとはいえない医真菌学の研究状況ですが、古より菌類とは結びつきの深い国です。今一度医真菌学とは違った方面から真菌学を見直すと、新たな可能性、発展性へと結びついて行くと共に、医真菌学の重要性を再認識していただけたと考えております。

特別講演1では私が長く関わってきた、病理組織での真菌の診断においてご指導いただいております東邦大学の若山恵先生に、病理学における真菌症について先生の実際のご経験に基づいたお話をいただきます。特別講演2では本邦が誇る *Cryptococcus* の特異的診断系を開発された明治薬科大学の池田玲子先生に、長年にわたり取り組んでいらした「病原真菌の表層物質と生体分子との相互作用」についてお話いただきます。

深在性真菌症、皮膚科、基礎と3つの領域でのシンポジウムを、プログラム委員の先生方のご尽力で企画できました。一般演題も医学、歯学、薬学の臨床、基礎両方の領域で14題ご応募をいただきました。ポスターセッションでご発表をいただきますので、活発なディスカッションとともに有意義な交流の機会になればと願っております。

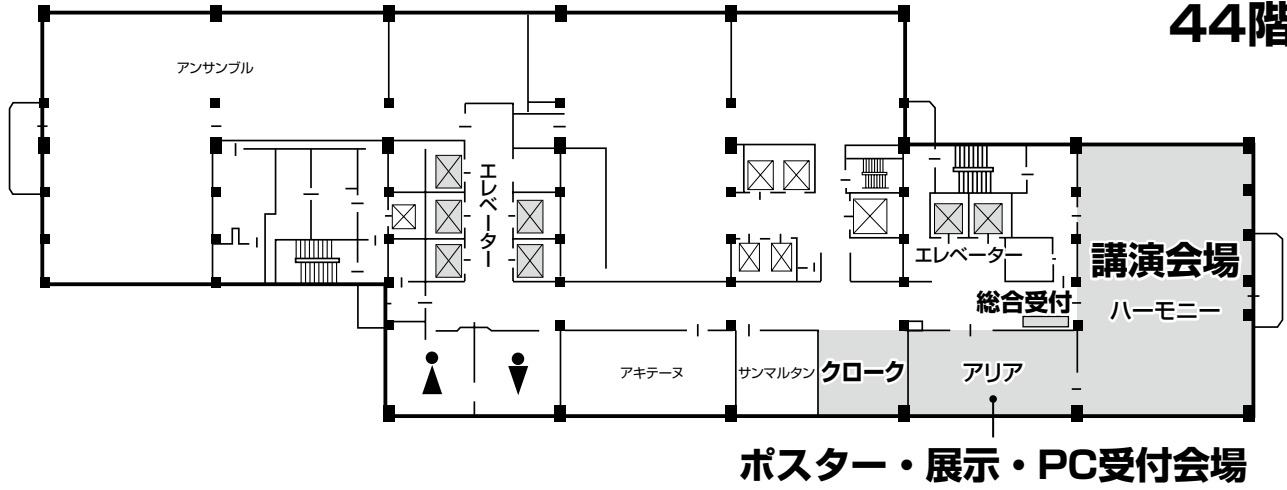
今回の会で、一つでも関心を持たれる話があり、ご自身の仕事に結びついて下されば幸いです。

最後ではございますが、プログラムの座長、講師をお引き受けいただいた先生方、ご指導・ご支援いただきました多くの先生方、そして事務局のご協力があり今回の会が開催できますことを、心より感謝申し上げます。また、ご協賛いただきました企業・団体各位に厚く御礼申し上げます。

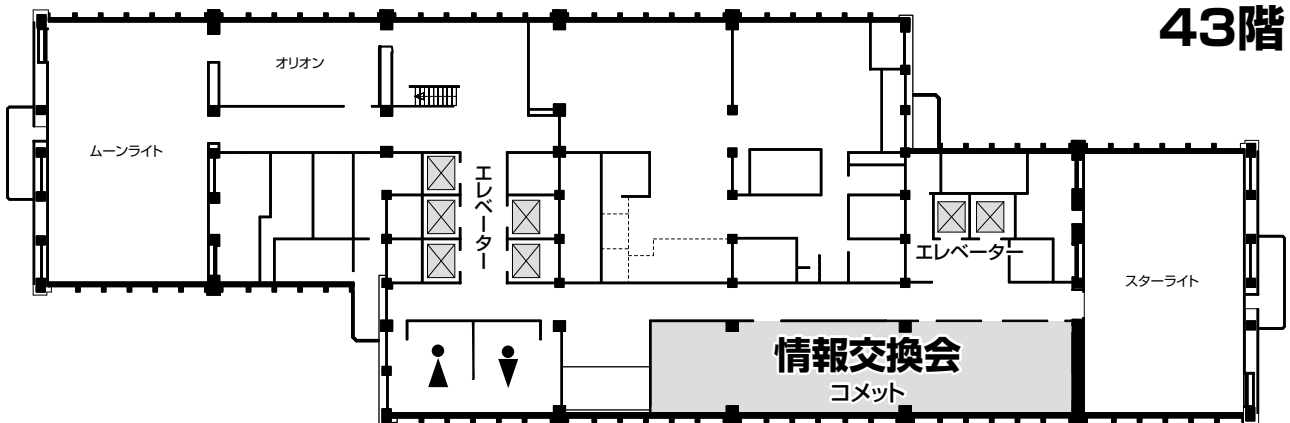
# 会場案内図

## 京王プラザホテル(新宿)本館

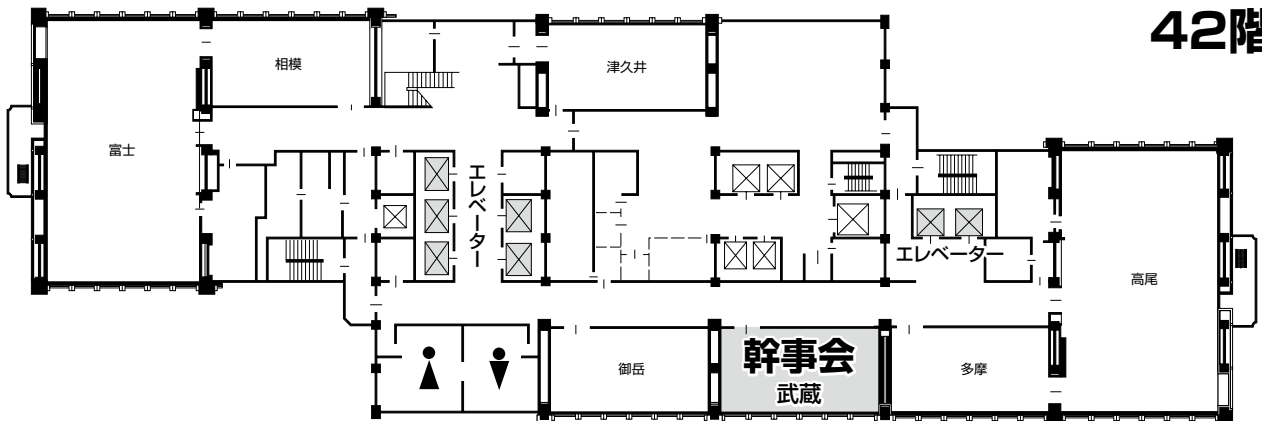
44階



43階



42階



# 参加者へのお知らせとお願い

## 参加受付

場所：京王プラザホテル(新宿) 本館 44F ロビー

日時：6月27日(土) 9:15～

## 参加登録

参加費 2,000円(学生、外国人留学生は無料 ※受付の際、学生証をご提示ください。)

\* 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。参加証の無い方の入場はお断りいたします。

## 口演発表

<演者の方へ>

### (1) 口演時間

シンポジウムおよびランチョンセミナーの口演時間、討論形式などは座長に一任しております。

### (2) 発表方法について

発表はデジタルプレゼンテーション限定とさせていただきます。

『ご自身のパソコン持ち込み』もしくは『USBフラッシュメモリーまたはCD-Rによる持ち込み』のいずれかをお願いいたします。

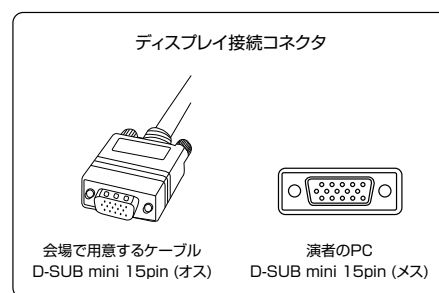
尚、データをお持ちになる場合には、ソフトウェアはMicrosoft PowerPoint 2003～2013とさせていただきます。

ご発表予定時刻の30分前までにPC受付(44F アリア)にお越しいただき、動作確認を行ってください。スケジュールが大変タイトになっております。早めのご確認にご協力をお願いいたします。

※ Macintoshでご作成の場合、ご自身のノートPCをご持参ください。USBメモリ、CD-ROMでの受付はできません。

### ※ PC持込の場合の注意点

- ・バックアップ用データ(USBメモリ、またはCD-R)をご持参ください。
- ・ACアダプターは必ずご用意ください。
- ・会場でご用意するPCケーブルコネクタの形状はD-SUB mini 15pinです。この形状にあったノートPCをお持ちいただくか、この形状に変換するコネクタをお持ちください。



(図)

(3) スクリーンセーバーならびに省電力設定は、事前に解除してください。

(4) 音声出力には対応できません。

(5) 学会終了後、事務局で受け付けた発表データは全て消去いたします。

<座長へのお願い>

開始予定時刻の15分前までには会場内容席前方の「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。

## ポスター発表

<演者の方へ>

### (1) 講演時間

発表時間：発表3分・討論2分です。

発表と討論は、座長の指示のもとご自身のポスターの前で行ってください。

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

### (2) ポスター貼付・撤去

ポスター受付は設置いたしません。

ポスター貼付用ピンは各ポスターパネルに設置しております。

ポスター貼付・撤去については、所定の時間内に行っていただきますようお願いいたします。

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

<<日程>>

貼付 6月27日(土) 9:15～15:30

発表 6月27日(土) 15:30～16:30

撤去 6月27日(土) 16:30～17:30

### (3) ポスター作成要領

演題番号は運営事務局にて用意いたします。

右図(別添)のパネル規格に従って、ポスターをご用意ください。

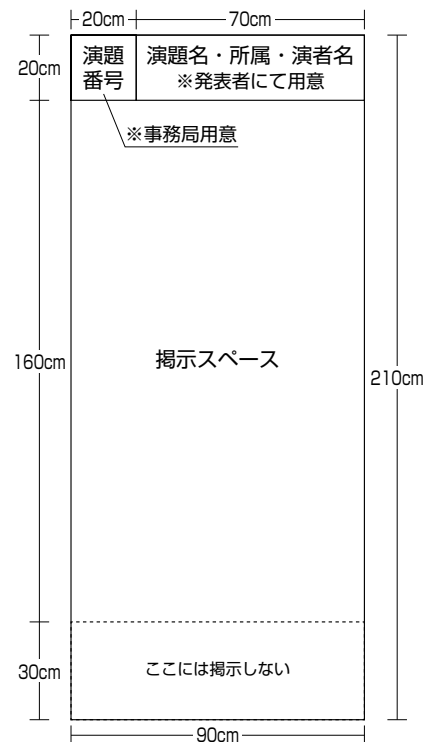
COI自己申告の基準に基づき利益相反に関するポスターを発表最後の1枚に入れてください。

<座長へのお願い>

セッション開始15分前までに、本館 44F ロビー 総合受付にお越しく下さい。審査用紙などをお渡しいたします。

セッション5分前には、発表順が1番目のポスター前に待機してください。

各演者の発表時間は、発表3分、討論2分です。



## クローク

44F 講演会場と同じフロアにございます。 ※貴重品はお預かりできませんのでご了承ください。

## その他の注意事項

会場内での呼び出しはいたしません。

会場施設内は全て禁煙です。

## 関連会議のお知らせ

幹事会 6月27日(土) 13:00～13:30

会場：京王プラザホテル(新宿) 本館 42F「武蔵」

情報交換会 6月27日(土) 18:30～

会場：京王プラザホテル(新宿) 本館 43F「コメント」 ※参加費 1,000円

※ミュージカルやレビューの舞台、シャンソン歌手としても活動している日下部 美雪さんのステージを予定しております。

# 日程表

□ 演会場 44 F ハーモニー		ポスター・展示・PC受付会場 44 F アリア	
9:45		9:15	
9:50	<b>開会の辞</b>		
	<b>シンポジウム1</b> 「皮膚真菌症 Update 2015」 座長：五十棲 健／金子 健彦 演者：石崎 純子／巽 良之 野口 博光／金子 健彦 総括：五十棲 健* 共催：科研製薬株式会社 発表15分・討論3分（*発表5分・討論3分）		
11:10	<b>特別講演1</b> 「真菌症－病理が積み重ねてきたもの－」 座長：村山 琮明 演者：若山 恵		
11:50			
12:00	<b>ランチョンセミナー</b> 「深在性真菌症診療における最近の話題」 座長：二木 芳人 演者：吉田耕一郎 共催：MSD株式会社		
13:00			
13:30	<b>特別講演2</b> 「病原真菌の表層物質と生体分子との相互作用」 座長：澁谷 和俊 演者：池田 玲子		
14:10	<b>シンポジウム2</b> 「環境真菌と抗真菌薬」 座長：杉田 隆／矢口 貴志 演者：保坂健太郎／廣瀬 大 渡辺 哲／安藤 純* 共催：大日本住友製薬株式会社 発表20分・討論3分（*発表6分・討論3分）		
15:30		15:30	<b>ポスターディスカッション</b> P01～P04 座長：梶原 将 P05～P08 座長：山田 剛 P09～P12 座長：清水 公徳 発表3分・討論2分
16:30	<b>シンポジウム3</b> 「肺アスペルギルス症」 座長：宮崎 義継／鈴木 純子 演者：鈴木 純子／張 音実* 松瀬 厚人／蛇澤 晶 共催：ファイザー株式会社 発表20分・討論3分（*発表6分・討論3分）	16:30	<b>ポスター撤去</b>
17:50	<b>幹事会報告・優秀演題賞表彰・閉会の辞</b>	17:30	
18:10			
18:30			
18:30～ 情報交換会（43F コメット）			8:00～17:30 展示 PC受付

# 第36回関東医真菌懇話会 プログラム

9:45-9:50 **開会の辞** 村山 琮明（日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室）

9:50-11:10 **シンポジウム1「皮膚真菌症 Update 2015」** 共催：科研製薬株式会社  
座長：五十棲 健（東京警察病院 皮膚科）  
金子 健彦（和洋女子大学大学院 総合生活研究科）

S1-1 「爪白癬」

石崎 純子（東京女子医科大学東医療センター 皮膚科）

S1-2 「新規外用爪白癬治療剤エフィナコナゾール（クレナフィン®）の薬理作用と特性について」

巽 良之（科研製薬株式会社 新薬創生センター 薬理部）

S1-3 「皮膚クリプトコックス症」

野口 博光（のぐち皮ふ科）

S1-4 「皮膚真菌症 -病理と臨床の接点-」

金子 健彦（和洋女子大学大学院 総合生活研究科）

統括 「皮膚科領域の総括と補足」

五十棲 健（東京警察病院 皮膚科）

11:10-11:50 **特別講演 1**  
座長：村山 琮明（日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室）

「真菌症 -病理が積み重ねてきたもの-」

若山 恵（東邦大学医学部 病院病理学講座）

11:50-12:00 **休憩**

12:00-13:00 **ランチョンセミナー** 共催：MSD 株式会社  
座長：二木 芳人（昭和大学医学部 内科学講座臨床感染症学部門）

「深在性真菌症診療における最近の話題」

吉田耕一郎（近畿大学医学部附属病院 安全管理部感染対策室）

13:00-13:30 **休憩（幹事会 42F「武蔵」）**

13:30-14:10

**特別講演 2**

座長：澁谷 和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）

「病原真菌の表層物質と生体分子との相互作用」

池田 玲子（明治薬科大学 感染制御学教室）

14:10-15:30

**シンポジウム 2 「環境真菌と抗真菌薬」**

共催：大日本住友製薬株式会社

座長：杉田 隆（明治薬科大学 微生物学教室）

矢口 貴志（千葉大学真菌医学研究センター）

S2-1 「基礎菌学発展の重要性：きのこ放射能問題と食用きのこを例に」

保坂健太郎（国立科学博物館 植物研究部 菌類・藻類研究グループ）

S2-2 「菌類生態学からみたアスペルギルス症起因菌の生態と進化」

廣瀬 大（日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室）

S2-3 「アムホテリシン製剤の薬物動態と臨床効果」

渡辺 哲（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

S2-4 「皮下結節病変を伴った侵襲性アスペルギルス症の1例」

安藤 純（順天堂大学医学部 血液内科）

15:30-15:50

**ポスターディスカッション（一般演題 1）**

**44F 「アリア」**

座長：梶原 将（東京工業大学大学院 生命理工学研究科）

P-01 「*Trichosporon* 属の pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) 法による核型」

鈴木詠律子（日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室）

P-02 「*Trichosporon asahii* のコロニー形態変化と接着能」

市川 智恵（明治薬科大学 感染制御学教室）

P-03 「病原糸状菌 *Aspergillus fumigatus* の AUK4 破壊株の菌糸成長・バイオフィルム形成に及ぼす影響」

犬飼 達也（国立感染症研究所 真菌部／東京大学大学院医学系研究科）

P-04 「フザリウム症の病型と原因菌種の関連性について」

大口 弥里（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

15:50-16:10

**ポスターディスカッション（一般演題 2）**

**44F 「アリア」**

座長：山田 剛（帝京大学医真菌研究センター）

P-05 「免疫抑制薬使用中の患者に生じた巨大白癬性肉芽腫の1例」

豊城 舞子（順天堂大学医学部 皮膚科学講座）

P-06 「口腔内 *C. albicans* 過剰増殖の抑制を目的とした Oligonol および中鎖脂肪酸 Capric acid 含有アロマキャンディの開発」

鈴木 基文（帝京大学医真菌研究センター）

P-07 「抗真菌薬添加含嗽薬による口腔内真菌を減少させる試みが消化管に与えた影響について」

木村 陽介（医療法人社団壮葉会八重洲歯科クリニック）

P-08 「DPCデータを用いた深在性真菌症ターゲット・サーベイランスの実際」

中山 晴雄（東邦大学医療センター大橋病院 院内感染対策室）

16:10-16:30

**ポスターディスカッション（一般演題 3）**

**44F「アリア」**

座長：清水 公德（東京理科大学基礎工学部 生物工学科）

P-09 「カイコ真菌感染モデルを利用した抗真菌薬の治療効果の評価と探索」

浜本 洋（東京大学大学院薬学系研究科 微生物薬品化学教室）

P-10 「*Cryptococcus neoformans*の感染機構の解明のためのカイコ感染モデルの確立」

松本 靖彦（東京大学大学院薬学系研究科 微生物薬品化学教室）

P-11 「クリプトコックス剖検例の病理組織学的解析」

石渡 誉郎（東邦大学医学部 病院病理学講座）

P-12 「多元交点仰角解析アプリケーションを用いたムーコル症の画像解析」

栃木 直文（東邦大学医学部 病院病理学講座）

16:30-17:50

**シンポジウム 3 「肺アスペルギルス症」**

共催：ファイザー株式会社

座長：宮崎 義継（国立感染症研究所 真菌部）

鈴木 純子（国立病院機構東京病院 呼吸器センター）

S3-1 「慢性肺アスペルギルス症治療における諸問題」

鈴木 純子（国立病院機構東京病院 呼吸器センター）

S3-2 「トランスクリプトーム解析 (RNA-Seq) を用いた *Trichosporon asahii* のバイオフィルム形成特異遺伝子の探索」

張 音実（明治薬科大学 微生物学教室）

S3-3 「アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の診断と治療の問題点」

松瀬 厚人（東邦大学医療センター大橋病院 呼吸器内科）

S3-4 「病理から見た allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis」

蛇澤 晶（国立病院機構東京病院 臨床研究部）

17:50-18:10

**幹事会報告・優秀演題賞表彰式・閉会の辞**

18:30-

**情報交換会 43F「コメント」**



# 特別講演 1

## 座長

村山 琮明（日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室）

## 演者

「真菌症 - 病理が積み重ねてきたもの -」

若山 恵（東邦大学医学部 病院病理学講座）

# 真菌症 —病理が積み重ねてきたもの—

若山 恵

東邦大学医学部 病院病理学講座

真菌症の病理診断のポイントは、真菌の形態と宿主の組織反応を注意深く観察することであり、これは従来から行われてきたものと変わりがない。感染症の病理診断にすべてに共通する姿勢である。基礎疾患、治療歴、渡航歴、画像所見、血清学的検査なども有用な情報として活用する。しかし、組織像と臨床所見が一致しない場合には像を中心に再考を重ねる。

この観察の積み重ねが現在に至る研究者達によって整理され、現在では各々の真菌の組織内での形態学的特徴として知られるようになった。しかし、近年では、アスペルギルスやムーコル以外の糸状菌感染症や輸入真菌症の増加もあり、より広い知識が求められるようになった。また、基礎疾患やその治療、抗真菌剤による治療の多様化は、個々の真菌の組織内での形態や組織反応の多様化につながっている。

これらの問題点を解決しようとする試みの一つとして、病理診断に使用するパラフィン包埋切片を用いたpolymerase chain reaction (PCR)法及び*in situ* hybridization (ISH)法等の分子生物学的手法を用いた補助診断法がある。これらを用いる際の弱点としては、ホルマリン固定時間が長いほど、遺伝子の断片化が進み、検出困難になることが挙げられる。すなわち、陰性であってもその真菌である可能性を否定する情報とはいえない場合があることを忘れてはならない。さらにPCR法では環境真菌による汚染の可能性や宿主遺伝子の一部を認識している可能性があることも考慮する必要がある。

これらの情報の弱点を熟知したうえで情報を集約して診断にあたることが肝要であり、真菌症の確定診断の一手段である病理診断の役割と考える。

## 演者略歴

若山 恵（わかやま めぐみ）

東邦大学医学部 病院病理学講座  
東邦大学医療センター大森病院 病理診断科  
講師

1986年 東邦大学医学部卒業 東邦大学医学研究科博士課程（形態系病理学）入学  
1990年 東邦大学大学院単位取得、医学博士取得  
東邦大学医学部助手（大橋病院病院病理学講座）  
1994年 同上 講師  
2004年 国家公務員共済組合連合会 東京共済病院 臨床検査科部長代行兼病理科医長  
2006年 同上 臨床検査科部長兼病理科部長  
2009年 東邦大学医学部講師（現職）

日本医真菌学会 認定専門医、代議員、専門医委員会委員、利益相反委員会委員  
日本病理学会 病理専門医、学術評議員  
臨床細胞学会 細胞診専門医  
臨床検査医学会 臨床検査管理医

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

# 特別講演 2

## 座長

澁谷 和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）

## 演者

「病原真菌の表層物質と生体分子との相互作用」  
池田 玲子（明治薬科大学 感染制御学教室）

# 病原真菌の表層物質と生体分子との相互作用

池田 玲子

明治薬科大学 感染制御学教室

常在微生物研究は培養技術の進歩とともに発展し、微生物間の共生、寄生、排除などの相互作用とその機序が解明されてきた。近年のメタゲノム解析により微生物叢の実態が明らかにされ、ヒトの健康や疾患への関与も見いだされている。著者らは、*Cryptococcus neoformans* と他菌種との相互作用に着目し、*Staphylococcus aureus* が *C. neoformans* に接着し、*C. neoformans* に死滅を誘導する現象を見出した。細胞表層接着分子の解明および *C. neoformans* の死滅経路について解析を行う過程で、生体分子との相互作用が認められた微生物表層分子が複数同定されたため、これまでに得られた知見を紹介したい。

**接着因子と死滅機構：**接着因子として、*C. neoformans* では莢膜主成分グルクロノキシロマンナン(GXM)中の3残基以上の $\alpha$ -1,3結合マンノオリゴ糖が考えられた。一方、*S. aureus* では解糖系酵素のひとつトリオースリン酸イソメラーゼ(TPI)が同定された。混合培養系の *C. neoformans* では、塊状のアクチン、活性酸素種の蓄積およびDNA断片化が観察され、GXMとTPIによる *S. aureus* の接着により、Rho/ROCK経路が関与し、ミトコンドリアを介するアポトーシス様の死滅経路が示唆された。

**黄色ブドウ球菌のTPIとプラスミノーゲンとの相互作用：**接着因子として同定された *S. aureus* のTPIと生体分子との相互作用を検討した結果、プラスミノーゲンとの結合が見いだされた。複数の微生物で解糖系酵素がプラスミノーゲン活性化に影響を及ぼすことが報告されている。TPIも真核生物との相互作用において多様な機能を有すると考えられる。

**病原真菌表層物質とプラスミノーゲンとの相互作用：***C. neoformans* 細胞がプラスミノーゲンと結合し、その活性化を促進する現象が観察された。タンパク質分子についての網羅的解析は報告されているが、著者らはGXMとは異なる中性多糖類画分にその活性を見いだした。一方、*Trichosporon asahii* の病原性を解析する目的で生体分子との相互作用を検討した。その結果、ヒトプラスミノーゲンと結合しその活性化を促進する菌体表層物質の存在が示され、ヘパリナーゼおよびチオレドキシシン依存性パーオキシドレダクターゼが同定された。したがって、多機能の分子が、宿主と微生物間、タンパク質間、タンパク質と糖質間の相互作用に寄与し、感染症発症機序に関与することが考えられる。

## 演者略歴

池田 玲子 (いけだ れいこ)

明治薬科大学製薬学科卒業

明治薬科大学大学院修士課程修了

薬学博士学位取得(明治薬科大学)

論文題目「*Cryptococcus neoformans*の血清学的研究」

Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth Universityに留学(1990年～1991年)

明治薬科大学感染制御学教室教授

### 主な研究課題

*Cryptococcus neoformans*の血清学的分類と莢膜多糖類抗原の解析

クリプトコッス症の血清学的診断法

*Cryptococcus neoformans*のメラニン産生とその役割

病原真菌と他菌種との相互作用および微生物表層物質の生体分子との相互作用

### 主な所属学会

日本医真菌学会、日本薬学会、日本細菌学会、日本菌学会、日本感染症学会、日本免疫学会

International Society for Human and Animal Mycology

American Society for Microbiology

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.



# シンポジウム 1

## 「皮膚真菌症 Update 2015」

### 座長

五十棲 健（東京警察病院 皮膚科）  
金子 健彦（和洋女子大学大学院 総合生活研究科）

### 演者

#### S1-1 「爪白癬」

石崎 純子（東京女子医科大学東医療センター 皮膚科）

#### S1-2 「新規外用爪白癬治療剤エフィナコナゾール(クレナフィン<sup>®</sup>)の薬理作用と特性について」

巽 良之（科研製薬株式会社 新薬創生センター 薬理部）

#### S1-3 「皮膚クリプトコックス症」

野口 博光（のぐち皮膚科）

#### S1-4 「皮膚真菌症 -病理と臨床の接点-」

金子 健彦（和洋女子大学大学院 総合生活研究科）

#### 総括 「皮膚科領域の総括と補足」

五十棲 健（東京警察病院 皮膚科）

共催

科研製薬株式会社

# S1-1. 爪白癬

石崎 純子

東京女子医科大学東医療センター 皮膚科

## 【疫学的事項】

本邦における爪白癬の罹患率は、Japan Foot Weekの調査によれば人口の約10%と推定されている。高齢者に多く今後ますますの高齢化に伴いさらなる増加が予想される。また生活様式の変化や、重症疾患の治療の進歩により、若年者を含め幅広い年齢層に拡大しつつある。

受診率の面でも、爪白癬に関する啓発活動や、国民の健康意識が増したこと、あるいは施設における皮膚管理の徹底により治療の需要が増している。医療側も治療の進歩、選択肢の拡大により、爪白癬をより積極的に治療する機会が増した。

## 【治療の変遷】

内服療法としてグリセオフルビンしかなかった時代を経て、1990年代にイトラコナゾール、テルビナフィンが相次いで発売された。この2剤はいずれも用法において投与期間が明示された点が画期的であった。その薬物動態から、投与終了数か月後まで薬剤が爪にとどまり薬効が持続する。一方で難治な症例もあり、dermatophytomaのように血中からの薬剤の移行が不十分な例では爪甲の一部を開窓するなどの工夫が必要である。このような場合には内服よりもむしろ、削り+外用薬が有用となる。

これまで、外用薬は単剤の単純塗布では表在性白色真菌症(SWO)を除き有用ではなかったが、昨年、爪専用の外用薬が発売され、さらに治療の選択肢が拡大した。

## 【正しい診断・鑑別疾患と併存病変】

未治療で長年放置された爪白癬では爪甲肥厚が著明である。また、爪白癬の内服治療歴があるが一向に改善しない、という爪甲厚硬症・爪甲鉤弯症に遭遇する。その時点で白癬菌が証明されれば白癬の治療を行う意義はあるが、それのみで元の爪に戻すことは難しい。爪甲肥厚の強い例では、足趾の末節骨の上転を伴うことが多い。罹患爪だけを見るのではなくその周囲の足趾や趾骨の状態を把握して治療法を考える必要がある。

## 【結語】

最も重要なことは鏡検・培養による正しい診断であり、その病型や併存病変をふまえて適切な治療を行うことが皮膚科専門医の役割である。

## 演者略歴

石崎 純子 (いしざき すみこ)

1984年 東京女子医科大学卒業

同年4月 東京女子医科大学附属第二病院(現：東医療センター)皮膚科入局 研修医

1986年 同 助手

2002年 同 准講師

2013年 同 講師

## S1-2. 新規外用爪白癬治療剤エフィナコナゾール (クレナフィン<sup>®</sup>)の薬理作用と特性について

巽 良之

科研製薬株式会社 新薬創生センター 薬理部

爪白癬は、日本人の10人に1人が罹患していると言われる頻度の高い難治性疾患である。1990年代後半の経口抗真菌剤(イトラコナゾール及びテルビナフィン塩酸塩)の開発により、爪白癬の治療は著しく進歩した。一方で、経口剤には薬物相互作用や肝障害等の副作用があり、特に、高齢者や合併症・基礎疾患を有する患者では服用を制限される課題があった。そのため、全身への影響の懸念の少ない外用抗真菌剤が必要とされてきたが、国内では開発に成功していなかった。この理由の一つとして、白癬菌は爪甲表面ではなく爪床に多く存在しているため、抗真菌剤を爪甲表面に塗布しても薬剤が厚い爪甲を透過できず、爪床に有効濃度で到達できない点があった。

我々は、外用抗真菌剤の長年の研究経験から、「爪の主成分であるケラチンへの薬剤の高い親和性が原因で、薬物の爪中での抗真菌活性と爪透過性が低下し、治療効果を発揮できない」との仮説を立てた。本仮説に基づき、これまでの抗真菌剤とは物性プロファイルを異にするケラチン低親和性を特長とするトリアゾール系抗真菌剤エフィナコナゾールを創製し、国内初の外用爪白癬治療剤としての開発に成功した(2014年7月承認)。

本薬は、爪真菌症の主要原因菌(*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*)を含む各種病原真菌に対して経口抗真菌剤や海外で使用されている外用抗真菌剤よりも低い最小発育阻止濃度(MIC)と幅広い抗真菌スペクトラムを有する。これに加えて、ケラチン低親和性により、ヒト爪を良好に透過し、爪中で高い抗真菌活性を保持する特長を有する。第I相臨床試験では高いヒト爪中濃度と貯留性が確認されている。また、第III相臨床試験の結果から、クレナフィン<sup>®</sup>爪外用液10%の臨床効果はイトラコナゾール経口剤の効果に匹敵すると推察され、爪白癬治療の新たな選択肢になることが期待されている。

今回、エフィナコナゾール発見の経緯、薬理作用(*in vitro*及び*in vivo*抗真菌活性)及び爪中薬物動態(ケラチン親和性、爪透過性、爪中濃度及び爪貯留性)について報告する。

## 演者略歴

巽 良之 (たつみ よしゆき)

### 学歴

平成 2年3月 近畿大学薬学部薬学科卒業  
平成 4年3月 近畿大学大学院薬学研究科修士課程修了  
平成 15年9月 博士(薬学)学位授与(近畿大学)

### 職歴

平成 4年4月 科研製薬(株)総合研究所薬理研究部研究員  
平成 4年7月 エピゾーム研究所研究員(科研製薬(株)より留学)  
平成 6年3月 科研製薬(株)総合研究所薬理研究部研究員復職  
平成 17年4月 科研製薬(株)総合研究所薬理研究部チームリーダー  
平成 21年4月 科研製薬(株)総合研究所薬理研究部グループマネージャー  
平成 27年1月 科研製薬(株)新薬創生センター薬理部グループマネージャー(組織変更)  
現在に至る

### 所属学会

日本医真菌学会  
日本化学療法学会  
日本細菌学会  
米国微生物学会(ASM)  
ほか

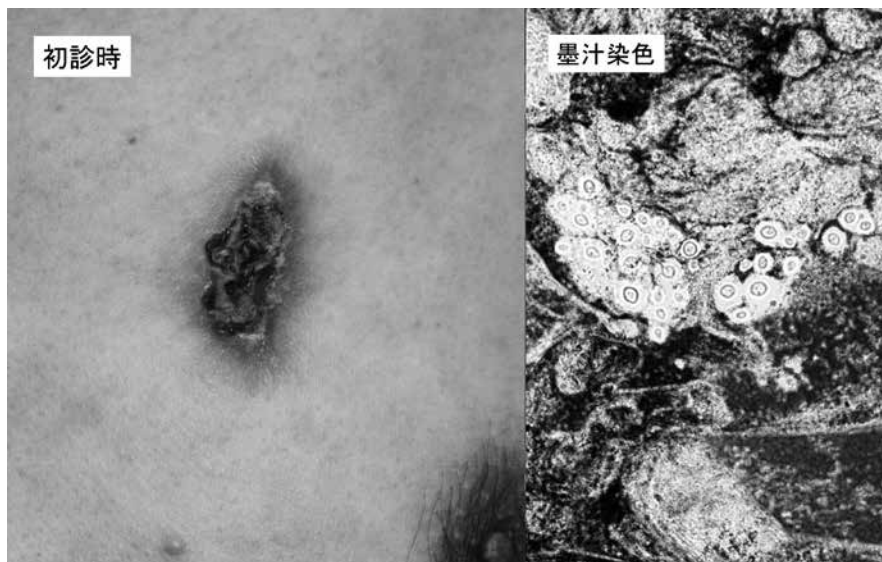
## S1-3. 皮膚クリプトコックス症

野口 博光

のぐち皮膚科

皮膚クリプトコックス症は主に経気道感染によって肺に原発巣を形成し、血行性に散布され皮膚に病変を生じる続発性皮膚クリプトコックス症と経皮的に菌が接種され病変を生じる原発性皮膚クリプトコックス症がある。肺や中枢神経のクリプトコックス症に続発して生じる続発性皮膚クリプトコックス症の頻度はクリプトコックス症の約10%である。一方、原発性皮膚クリプトコックス症は稀でわが国では1968年の福代らの報告以来19例のみである。これらに対し内臓病変もみられず、外傷の既往もなく、病変が皮膚のみに限局するものは限局性皮膚クリプトコックス症として区別されており、1959年の土肥らの報告以来43例がある。われわれは基礎疾患がない限局性皮膚クリプトコックス症を経験した。自験例の症例報告と本邦例の集計を行ったので報告する。

症例は68歳男、左官業。鳩の飼育も外傷歴もない。3年半前に3 mm大の小丘疹が自壊して潰瘍が生じたという。右前胸部に28x14 mmの痂皮を付着した潰瘍があり、所属リンパ節の腫脹はない。墨汁染色で厚い透明な莢膜を有する酵母様真菌、サブロー寒天培地にクリーム色粘稠な酵母様集落を認め、分離菌の遺伝子検査で*Cryptococcus neoformans*、血清型Aと同定された。血清クリプトコックス抗原は陰性、胸部X線像に異常なく、基礎疾患はなかった。2年半前に同症としてITCZ 150 mg/日10週間の投与も症状は不変、自己判断で治療を中断していた。今回FLCZ 400 mg/日12週間内服を行い癒痕化し4か月後に再発はない。



## 演者略歴

野口 博光 (のぐち ひろみつ)

### 現勤務先

のぐち皮膚科(熊本県)

### 学歴

平成 2年 防衛医大 卒業

平成 14年 熊本大学大学院 修了

平成 23年～ 熊本大学免疫・アレルギー・血管病態学 客員講師

### 職歴

平成 2年～ 防衛医大病院 研修医

平成 4年～ 第8師団後方支援連隊衛生隊

平成 6年～ 防衛医大皮膚科

平成 8年～ 自衛隊熊本病院

平成 14年～ 陸上自衛隊戦傷病救急医学教室

平成 16年～ のぐち皮膚科 院長

### 所属学会および資格

日本皮膚科学会認定専門医

日本医真菌学会代議員・専門医

日本臨床皮膚科医会九州ブロック財務副委員長

## S1-4. 皮膚真菌症 –病理と臨床の接点–

金子 健彦

和洋女子大学大学院 総合生活研究科

皮膚真菌症は、浅在性と深在性に分類されるが、特に浅在性の場合には、しばしば特徴的な臨床像を呈するため、皮膚生検による病理所見の検討まで至る例は極めてまれである。一方、深在性の場合はその診断確定のためには、病理所見の検討が必須となる。

深在性皮膚真菌症では、白血病や悪性リンパ腫、膠原病等の基礎疾患や、ステロイド剤、免疫抑制剤の投与のために免疫力が低下し、通常では播種しないものが皮膚まで波及したものと、原発性として発症したものがあるが、これも病理組織学的検討なくしては、その病態を把握することが難しい。

本講演では、浅在性真菌症として、足白癬、爪白癬の病理所見を提示し、組織像と臨床像の接点を検討したい。さらに、深在性真菌症では、白癬性肉芽腫(図)、皮膚ムーコル症、黒色真菌症、トリコスポロン症の自験例、分類学上は細菌に属するが真菌と類似しているノカルジア症の病理像、臨床像を提示してその特徴を明らかにする。

臨床医にとっては、病理像の把握により、臨床的視点が広がること、病理医にとっては病理組織で見いだされる様々な所見がどのように臨床像の形成に関与するかの接点を御提案することが本講演の目的である。

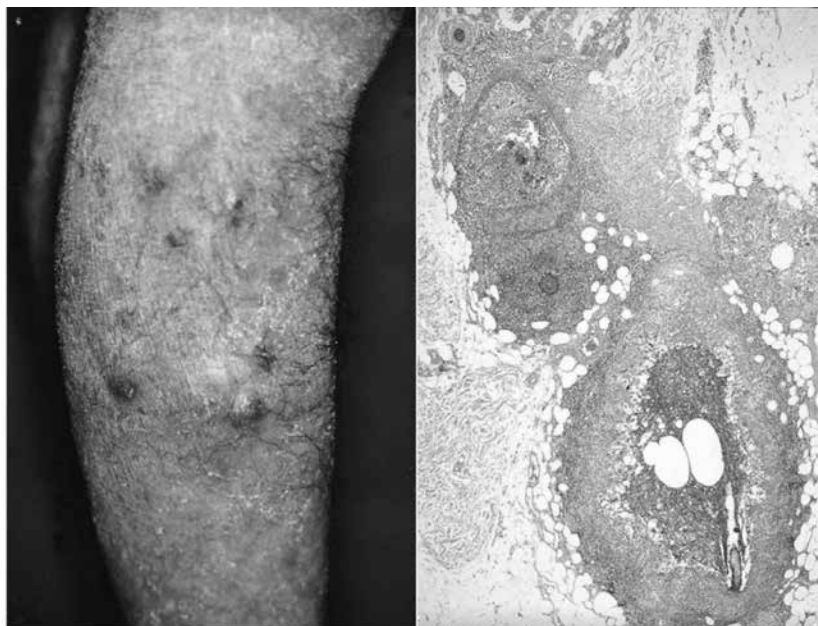


図 白癬性肉芽腫の臨床像(左)と病理像(右)



## 演者略歴

金子 健彦（かねこ たけひこ）

勤務先 和洋女子大学 大学院 総合生活研究科 職名：教授  
学 歴 大 学：信州大学医学部（昭和60年卒）  
大学院：信州大学大学院 病理学専攻（平成元年修了）  
略 歴 平成 元年 東京大学医学部附属病院皮膚科勤務  
平成 2年 東京通信病院皮膚科勤務  
平成 5年 NTT東日本関東病院皮膚科勤務  
平成 8年 ニューヨーク大学メディカルセンター皮膚科留学  
平成10年 東京大学医学部附属病院皮膚科勤務  
平成12年 同愛記念病院皮膚科勤務  
平成13年 同 医長  
平成14年 同 部長  
平成21年 東邦大学医学部附属病院病院病理学講座 客員講師併任  
平成24年 3月 同愛記念病院皮膚科 退職  
平成24年 4月 和洋女子大学生生活科学系人間栄養学研究室 教授  
平成25年 4月 和洋女子大学大学院 総合生活研究科 教授 併任  
平成26年 4月 和洋女子大学大学院 総合生活研究科長 併任  
現在に至る  
資 格 昭和60年 医師免許，  
昭和63年 死体解剖資格，  
平成 元年 医学博士，  
平成 7年 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医  
平成12年 日本医真菌学会専門医  
平成13年 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設指導医（平成24年まで）  
平成19年 日本がん治療認定医機構認定暫定教育医  
平成21年 インфекションコントロールドクター  
専門分野 医真菌学を中心とした感染症学，皮膚科学，臨床病理学，臨床栄養学  
所属学会等 日本医真菌学会（代議員），日本皮膚科学会，日本研究皮膚科学会，  
日本病理学会，日本臨床栄養協会（評議員），日本栄養改善学会 等

平成27年3月6日現在

# 総括「皮膚科領域の総括と補足」

## 演者略歴

五十棲 健 (いおずみ けん)

- 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 関東通信病院皮膚科  
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  
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

# シンポジウム 2

## 「環境真菌と抗真菌薬」

### 座長

杉田 隆（明治薬科大学 微生物学教室）

矢口 貴志（千葉大学真菌医学研究センター）

### 演者

#### S2-1 「基礎菌学発展の重要性：きのこ放射能問題と食用きのこを例に」

保坂健太郎（国立科学博物館 植物研究部 菌類・藻類研究グループ）

#### S2-2 「菌類生態学からみたアスペルギルス症起因菌の生態と進化」

廣瀬 大（日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室）

#### S2-3 「アムホテリシン製剤の薬物動態と臨床効果」

渡辺 哲（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

#### S2-4 「皮下結節病変を伴った侵襲性アスペルギルス症の 1 例」

安藤 純（順天堂大学医学部 血液内科）

共催

大日本住友製薬株式会社

## S2-1. 基礎菌学発展の重要性： きのこ放射能問題と食用きのこを例に

保坂 健太郎

国立科学博物館 植物研究部 菌類・藻類研究グループ

菌類、特にキノコ類と地衣類は、他の生物に比べて桁違いに高濃度の放射性物質を蓄積することが知られている。このような特性から、キノコ類と地衣類をバイオレメディエーションのために利用する可能性も示唆されているが、基礎調査が不足しており、実用には至っていないのが現状である。特に、菌類は記載種数が約10万であるのに対し、真の多様性は150万種を超えると推定されており、未記載種のほうがはるかに多い分類群であり、種レベルの分類は非常に困難である。また、形態的な特徴で区別できない、いわゆる隠ぺい種が多数存在することも予想される。そのため、種ごとの放射性物質蓄積特性を調べるうえで、証拠標本の確保とDNAレベルの種同定が必須となる。

2011年3月に起こった東京電力福島第一原子力発電所の事故により、東日本を中心とする広範囲に放射性セシウムが拡散したが、これにより日本各地の様々な生物から放射性セシウムが検出される事態となった。しかし、放射性セシウムが生態系に取り込まれるのは今回が初めてではない。代表的な事例としては1986年に起こったチェルノブイリ原子力発電所事故があげられるが、その他にも1950-60年代を中心に行われた大気圏内核実験により飛散した放射性物質は日本においても検出されている。

このような状況であるので、日本国内においても、特に放射性物質を蓄積しやすいと考えられているキノコ類からは、福島の事故前から高濃度のセシウムを蓄積したものが存在していた可能性がある。ただし、当時日本国内で野生キノコ類の放射性濃度を測定した事例は乏しい。よって、過去の生態系において放射能濃度を検証することは困難である。ただし、博物館に収蔵されている標本を活用することで、過去の放射能濃度を時系列で検証することが可能である。本講演では、国立科学博物館の菌類標本庫に収蔵されているキノコ類標本のうち、同一地域で福島原発事故前後に複数回採集されている種を選択し、過去から現在に至る放射性セシウム濃度の遷移について検証した結果を報告する。

## 演者略歴

保坂 健太郎 (ほさか けんたろう)

1999年 琉球大学理学部生物学科卒業

2005年 オレゴン州立大学 (Oregon State University, Corvallis, OR, USA), Ph.D  
(Botany & Plant Pathology)

2005-2008年 フィールド博物館 (The Field Museum, Chicago, IL, USA), Department of  
Botany, Postdoctoral Fellow

2008年 国立科学博物館植物研究部菌類・藻類研究グループ研究員(現在に至る)

研究内容：菌類(特にきのこ類)の分類・進化・多様性・生物地理などに関する研究。分類・系統ではスッポンタケ亜綱に属する4目(スッポンタケ目、ラッパタケ目、ヒメツチグリ目、ヒステランギウム目)およびハラタケ目ヒドナンギウム科を中心としつつ、全ての分類群をくまなく、世界的にサンプリングを行っている。生物地理では上記スッポンタケ亜綱に属する4目の生態的特定(菌根性vs腐生性など)による分布パターンの違いを調べている。最近は標本の実体に基づく研究を重視しつつ、土壌DNAからのメタゲノム解析と子実体データによる多様性解析の比較を進めているところである。世界各地からきのこ標本を収集しながら、標本実体に基づく研究を模索する過程で、きのこ標本に含まれる放射性物質濃度について着目し、原子力発電所事故前後の標本から放射能濃度を測定し始めている。

## S2-2. 菌類生態学からみたアスペルギルス症 起因菌の生態と進化

廣瀬 大

日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室

*Aspergillus fumigatus*はアスペルギルス症起因菌として最重要種であることは言うまでもないだろう。本種は菌類生態学の観点からみても魅力的な研究材料である。最も魅力的な点として、様々なバイオームに生息し汎世界的に分布しているということが挙げられる。真核微生物においては分散体が風によって長距離分散するのが可能であるため、地球規模での分布範囲が可能である、つまり汎世界的に分布する真核微生物の種では遺伝的分化がないと長い間考えられてきた(“everything is everywhere” 仮説; Finlay 2002)。分子生物学的手法の普及と共にこの仮説に対する検証が菌類においても盛んに行われてきた。多くの種で地球規模での遺伝的分化が明らかになる一方、*A. fumigatus*に関しては大陸スケールでの比較でも遺伝的分化がないと2000年代までに報告された(Debeaupuis et al. 1997, Pringle et al. 2005, Rhydhholm et al. 2006)。これらの報告は、本種の汎世界的な分布や、土壌中に高頻度で存在していること、乾性の分生子を空気中に飛ばしやすいという特徴と矛盾していなかったため比較的容易に理解された。確かに本種が比較的近い過去に分布を拡大したというのは間違いないのであろう。それでは、例えば日本国内に分布する本種はどこからどのようにやってきたのだろうか。演者はこの問いに答えるためには、日本各地の森林や畑地の土壌から本種を体系的にサンプリングすることと、高解像度な分子マーカーを用いることが必要であると考え研究を進めてきた。本講演では、その結果を中心に紹介し、本種における小進化プロセスを考えてみたい。また、本種のマイコトキシン産生能や本種の関連種におけるアゾール薬に対する耐性に関して集団遺伝学的解析や分子系統学的解析からみえてきた進化学的考察に関する話題も提供したい。

## 演者略歴

廣瀬 大 (ひろせ だい)

平成15年3月 京都大学大学院農学研究科地域環境科学専攻 修士課程修了 修士(農学)

平成19年3月 筑波大学大学院生命環境科学研究科構造生物科学専攻 博士課程修了 博士(理学)

平成19年4月から平成20年3月 筑波大学菅平高原実験センター 研究員

平成20年4月から平成27年3月 日本大学薬学部分子細胞生物学研究室 助教

平成24年4月から平成25年3月 筑波大学大学院生命環境科学研究科 非常勤講師

平成27年4月から 日本大学薬学部分子細胞生物学研究室 准教授

専門分野：菌類学

研究テーマ：菌類の生物多様性科学

研究業績等に関しては、下記のURLを御参照下さい

<http://oidiodendron.web.fc2.com>

## S2-3. アムホテリシン製剤の薬物動態と臨床効果

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

アムホテリシンB (AMPH-B) はデオキシコール酸製剤が1962年に上市されて以来40年以上の長きにわたり使用されてきている。にもかかわらず本薬剤に対する獲得耐性菌はほとんど出現していないという極めて優れた抗真菌薬である。しかし一方で腎機能障害や投与時間関連反応などの強い副作用を有しており、臨床の現場で使用しにくいという問題点もあった。薬剤の効果を保持したままこれらの副作用を軽減させた製剤が長く望まれていたが、2006年にAMPH-Bのリポソーム製剤が本邦で承認取得された。アムホテリシンBリポソーム製剤(L-AMB)はリン脂質やコレステロールを構成成分とするリポソームの脂質二分子膜にアムホテリシンBを組み込んだデザインとなっており、とくに炎症部位において効率的に血管内から感染巣へ移行しやすいという特徴をもっている。本薬剤の薬物動態については不明な点が多いが、感染モデルを使った研究ではpeak/MICもしくはAUC/MICが効果と相関するとされている。L-AMB自体のMIC測定法は確立してはいないとはいえ、理論的には1日投与量を増量すれば高い効果が得られることになる。しかし高用量では当然副作用の出現頻度が高くなるため、現在は5.0-6.0 mg/kg/日を最大量とした投与が承認されている。

我々は肺アスペルギルス症の患者に対してL-AMB投与中に、感染巣へのAMPH-Bへの効率的な移行を確認できた1症例を経験したので文献的考察を加え報告する。患者は進行食道がんに合併した肺アスペルギルス症であったが抗がん治療継続のため肺葉切除を行った。摘出肺を用いた組織中AMPH-B濃度は非炎症部と比較して炎症部で3倍以上、血漿中濃度と比較して5倍以上であった。本剤は炎症部位に比較的高濃度に分布するとされているが、L-AMBを投与されたマウスではマクロファージ内にAMPH-Bが取り込まれていることが確認されている<sup>1)</sup>。本症例でも感染巣を中心に組織内にマクロファージが集積しており、これらが効率的なドラッグデリバリーに寄与した可能性が示唆された<sup>2)</sup>。以上のようにL-AMBは体内で特徴的な薬物動態を示すため、いわゆる既存のPK/PD理論に当てはめにくい薬剤ではあるが、一方でL-AMBは活動性の感染症症例に対し合目的な薬剤であるといえる。

1) Smith PJ, et al. J Antimicrob Chemother 2007, 59: 941-951.

2) Watanabe A, et al. Int J Infect Dis 2010, 14 Suppl 3: e220-223.



## 演者略歴

渡辺 哲 (わたなべ あきら)

生年月日

昭和43年3月28日

現職

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野准教授、  
千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部(兼任)

学歴及び職歴

平成 5年 3月 千葉大学医学部卒業  
平成 5年 5月 医員(研修医)(千葉大学医学部附属病院内科系)  
平成 6年 4月 臨床研修医(国立千葉病院麻酔科)  
平成 6年10月 医師(栃木県厚生連塩谷総合病院内科)  
平成10年 4月 医員(千葉大学医学部附属病院呼吸器内科)  
平成11年 4月 千葉大学大学院医学研究科博士課程(内科系)入学  
平成15年 3月 千葉大学大学院医学研究科博士課程(内科系)修了  
平成15年 4月 千葉大学真菌医学研究センター(ポストドクトラルフェロー)  
平成17年11月 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部助手(現・助教)  
平成18年 1月 千葉大学真菌医学研究センター真菌感染分野助手(現・助教、兼任)  
平成26年 4月 千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野准教授

学会活動

日本内科学会、日本呼吸器学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本医真菌学会、  
日本細菌学会、日本臨床微生物学会、日本結核病学会、日本環境感染学会

日本感染症学会評議員

Journal of Infection and Chemotherapy associate editor

日本医真菌学会評議員、同将来計画・ガイドライン作成委員、標準化委員

日本結核病学会評議員

## S2-4. 皮下結節病変を伴った侵襲性 アスペルギルス症の1例

安藤 純<sup>1)</sup>、森 健<sup>1)</sup>、小松 則夫<sup>1)</sup>、村山 琮明<sup>2)</sup>、松元 加奈<sup>3)</sup>、森田 邦彦<sup>3)</sup>

1) 順天堂大学医学部 血液内科、2) 日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室、  
3) 同志社女子大学薬学部 臨床薬剤学研究室

【症例】74歳、男性。

【主訴】発熱、左下腿部腫瘍。

【既往歴】肺扁平上皮癌、糖尿病。

【現病歴】2006年に骨髓異形成症候群(MDS)と診断され、輸血療法のみで経過観察されていた。2013年1月にMDSに関連した器質化肺炎を合併し、ステロイドパルス療法後にPSLの内服(50 mg/日)を開始し、徐々に減量を行っていた。9月下旬頃から左下腿部に痛みを伴った腫瘍を自覚し、39度台の発熱と肺炎像を認め、精査加療目的で入院となった。

【入院後経過】入院当初は細菌性肺炎を疑い抗菌剤を投与していたが効果がなく、CTで両肺野に多発結節状陰影を認め、 $\beta$ -D-グルカン高値のため真菌性肺感染症と診断し、アムホテリシンBの脂質製剤(L-AMB)を開始した。投与前に左下腿部の腫瘍生検を行い、グロコット染色で多数のY字形に分岐する真菌要素を認めた。L-AMB開始5日後には解熱し、肺炎も改善傾向を認めた。皮下腫瘍は縮小傾向であったが圧痛が軽快せず、皮下結節切除術を行った。切除検体の培養では真菌は検出されなかったが、病理組織標本を用いたISH法とPCR法により *Aspergillus fumigatus* と原因菌種を同定することができた。

【考察】侵襲性アスペルギルス症に皮下結節病変を伴った患者に対し、L-AMBを投与し軽快傾向を示した1例を経験した。また病理組織のISH法およびPCR法が菌種の同定に有用であり、さらに血中濃度測定は投与量の決定に有効であった。

# シンポジウム 3

## 「肺アスペルギルス症」

### 座長

宮崎 義継（国立感染症研究所 真菌部）

鈴木 純子（国立病院機構東京病院 呼吸器センター）

### 演者

#### S3-1 「慢性肺アスペルギルス症治療における諸問題」

鈴木 純子（国立病院機構東京病院 呼吸器センター）

#### S3-2 「トランスクリプトーム解析(RNA-Seq)を用いた *Trichosporon asahii* のバイオフィルム形成特異遺伝子の探索」

張 音実（明治薬科大学 微生物学教室）

#### S3-3 「アレルギー性気管支肺真菌症(ABPM)の診断と治療の問題点」

松瀬 厚人（東邦大学医療センター大橋病院 呼吸器内科）

#### S3-4 「病理から見た allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis」

蛇澤 晶（国立病院機構東京病院 臨床研究部）

共催

ファイザー株式会社

## S3-1. 慢性肺アスペルギルス症治療における諸問題

鈴木 純子

国立病院機構東京病院 呼吸器センター

慢性肺アスペルギルス症(CPA)は肺の構造破壊を伴う何らかの基礎疾患がある患者に発症し、慢性に進行する。肺結核の遺残空洞に発症するものが典型的であるが、間質性肺炎、COPD、気管支拡張症、非結核性抗酸菌症などを基礎疾患として発症する例も多く、免疫抑制薬や生物学的製剤などの使用によりさらにその発症のリスクは増加する。

慢性肺アスペルギルス症は侵襲性肺アスペルギルス症(IPA)に比較し治療のevidenceに乏しく、データが不足しているが、近年ではCPA治療に関する報告も徐々に増えてきている。抗真菌薬は従来からあるアンホテリシンB、イトラコナゾール(ITCZ)に加えこの15年でボリコナゾール(VRCZ)、ミカファンギン(MCFG)、リポソーマルアンホテリシンB(L-AMB)、ITCZ注射製剤・内用液、カスポファンギン(CPFG)が発売となり、治療選択肢は増えたものの、報告されている有効率はどれもおよそ60%で、一般細菌感染症に比較すると、使用可能な薬剤の種類、有効率ともに十分とは言えない。CPAの最も多い起因菌種は*A. fumigatus*であるが、従来*A. fumigatus*による感染と思われていた症例の中に、その類縁菌による症例があることが知られるようになった。これらの菌種はアゾール系やポリエン系の抗真菌薬の効果が乏しく、今後は治療反応性が悪い症例ではより詳細な原因真菌の検討も治療戦略として必要になる。またIPAに比較し治療期間が長期にわたることが多いCPAでは、治療中の耐性菌の出現が以前から懸念されている。近年海外からアゾール耐性菌の報告がなされている。CPA患者の多い日本で、抗真菌薬の長期投与が原因と考えられる耐性菌が実際にどのくらいの頻度で出現しているか、適切なCPAの治療選択・治療期間を検討する上からも、今後多施設での調査が必要である。

筆者が所属する施設は結核療養所として発足し、現在でも結核病棟100床を有し、古くから結核後遺症としての本疾患の治療にあたってきた。その経験をいかし、現在も一般呼吸器疾患を基礎疾患とする例も含め、多くの症例の治療にあっている。当院でのこれまでのCPA治療に関するデータを文献的考察とあわせて示すとともに、本疾患の治療における問題点について検討したい。

## 演者略歴

鈴木 純子 (すずき じゅんこ)

- 1996年 日本医科大学医学部卒業
- 1996年～ 公立昭和病院内科レジデント
- 1998年～ 公立昭和病院呼吸器内科レジデント
- 2001年～ 国立療養所東京病院呼吸器内科医師
- 2013年～ 国立病院機構東京病院呼吸器内科医長

## S3-2. トランスクリプトーム解析 (RNA-Seq) を用いた *Trichosporon asahii* のバイオフィルム 形成特異遺伝子の探索

張 音実、倉門 早苗、杉田 隆

明治薬科大学 微生物学教室

【はじめに】バイオフィルム形成能は抗真菌薬への低感受性化とカテーテル感染症の発症リスクに関連する。本研究では、*Trichosporon asahii* のバイオフィルム (BF) と浮遊細胞 (PC) 状態で発現する遺伝子を網羅的に検出し、本菌の BF 形成特異遺伝子を探索した。

【材料および方法】*T. asahii* の BF と PC 状態で発現している mRNA を Illumina HiSeq™2000 を用いて網羅的シーケンスを行い、Maser を用いて解析した。

【結果および考察】Trinity 解析により 35347 個の Unigenes が得られ、UniProt により 37.6% がアノテーションされた。249 個の遺伝子が BF 状態で有意に発現した。この中には、*Candida albicans* の BF 状態で増加する遺伝子 *ZRT1*, *ETF1*, *CCP1*, *ADH2* などが含まれた。このことから、*T. asahii* の BF 形成特異的遺伝子は *C. albicans* に類似していると推定された。

# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

## S3-3. アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の診断と治療の問題点

松瀬 厚人

東邦大学医療センター大橋病院 呼吸器内科

ABPMは、*Aspergillus*などの真菌を原因として発症する肺のアレルギー性疾患である。アトピー素因という免疫異常状態にはあるが、免疫不全状態にはない一部の喘息患者の気道に、健常人では容易に気道から排除される*Aspergillus*が何故定着できるかについては明らかにはなっていない。我が国で頻用されるRosenberg-PattersonによるABPAの診断基準によって確定診断される典型例の診断は必ずしも困難ではないが、そのような症例は決して多くはない。我々が多施設共同で行ったABPAほぼ確診例以上の診断基準の陽性率調査の結果から、末梢血好酸球増多を伴い、肺に浸潤影または/および中枢性気管支拡張像を認める症例において、血清総IgE値が高ければABPAを疑うべきであることが示された。その際、気管支喘息の存在はABPAを強く示唆するが診断に必須ではない。粘液栓子の咯出は、注意して問診すればかなりの頻度で認められ、本症を強く示唆する重要な症状である。現状では、*Aspergillus fumigatus* (Af)以外が原因のABPMに対する診断基準は存在しないのが臨床上問題となっている。

ABPMの治療の主体はステロイドの全身投与である。再発を繰り返すためステロイドの減量ができない症例や副作用のために十分なステロイドが使用できない症例においては、抗真菌薬が併用される場合もある。我々は、画像的、血清学的にABPMと確定診断された症例の気道に定着している真菌を同定したところ、*Aspergillus*属の頻度が最も多かったが、Af以外の*Aspergillus*属の頻度が高く、担子菌である*Schizophyllum commune* (スエヒロタケ)も高率に同定された。従って真菌培養や同定を行わずに、画像的、血清学的にABPMと診断し、Afを想定した抗真菌薬を行うことは、アゾール耐性真菌を誘導する危険性があり問題である。我が国の深在性真菌症治療ガイドラインではABPAに対してアゾール系抗真菌薬を使用する場合は、培養検査でAfが検出された確定診断例に限って、ITCZの内用液またはカプセルの16週間投与かVRCZの投与が推奨されている。ステロイドや抗真菌薬以外の治療薬としては、抗IgE抗体、マクロライド系抗菌薬等を使用した症例が散見されるが、具体的な投与量、投与期間については未だ確立された報告はない。ステロイド以外の治療薬の意義については、欧米における投与期間が短い臨床研究が主体の議論となっており、今後我が国における大規模な臨床研究が必要である。



## 演者略歴

松瀬 厚人（まつせ ひろと）

東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科教授

- 平成 1 (1989) 年 3 月 大分医科大学医学部卒業  
平成 1 (1989) 年 6 月 長崎大学医学部第二内科入局  
平成 3 (1991) 年 6 月 国立嬉野病院内科  
平成 5 (1993) 年 9 月 長崎大学医学部第二内科医員  
平成 8 (1996) 年 6 月 長崎市立病院成人病センター内科  
平成 9 (1997) 年 6 月 南フロリダ大学内科免疫アレルギー部門 post doctoral fellow  
平成 11 (1999) 年 6 月 慈恵会小江原中央病院内科  
平成 13 (2001) 年 6 月 長崎大学医学部第二内科助手  
平成 18 (2006) 年 4 月 長崎大学医学部第二内科講師  
平成 19 (2007) 年 6 月 長崎大学医学部・歯学部附属病院治験管理センター准教授  
平成 21 (2009) 年 7 月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座呼吸器病態制御学  
分野准教授  
平成 26 (2014) 年 4 月 東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科教授として現在に至る

### 専門

(臨床)呼吸器内科、アレルギー内科、気管支喘息とCOPDの臨床

(基礎)アレルギー性気道炎症の分子機構、感染症による喘息の発症・増悪、アレルギー動物モデル、樹状細胞

### 受賞

1. 平成 13 年 長崎県医師会医学研究助成金
2. 平成 14 年 第 30 回かなえ医療振興財団研究助成金
3. 平成 18 年 日本アレルギー学会学術大会賞
4. 平成 18 年 第 57 回日本呼吸器学会九州地方会総会学術奨励賞

## S3-4. 病理から見たallergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis

蛇澤 晶

国立病院機構東京病院 臨床研究部

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)はHinsonらが1952年に提唱した概念であり、当初はi)喘鳴(気管支攣縮)およびii)血中好酸球増多、iii)移動するX線陰影、iv)アスペルギルス(Asp)や多数の好酸球を含む粘液栓子の喀出など、肺におこる現象が強調されていた。だが、1970年代後半からは、生体の免疫学的反応(血中IgE値、沈降抗体、皮内反応など)を強調するRosenbergらのABPA診断基準が広く受け入れられ、全身反応であるアレルギーの側面が強調されたため、Hinsonらの強調した粘液栓子は重要視されなくなった。しかし、喘息もしくは免疫反応を欠く症例が報告されるようになり、アレルギーのみでABPAの発生・病態を説明しえないことが明らかとなった。そのため、ABPAの臨床的概念はいまだに統一されていない状況にある。また近年、Asp以外の真菌もABPAと同様の病態を引き起こすことが記載され、allergic bronchopulmonary mycosis (ABPM)の概念が提唱されたが、この概念に対する診断基準は明確になっていない。

今回は、病理からみたABPA/Mの病態や診断基準を提示したい。まずは、Boskenらによって提唱されたABPA/Mの形態学的診断基準、すなわちi)好酸球浸潤を伴う気管支中心性肉芽腫、ii)著しい数の好酸球を伴う粘液栓子が気管支内に嵌頓する像、iii)栓子内に真菌が組織学的に確認される、の3つの像が存在すればABPA/Mと診断してよいとする基準に合致した手術例6例で、ABPA/Mの病態を検討した。その結果、好酸球性粘液栓子が、手術肺すべてに共通して存在し、形成から最も時間の経過している病変であることから、ABPA/Mにおける一義的な病変と考えられた。また、真菌は栓子内で多細胞性の有隔糸状真菌の像を呈しており、栓子は真菌の増殖巣(感染巣)とともに考えられた。

Rosenbergらが診断基準を記載した論文では、かれらの症例群に粘液栓子を喀出した症例が少なかったため、栓子の有無を重要視しなかったと記載されているが、当院では、真菌を有する好酸球性粘液栓子が確認された臨床例が50例あまり存在しており、決して少なくない。

以上、病理学的な検討からは、好酸球性粘液栓子がABPA/Mの病態発生および診断に最も重要な病変であると考えられた。

## 演者略歴

蛇澤 晶 (へびさわ あきら)

1978(昭和53)年3月 金沢大学医学部 卒業  
同年 4月 聖路加国際病院病理科に勤務  
1990(平成 2)年7月 国立療養所東京病院(現在の国立病院機構東京病院)臨床検査科長  
2011(平成23)年4月 国立病院機構東京病院 臨床研究部長

興味

炎症性肺疾患の病理形態

所属学会

日本病理学会, 日本呼吸器学会, 日本結核病学会, 日本医真菌学会, 日本臨床細胞学会

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

# ランチオンセミナー

## 座長

二木 芳人（昭和大学医学部 内科学講座臨床感染症学部門）

## 演者

「深在性真菌症診療における最近の話題」

吉田耕一郎（近畿大学医学部附属病院 安全管理部感染対策室）

共催

MSD 株式会社

# 深在性真菌症診療における最近の話題

吉田 耕一郎

近畿大学医学部附属病院 安全管理部感染対策室

医療技術の進歩や人口の高齢化に伴い免疫抑制状態にある宿主が増加してきている。深在性真菌症は易感染性宿主に発症し、大きく予後を左右する重症感染症である。新しい診断法の開発やそれらの組み合わせにより、一定の精度で早期に抗真菌療法を開始できる症例も増えてきつつある。また、今世紀にはいくつかの抗真菌薬が臨床導入され、それ以前と比して本症の予後は改善してきている。しかし、十分に満足できる程度とは言えないのが現状である。また、最近ではイサブコナゾールが米国FDAによる承認を取得したと聞かすが、わが国への導入に関する情報は現時点では伝えられていない。

宿主の臨床背景が複雑で重症の基礎疾患を有する患者が多いことも臨床上の大きな障壁である。

加えて、近年ではカンジダ属やアスペルギルス属における抗真菌薬への耐性化の問題が注目されている。国内でもアゾール耐性アスペルギルスによる感染症の報告があり、慢性アスペルギルス症においては特に重要な問題と認識しなければならない。また、アスペルギルス属では遺伝子学的検査の進歩により cryptic species の問題が浮き彫りにされている。cryptic species の中には多くの抗真菌薬が高いMICを示す種があることが知られ、治療に難渋する要因にもなっている。

このランチョンセミナーでは深在性真菌症の診断、治療の難しさを改めて考え直し、最近の話題をレビューして、本症診療の現状や今後の展望を考える機会としたい。

## 演者略歴

吉田 耕一郎 (よした こういちろう)

生年月日：昭和39年11月21日 本籍地：兵庫県姫路市

### 学歴、職歴

平成 2年3月 川崎医科大学卒業  
平成 2年4月 川崎医科大学附属病院内科研修医  
平成 4年4月 川崎医科大学呼吸器内科臨床助手(附属病院シニアレジデント)  
平成 7年4月 川崎医科大学大学院医学研究科入学  
平成 11年3月 川崎医科大学大学院医学研究科終了  
平成 11年4月 川崎医科大学呼吸器内科臨床助手(附属病院シニアレジデント)  
平成 12年4月 川崎医科大学呼吸器内科講師(附属病院副医長)  
平成 18年4月 川崎医科大学呼吸器内科講師(附属病院医長)  
平成 19年2月 昭和大学医学部臨床感染症学助教授  
平成 19年4月 昭和大学医学部臨床感染症学准教授  
平成 24年4月 近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室教授・室長

### 所属学会

日本内科学会： 認定内科医、総合内科専門医、次世代教育システム問題作成責任者(感染症領域) 資格認定試験問題作成世話人(感染症分野)  
日本感染症学会： 評議員、感染症専門医、感染症指導医、認定ICD、『JAID/JSD感染症治療ガイドライン』「呼吸器」WG委員  
日本化学療法学会： 評議員、未承認薬検討委員、『JAID/JSD感染症治療ガイドライン』「呼吸器」WG委員、『MRSA感染症の治療ガイドライン』作成委員  
日本医真菌学会： 評議員、医真菌学会認定専門医、編集委員、教育委員、学術集会委員、将来計画委員、『カンジダ症ガイドライン』作成委員、「アスペルギルス症ガイドライン」作成委員  
日本臨床微生物学会： 編集・ホームページ委員  
日本呼吸器学会： 感染症・結核学術部会プログラム委員  
日本結核病学会

## 業績

- 平成15年 真菌症フォーラム第4回 学術集会 奨励賞  
「アルカリ処理 - 発色合成基質カイネティック法による血中(1→3)- $\beta$ -D-グルカン値測定における非特異反応とその対策」
- 平成17年 真菌症フォーラム第6回 学術集会 優秀賞  
「改良アルカリ前処理法を用いた発色合成基質カイネティック法による血中(1→3)- $\beta$ -D-グルカン測定の基礎的検討」
- 平成17年 川崎学園 柴田賞
- 平成19年 日本医真菌学会 奨励賞  
「アルカリ処理 - 発色合成基質カイネティック法を用いた血中(1→3)- $\beta$ -D-グルカン測定法の問題点とその改良」
- 平成26年 日本医真菌学会 学会賞  
「深在性真菌症の血清診断法の臨床的評価と改良に関する研究」



# 一般演題 1 (ポスター)

## 座長

梶原 将 (東京工業大学大学院 生命理工学研究科)

## 演者

P-01 「*Trichosporon* 属の pulsed-field gel electrophoresis(PFGE) 法による核型」

鈴木詠律子 (日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室)

P-02 「*Trichosporon asahii* のコロニー形態変化と接着能」

市川 智恵 (明治薬科大学 感染制御学教室)

P-03 「病原糸状菌 *Aspergillus fumigatus* の AUK4 破壊株の菌糸成長・バイオフィーム形成に及ぼす影響」

犬飼 達也 (国立感染症研究所 真菌部/東京大学大学院医学系研究科)

P-04 「フザリウム症の病型と原因菌種の関連性について」

大口 弥里 (千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野)

## P-01. *Trichosporon*属のpulsed-field gel electrophoresis (PFGE)法による核型

鈴木 詠律子<sup>1)</sup>、杉田 隆<sup>2)</sup>、加納 塁<sup>3)</sup>、田中 陽子<sup>4)</sup>、  
小菅 康弘<sup>5)</sup>、廣瀬 大<sup>1)</sup>、村山 琮明<sup>1)</sup>

- 1) 日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室、2) 明治薬科大学 微生物学教室、  
3) 日本大学生物資源科学部獣医学科 獣医臨床病理学研究室、  
4) 日本大学松戸歯学部 障害者歯科学講座、5) 日本大学薬学部 薬理学研究室

【目的】*Trichosporon*属は担子菌酵母であり、中でも*T. asahii*は夏型過敏性肺炎や侵襲性感染症の起因菌として知られている。われわれは、本菌の疫学解析および生物学的特性を明らかにすることを目的として、①各IGS-genotypeの*T. asahii*および②non-*asahii Trichosporon*, 20菌種, について核型解析を行った。【結果および考察】培養方法、溶菌酵素などを検討し、多くの本属菌種のプロトプラストの作成に成功した。①では同じIGS-genotype内では比較的類似性が高かった。②の核型は、菌種間で多様性が見られた。また、*T. asahii*, *T. faecale*, *T. coremiiforme*については菌種内でも菌株により核型が異なり、核型が疫学解析に利用できる可能性が示唆された。

本研究は、平成25, 26年度日本大学学術研究助成金総合研究の助成を受けた。

## P-02. *Trichosporon asahii*のコロニー形態変化と接着能

市川 智恵、大鐘 ゆづは、吉山 奈緒、池田 玲子  
明治薬科大学 感染制御学教室

病原性酵母 *Trichosporon asahii*は深在性真菌症の起因菌として知られているが、その感染機序や病原因子については明らかでない。我々はこれまでに、*T. asahii*が高頻度に形態変化をおこすことを報告しており、形態により酵素産生性に違いがあることを示している。本研究では、病原性に関わる因子の一つとして、各形態による接着能の違いを解析した。

*T. asahii*臨床分離株を自発的に形態スイッチさせて、コロニー表面の特徴によりコロニーを分類し、各形態株を株化した。培養細胞用のディッシュ表面への接着を解析した結果、高い接着能を有するコロニー形態が存在することが示された。

*T. asahii*から自発的に生じたコロニー形態において、接着性が異なる形態株が存在したことから、生体内で生じる形態変化が *T. asahii*の生存や組織侵襲性などへ影響している可能性が示唆された。

## P-03. 病原糸状菌 *Aspergillus fumigatus* の AUK4 破壊株の菌糸成長・バイオフィーム形成に及ぼす影響

犬飼 達也<sup>1,2)</sup>、梅山 隆<sup>1)</sup>、山越 智<sup>1)</sup>、田辺 公一<sup>1)</sup>、  
名木 稔<sup>1)</sup>、大野 秀明<sup>3)</sup>、宮崎 義継<sup>1)</sup>

1) 国立感染症研究所 真菌部、2) 東京大学大学院医学系研究科、  
3) 埼玉医科大学総合医療センター 感染症科・感染制御科

【背景と目的】肺アスペルギルス症の治療抵抗性の一つの原因としてバイオフィーム形成が示唆されつつあり、アスペルギルス症の病態解明は急務である。本研究では、*Aspergillus fumigatus* のプロテインキナーゼをコードすると予想される AUK4 が菌糸生育やバイオフィーム形成に及ぼす影響を検討した。

【方法】ハイグロマイシン耐性マーカールを含むカセット DNA を *A. fumigatus* AfS35 株に形質転換し、AUK4 遺伝子破壊株を作製した。さらに、遺伝子を戻し、相補株を作製した。これらの株を用いて、生育および分生子形成の観察を行った。バイオフィームの定量法として Crystal violet assay を用いた。

【結果・考察】遺伝子破壊株のコロニーの生育速度は親株と比べて約 75% に低下し、分生子形成効率は大幅に低下した。親株では血清添加によってバイオフィーム形成量が増加するが、破壊株ではその増加は観察できなかったことから、AUK4 がバイオフィーム形成に関与することが示唆された。今後、AUK4 の血清にตอบสนองしたバイオフィーム形成における役割を詳細に探索する。

## P-04. フザリウム症の病型と原因菌種の関連性について

大口 弥里、村長 保憲、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

フザリウム症は主に深在性フザリウム症と表在性フザリウム症に大別されるが、病型と原因菌種の関連性は十分検討されていない。そこで、今回、我々は 2001-2014 年に本センターに寄託保存された深在性フザリウム症分離株 35 株および表在性フザリウム症分離株 44 株について EF-1  $\alpha$  遺伝子による同定を行い、両病型と原因菌種の関連性を調査した。深在性フザリウム症分離株の 70.6%、表在性フザリウム症分離株の 68.2% が *Fusarium solani* species complex (FSSC) であった。さらに FSSC について分子系統解析を行った結果、2013 年に Short らにより新種として報告された *F. petroliphilum* および *F. keratoplasticum* のクラスターに深在性フザリウム症分離株が多く含まれる傾向が認められ、本菌種の病原性解明の手がかりとなる可能性が考えられた。

# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

# 一般演題 2 (ポスター)

## 座長

山田 剛 (帝京大学医真菌研究センター)

## 演者

- P-05 「免疫抑制薬使用中の患者に生じた巨大白癬性肉芽腫の1例」  
豊城 舞子 (順天堂大学医学部 皮膚科学講座)
- P-06 「口腔内 *C. albicans* 過剰増殖の抑制を目的とした Oligonol および中鎖脂肪酸 Capric acid 含有アロマキャンディの開発」  
鈴木 基文 (帝京大学医真菌研究センター)
- P-07 「抗真菌薬添加含嗽薬による口腔内真菌を減少させる試みが消化管に与えた影響について」  
木村 陽介 (医療法人社団壮葉会八重洲歯科クリニック)
- P-08 「DPC データを用いた深在性真菌症ターゲット・サーベイランスの実際」  
中山 晴雄 (東邦大学医療センター大橋病院 院内感染対策室)

## P-05. 免疫抑制薬使用中の患者に生じた巨大白癬性肉芽腫の1例

豊城 舞子<sup>1)</sup>、長谷 翠<sup>1)</sup>、平澤 祐輔<sup>1)</sup>、梅山 隆<sup>2)</sup>、宮崎 義継<sup>2)</sup>、  
加納 壘<sup>3)</sup>、杉田 隆<sup>4)</sup>、比留間 政太郎<sup>5)</sup>、児玉 裕三<sup>6)</sup>、池田 志孝<sup>1)</sup>

1) 順天堂大学医学部 皮膚科、2) 国立感染症研究所 真菌部、  
3) 日本大学生物資源科学部獣医学科 獣医臨床病理学研究室、4) 明治薬科大学 微生物学教室、  
5) お茶の水真菌アレルギー研究所、6) 順天堂大学医学部 呼吸器内科

73歳、男。間質性肺炎に対して2年前にステロイドパルスが施行され、その後PSL 7.5 mgとネオール70 mgを内服中。同時期に左臀部にしこりが生じ、徐々に増大したため、平成26年8月中旬に当科を受診した。初診時、熱感・疼痛・排膿のない左臀部の掌大の弾性軟、一部波動のある多房性皮下腫瘍が触知された。穿刺により黄色混濁した膿が多量吸引され、KOHにて糸状菌陽性、真菌培養・遺伝子解析で *Trichophyton rubrum* が検出された。また臀部落屑、足鱗屑からも形態の異なる同菌が検出された。切開排膿・洗浄するも、多房性の厚い隔壁に硬く覆われていたため、根治術として局麻下に切除し、ITCZ 50 mg内服と陰圧療法を2週間行った後、残存潰瘍に対して外用治療を行った。術後18週には一部瘢痕を形成するも上皮化し、現在のところ再発はない。免疫抑制薬使用中患者においては皮膚真菌症を常に念頭におく必要がある。

## P-06. 口腔内 *C. albicans* 過剰増殖の抑制を目的とした Oligonol および中鎖脂肪酸 Capric acid 含有アロマキャンディの開発

鈴木 基文<sup>1)</sup>、羽山 和美<sup>1)</sup>、高橋 美貴<sup>1)</sup>、江澤 邦夫<sup>1)</sup>、山崎 正利<sup>1)</sup>、  
松川 泰治<sup>2)</sup>、來住 明宣<sup>2)</sup>、佐藤 喜哉<sup>2)</sup>、安部 茂<sup>1)</sup>

1) 帝京大学医真菌研究センター、2) ユーハ味覚糖株式会社

口腔内 *Candida albicans* 増殖を抑制し、衛生改善効果を目指した、ライチ由来低分子ポリフェノールであるオリゴノール、中鎖脂肪酸のカプリン酸、シナモンなどを含むアロマキャンディ（以下、試験飴とする）を開発した。試験飴を健常高齢者20人に一日3回、7日間摂取した際の口腔 *C. albicans* 生菌数および口腔衛生状態に与える効果を検討した。その結果、摂取前に *C. albicans* の生菌数が4,000 CFU以上保有する被験者（高 *C. albicans* 保有者）において、試験飴群で口腔すすぎ液の *C. albicans* 生菌数および口臭スコアが摂取前に比べて有意に低下した ( $p < 0.05$ )。またアンケート調査では高 *C. albicans* 保有者で、口臭、ネバネバ感およびスッキリ感が改善され、試験飴と対照飴摂取群間で有意な差が認められた ( $p < 0.05$ )。本キャンディは口腔衛生改善効果を発揮することが示唆された。

## P-07. 抗真菌薬添加含嗽薬による口腔内真菌を減少させる試みが消化管に与えた影響について

木村 陽介<sup>1)</sup>、山本 共夫<sup>2)</sup>、草塩 英治<sup>3,4)</sup>、前田 伸子<sup>3)</sup>

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

我々は抗真菌薬を添加した含嗽薬を長期間継続することにより、口腔内真菌量が低下することに伴い、歯垢量が減少し、歯垢性状も変化することを明らかにした。また、ほぼ同時に歯肉の慢性炎症も経時的な改善が確認され、この結果から口腔内真菌量の低下により、口腔環境の健全化が得られることが示唆された。また、この研究を続ける中で、本含嗽薬の使用により口腔内症状の改善の他に慢性的な消化管症状が改善したとの感想が多数寄せられていた。

そこで、抗真菌薬添加含嗽薬を長期間使用した場合の消化管に及ぼす影響について検討した。

この結果、慢性的な消化管症状を訴えていた患者は10名、嗽回数は1日2回、4ヵ月以上の使用により、6名の患者が消化管症状の改善を挙げた。これらの結果から、口腔が真菌の消化管へのリザーバーとして働き、本含嗽薬の長期使用で消化管の真菌数が減少し、消化管症状が改善した可能性が示唆された。

## P-08. DPCデータを用いた深在性真菌症ターゲット・サーベイランスの実際

中山 晴雄

東邦大学医療センター大橋病院 院内感染対策室

DPCデータは、DPC調査対象病院から提出される本邦の急性期医療を評価するための重要かつ最大のデータベースであり、旧来のサーベイランスが抱える種々の問題を解決する可能性が指摘されている。今回、東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科入院患者を対象にDPCデータを用いて抗真菌剤の使用状況を中心とした深在性真菌症サーベイランスを施行し、DPCデータを用いた深在性真菌症ターゲット・サーベイランスの臨床応用の可能性について検証した。結果、2013年4月から2014年3月までの観察期間における抗真菌剤使用症例は医療経済的負担が高く、入院期間が長期化する傾向が指摘された。これにより、抗真菌剤を中心としたDPCデータを用いた本検討からは、深在性真菌症サーベイランスにおいては、DPCデータを利用することで、深在性真菌症発生症例の確認と施設ごとの抗真菌薬使用状況や経済効果をこれまで以上に簡便かつ正確に評価することが可能であることが示唆された。



**MEMO**

Horizontal dashed lines for writing.



# 一般演題 3 (ポスター)

## 座長

清水 公德 (東京理科大学基礎工学部 生物工学科)

## 演者

P-09 「カイクモ真菌感染モデルを利用した抗真菌薬の治療効果の評価と探索」

浜本 洋 (東京大学大学院薬学系研究科 微生物薬品化学教室)

P-10 「*Cryptococcus neoformans* の感染機構の解明のためのカイクモ感染モデルの確立」

松本 靖彦 (東京大学大学院薬学系研究科 微生物薬品化学教室)

P-11 「クリプトコックス剖検例の病理組織学的解析」

石渡 誉郎 (東邦大学医学部 病院病理学講座)

P-12 「多元交点仰角解析アプリケーションを用いたムーコル症の画像解析」

栃木 直文 (東邦大学医学部 病院病理学講座)

## P-09. カイコ真菌感染モデルを利用した抗真菌薬の 治療効果の評価と探索

浜本 洋<sup>1)</sup>、関水 和久<sup>1,2,3)</sup>

- 1) 東京大学大学院薬学系研究科 微生物薬品化学教室、2) 株式会社ゲノム創薬研究所、  
3) 帝京大学医真菌研究センター

新規抗真菌薬の開発にあたっては、その治療効果を早い段階で評価する必要がある。そこで、我々はコストが安く倫理的な問題が無いカイコに着目し、感染症治療薬の治療効果を定量的に評価する系を確立した。実際、黄色ブドウ球菌感染カイコモデルを用いた治療効果を指標とした探索により、マウスモデルでも治療効果を示す新規抗生物質ライソシンEを同定し、その作用機序が新しいことを明らかにしている (*Nat. Chem. Biol.* 11, 127-33, 2015)。我々は、カイコモデルが原核生物による感染症だけにとどまらず、カンジダや、アスペルギルスなどの真菌によって殺傷され、さらに抗真菌薬の治療効果を定量的に評価できることを見いだした。また、実際にカイコのカンジダモデルを用いて、治療効果を指標とした化合物スクリーニングを実施した。本発表において、カイコを用いた抗真菌薬の探索モデルを提案したい。

## P-10. *Cryptococcus neoformans* の感染機構の解明のための カイコ感染モデルの確立

松本 靖彦<sup>1)</sup>、清水 公德<sup>4)</sup>、川本 進<sup>4)</sup>、関水 和久<sup>1,2,3)</sup>

- 1) 東京大学大学院薬学系研究科 微生物薬品化学教室、2) 株式会社ゲノム創薬研究所、  
3) 帝京大学医真菌研究センター、4) 千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野

*Cryptococcus neoformans* は、AIDSや移植による免疫抑制剤の投与により免疫力が低下した患者などに感染し、クリプトコックス髄膜炎などの重篤な症状を引き起こすことがある。*C. neoformans* の宿主感染機構の理解は、治療法や予防法の確立に貢献すると考えられる。我々は、カイコを実験動物として使うことを提唱しており、カイコ感染モデルを用いて黄色ブドウ球菌の病原性遺伝子の同定に成功している。本研究で我々は、カイコを用いた真菌感染症研究のためのカイコ感染モデルの確立を試みた。

*C. neoformans* (H99株) の投与によりカイコが感染死する条件を見出した。*C. neoformans* を熱処理して得られた死菌の投与ではカイコは死ななかった。*C. neoformans* の低病原性株は、カイコに対する殺傷能が低かった。また、*C. neoformans* の病原性に関わる遺伝子である *cna1*、*gpa1*、*pka1* を欠損した株は、カイコに対する殺傷能が低下していた。以上の結果は、カイコを用いて、*C. neoformans* の病原性を評価するための真菌感染症モデルが確立できたことを示唆している。

## P-11. クリプトコックス剖検例の病理組織学的解析

石渡 誉郎、二本柳 康博、大久保 陽一郎、栃木 直文、  
若山 恵、根本 哲生、澁谷 和俊  
東邦大学医学部 病院病理学講座

**【背景】**クリプトコックスは酵母感染症の原因菌としてカンジダに次ぐ頻度である。我々はこれまでに後天性免疫不全症候群患者および健常人におけるクリプトコックス症の病態解析を行ってきたが、その病態に関して未だ不明な点も多い。当講座に集積された病理解剖例を用いて、日和見感染症として発症したクリプトコックス症の解析を行う。

**【方法】**当院剖検例の中からクリプトコックス症症例を抽出。クリプトコックス菌体径、出芽率を計測し、response of macrophage (RM)について評価した。

**【結果】**1938年から2009年までの間に17例のクリプトコックス症解剖例が施行されていた。基礎疾患は悪性腫瘍が9例と最多であった。悪性腫瘍症例では非悪性腫瘍例と比較してRMが軽度であった。RMを認める例は、認めない例と比較して菌体径が大型であった。また、菌体径が大型である場合、出芽率が高い傾向にあった。

## P-12. 多元交点仰角解析アプリケーションを用いた ムーコル症の画像解析

栃木 直文、小浦 真嗣、篠崎 稔、石渡 誉郎、  
大久保 陽一郎、若山 恵、根本 哲生、澁谷 和俊  
東邦大学医学部 病院病理学講座

アスペルギルス症に有効な抗真菌薬上梓・汎用されるに至り、ムーコル症が無顆粒球状態における白血病の予後を規定する極めて重要な日和見感染症として注目されている。近年では発熱性好中球減少症におけるプロトコールCT撮像により、早期に肺病変が発見され、肺生検によりムーコル症の確定診断が得られる症例が報告されており、この中には適切な抗真菌薬の投与や肺切除により社会復帰が可能となった症例が少なくない。適切な治療のためには、アスペルギルスとムーコルを鑑別する確実な方法を確立することが必要と考えられる。経験的に両者の分岐角に違いがあることは知られているが、実際に分岐角を計測した検討は存在しない。今回我々は多元交点仰角解析アプリケーションソフトを開発し、侵襲性アスペルギルス症とムーコル症の血管内真菌塞栓塊における分岐角を計測した。その結果、有意差をもってアスペルギルスにおける分岐が鋭角であり、かつ分散値が小さいことが証明された。

## 協賛企業一覧

アステラス製薬株式会社  
MSD 株式会社  
科研製薬株式会社  
ガルデルマ株式会社  
関東化学株式会社  
セルジーン株式会社  
大正富山医薬品株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
ファイザー株式会社  
ブリistol・マイヤーズ株式会社  
株式会社ポーラファルマ  
マルホ株式会社  
Meiji Seika ファルマ株式会社  
ヤンセンファーマ株式会社  
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

五十音順（平成27年4月30日現在）

多くの皆様のご協力に感謝申し上げます。

第36回関東医真菌懇話会  
会長 村山 琮明

**第36回関東医真菌懇話会  
プログラム・抄録集**

発行 平成27年5月

編集 日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室  
〒274-8555 千葉県船橋市習志野台7-7-1  
TEL & FAX : 047-465-3794

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