

## 第37回関東医真菌懇話会開催にあたって

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  
神田 善伸

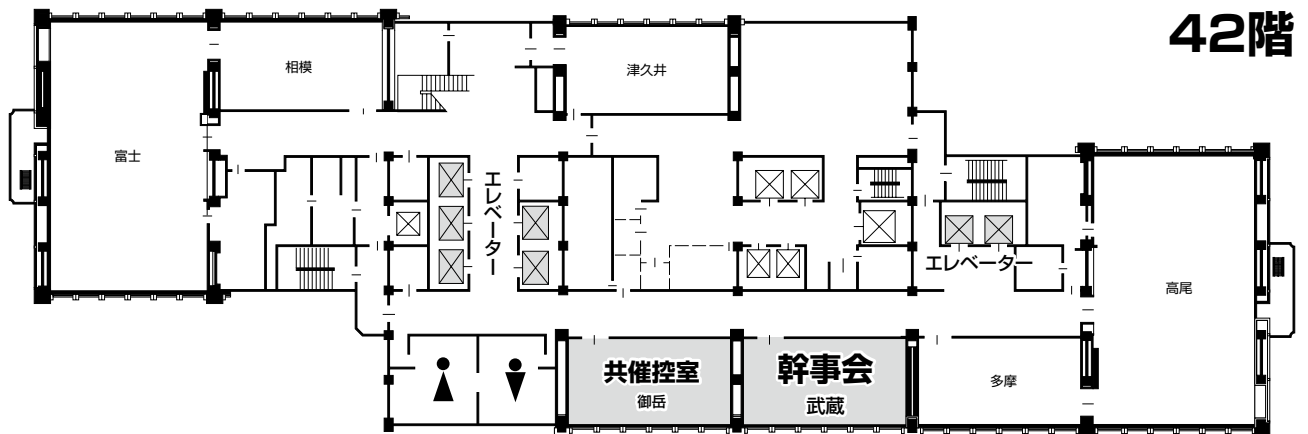
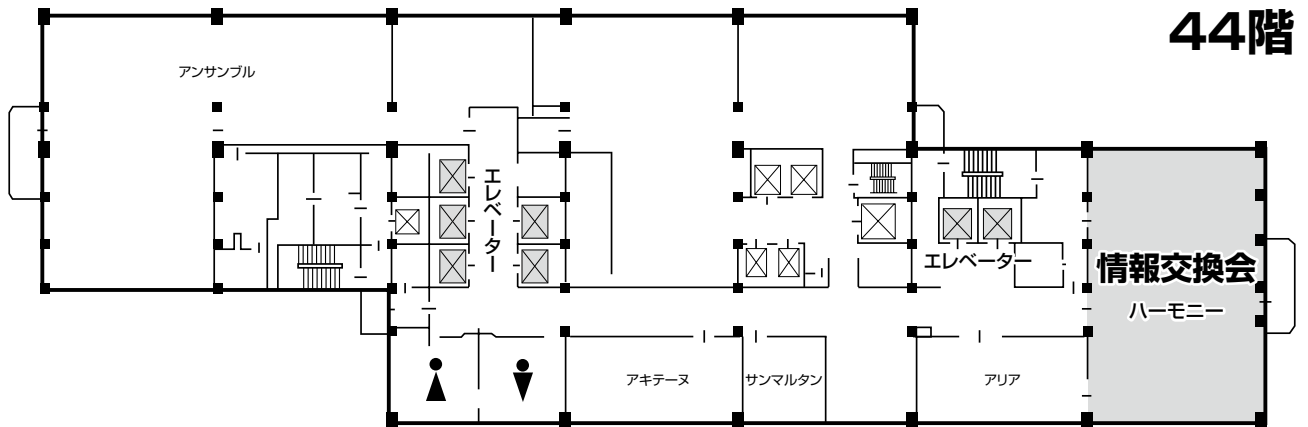
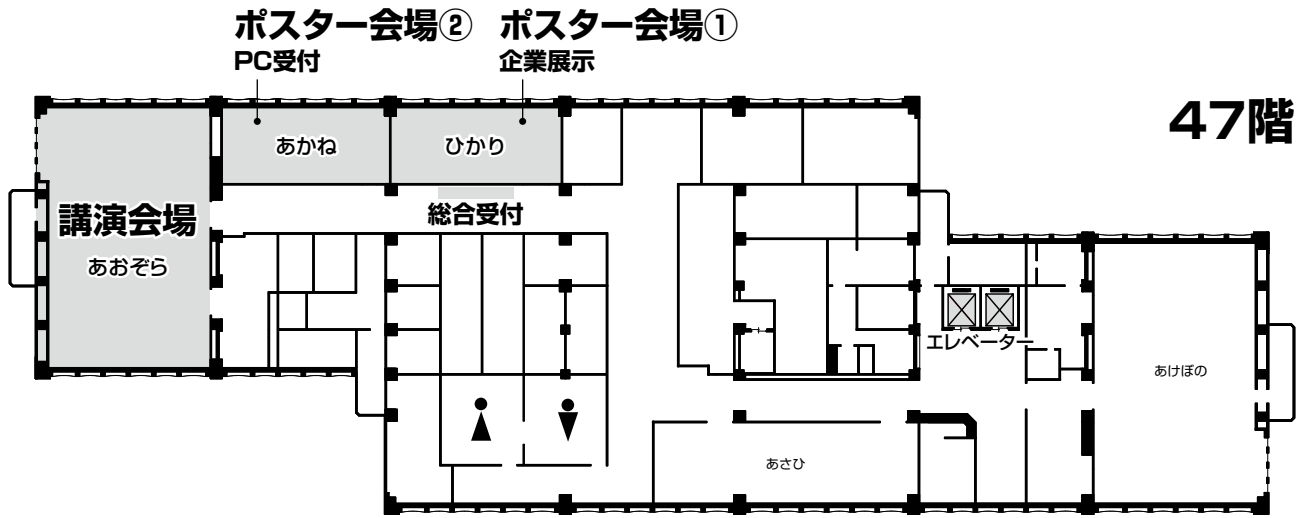
第37回関東医真菌懇話会を担当させていただくことになりました自治医科大学の神田善伸と申します。第35回の会長をご担当された吉田稔先生と同様に、私も血液疾患の診療を専門とする医師であり、日常診療において深在性真菌症と闘っています。

真菌症は早期発見が重要です。そこで、今回は「真菌症診断のための検査」をテーマに取り上げました。特別講演では真菌の培養検査、病理学的検査についてご解説いただき、シンポジウムでは内科系、皮膚科系、基礎系にわけて、それぞれの領域における真菌症診断の最前線について議論したいと考えています。一般演題もポスターセッションとしてご発表いただく予定ですので、幅広い領域の演題の応募をお待ちしています。

本会が我が国の真菌症治療の発展に貢献することを期待しています。数多くの皆様のご参加をお願い申し上げます。最後になりましたが、開催にあたりご指導およびご尽力いただきました諸先生方、およびご協賛いただきました企業・団体各位にこの場を借りて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



# 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 47F ロビー

日時：6月18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>

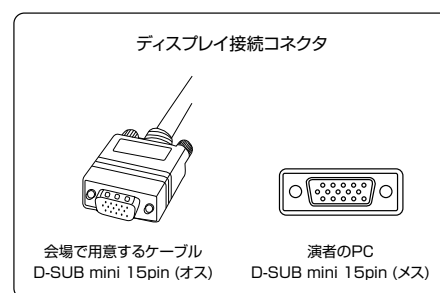
- (1) 学会当日に発表データの受付を行います。セッション開始30分前までにPC受付(47F あかね)にて、発表データの試写ならびに受付をお済ませください。
- (2) 口演発表はすべてPC発表(PowerPoint)のみといたします。
- (3) 発表データは、PowerPoint 2003～2013のバージョンで作成してください。  
※PowerPoint 2016は対応していません。
- (4) 作成に使用されたPC以外でも必ず動作確認を行っていただき、USBフラッシュメモリーでご持参ください。
- (5) フォントは文字化け、レイアウト崩れを防ぐため下記フォントを推奨いたします。  
MSゴシック, MSPゴシック, MS明朝, MSP明朝  
Arial, Century, Century Gothic, Times New Roman
- (6) 音声出力には対応できません。
- (7) 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。  
※Macintoshでご作成の場合、ご自身のノートPCをご持参ください。

### PC持込の場合の注意点

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

### <座長の方へ>

開始予定時刻の15分前までには会場内にお越しください。発表者の持ち時間の厳守をお願いいたします。



(図)

## ポスター発表

### <演者の方へ>

#### (1) 講演時間

発表時間：発表3分・討論2分です。

発表と討論は、座長の指示のもとご自身のポスターの前で行ってください。

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

#### (2) ポスター貼付・撤去

ポスター受付は設置いたしません。

ポスター貼付用ピンは各ポスターパネルに設置しております。ポスター貼付・撤去については、所定の時間内に行ってくださいようお願いいたします。

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

#### <<日程>>

貼付 6月18日(土) 9:15～15:30

発表 6月18日(土) 15:30～16:30

撤去 6月18日(土) 16:30～18:00

#### (3) ポスター作成要領

演題番号は運営事務局にて用意いたします。

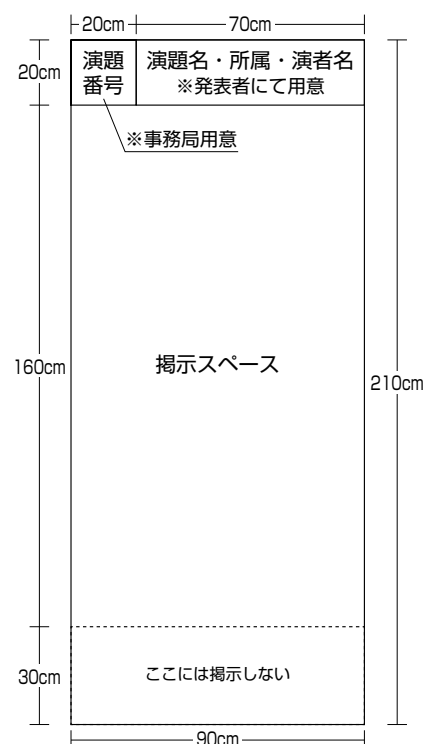
右図(別添)のパネル規格に従って、演題タイトル、所属名、発表内容のポスターをご用意ください。

### <座長の方へ>

セッション開始15分前までに、本館47Fロビー 総合受付にお越しください。審査用紙などをお渡しいたします。

セッション5分前には、発表順が1番目のポスター前に待機してください。

各演者の発表時間は、発表3分、討論2分です。



## 発表演題に関する利益相反(COI)の開示について

COI自己申告の基準に基づき、発表の際には開示していただくことになります。

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

## 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18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18日(土) 18:30～ 会場：京王プラザホテル(新宿) 本館 44F「ハーモニー」

※参加費 1,000円

優秀演題賞受賞者の発表および表彰を行います。

ポスター発表の先生方は是非ともご参加ください。

# 日程表

	講演会場 47F あおぞら	ポスター会場① 47F ひかり	ポスター会場② 47F あかね
9:45			
9:50	<b>開会の辞</b>	9:15~16:30 企業展示	9:15~ PC受付
11:10	<b>シンポジウム1</b> 「内科・救急領域の真菌症診断」 座長：神田 善伸／安藤 常浩 演者：安藤 常浩／田坂 定智 木村 俊一／志馬 伸朗 共催：MSD株式会社 発表15分・討論3分		
11:50	<b>特別講演1</b> 「真菌の培養検査、感受性検査」 座長：亀井 克彦 演者：大野 秀明		
12:00	<b>ランチョンセミナー</b> 「アスペルギルス症を取り巻く最近の問題を考える」 座長：澁谷 和俊 演者：渡邊 哲 共催：ファイザー株式会社	ポスター貼付・閲覧	ポスター貼付・閲覧
13:00			
13:30	<b>特別講演2</b> 「真菌症の病理学的断面－形態による診断と病態解析の意味－」 座長：吉田 稔 演者：澁谷 和俊		
14:10	<b>シンポジウム2</b> 「真菌症診断の基礎研究」 座長：石橋 健一／若山 恵 Overview：石橋 健一 Closing：若山 恵 演者：山越 智／伊藤 誠／菊池 賢 共催：大日本住友製薬株式会社 発表15分・討論5分		
15:30		ポスターディスカッション P-01～P-06 座長：知花 博治 P-07～P-11 座長：石橋 健一 発表3分・討論2分	ポスターディスカッション P-12～P-15 座長：森 毅彦 P-16～P-19 座長：木村 宗芳 発表3分・討論2分
16:30	<b>シンポジウム3</b> 「皮膚科領域の真菌症診断－爪白癬完治を目指す戦略－」 座長：坪井 良治／金子 健彦 演者：平田 晶子*／三関 信夫 金子 健彦／原田 和俊 共催：科研製薬株式会社 発表20分・討論5分（*発表10分・討論5分）	ポスター撤去	ポスター撤去
18:00	<b>幹事会報告・閉会の辞</b>		
18:15			
18:30	18:30～ 情報交換会 ※優秀演題賞表彰（44F ハーモニー）		

# 第37回関東医真菌懇話会 プログラム

9:45-9:50 **開会の辞** 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）

9:50-11:10 **シンポジウム 1 「内科・救急領域の真菌症診断」** 共催：MSD 株式会社  
座長：神田 善伸（自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター 血液科）  
安藤 常浩（日本赤十字社医療センター 感染症科／感染対策室）

S1-1 「肺真菌症の画像診断 ～多彩な所見とその病態病理～」  
安藤 常浩（日本赤十字社医療センター 感染症科／感染対策室）

S1-2 「ニューモシチス肺炎と $\beta$ -D-グルカン」  
田坂 定智（弘前大学大学院医学研究科 呼吸器内科学）

S1-3 「血液領域の深在性真菌症診断におけるバイオマーカー」  
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）

S1-4 「救急集中治療領域の深在性真菌症診療～リスク因子評価と経験的治療」  
志馬 伸朗（広島大学大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門救急集中治療医学）

11:10-11:50 **特別講演 1**  
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）

「真菌の培養検査、感受性検査」  
大野 秀明（埼玉医科大学総合医療センター 感染症科・感染制御科）

11:50-12:00 **休憩**

12:00-13:00 **ランチョンセミナー** 共催：ファイザー株式会社  
座長：澁谷 和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）

「アスペルギルス症を取り巻く最近の問題を考える」  
渡邊 哲（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

13:00-13:30 **休憩（幹事会 42F「武蔵」）**

13:30-14:10

**特別講演 2**

座長：吉田 稔（帝京大学医学部溝口病院 第4内科）

「真菌症の病理学的断面 –形態による診断と病態解析の意味–」

澁谷 和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）

14:10-15:30

**シンポジウム 2 「真菌症診断の基礎研究」**

共催：大日本住友製薬株式会社

座長：石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

若山 恵（東邦大学医学部 病院病理学講座）

Overview

石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

S2-1 「真菌の分泌蛋白質を標的にした真菌症診断系の開発」

山越 智（国立感染症研究所 真菌部）

S2-2 「実践医真菌症診断学 –病理医としての役割–」

伊藤 誠（医療法人豊田会刈谷豊田総合病院 病理診断科）

S2-3 「深在性真菌症診断における次世代シーケンサーの活用」

菊池 賢（東京女子医科大学 感染症科）

Closing

若山 恵（東邦大学医学部 病院病理学講座）

15:30-16:00

**ポスターディスカッション（一般演題 1）**

**47F「ひかり」**

座長：知花 博治（千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野）

P-01 「Micafungin 投与中に Fks1 変異を有する *Candida fermentati* による真菌血症を認めた 1 例」

小沼 貴晶（東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科）

P-02 「*Candida glabrata* の体系的且つ網羅的遺伝子組換え体を用いた病原性研究と抗真菌薬の開発」

知花 博治（千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野）

P-03 「高病原性 *Cryptococcus gattii* は莢膜多糖構造を変化させ宿主免疫応答を回避する」

浦井 誠（国立感染症研究所 真菌部）

P-04 「*Trichosporon asahii* のコロニー形態と菌体表面疎水性」

市川 智恵（明治薬科大学 感染制御学）

P-05 「臨床検体から分離された多剤アゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 株の耐性機序の解明を目指した比較ゲノム的手法による解析」

萩原 大祐（千葉大学真菌医学研究センター）

P-06 「*Candida parapsilosis* に対する免疫抑制薬タクロリムスのアポトーシス作用」

張 音実（明治薬科大学 微生物学）

16:00-16:25

**ポスターディスカッション（一般演題 2）**

**47F「ひかり」**

座長：石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

- P-07 「臨床例における第2世代MK法の測定結果に対する検討」  
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-08 「ELISAによる真菌細胞壁 $\beta$ -グルカンの検出と反応特異性」  
石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）
- P-09 「*Aspergillus*細胞壁不溶性及び可溶性 $\alpha$ -1,3-glucanの調製と生物活性」  
西村 祐亮（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）
- P-10 「gliotoxinのヒト肺胞上皮細胞への影響」  
藤本 雄一（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）
- P-11 「カンジダの臨床サンプルからの回収・検出法に関する検討」  
鈴木 基文（帝京大学医真菌研究センター）

15:30-15:50

**ポスターディスカッション（一般演題 3）**

**47F「あかね」**

座長：森 毅彦（慶應義塾大学医学部 血液内科）

- P-12 「同種造血幹細胞移植後の免疫抑制剤累積量が移植後アスペルギルス症発症に及ぼす影響の検討」  
斎藤 桐子（自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科）
- P-13 「防護環境を含む血液内科病棟における浮遊真菌数の季節毎の変化」  
森 毅彦（慶應義塾大学医学部 血液内科）
- P-14 「臍帯血移植(CBT)後の長期におよぶ好中球減少期に*Exserohilum rostratum*による副鼻腔炎を発症した一例」  
加藤 淳（慶應義塾大学医学部 血液内科）
- P-15 「当科で造血管悪性腫瘍に発症した接合菌症8例の経験」  
町島 智人（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）



15:50-16:10

**ポスターディスカッション（一般演題 4）**

**47F「あかね」**

座長：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）

P-16 「同種移植前に肺真菌症に対して外科的切除を行った4症例」

原田 尚憲（自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科）

P-17 「臍帯血移植治療中に発症した*Fusarium*と*Candida glabrata*の混合真菌血症」

川崎 泰史（自治医科大学附属病院 血液科）

P-18 「同種造血幹細胞移植患者に生じたBreakthrough candidemiaの特徴」

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）

P-19 「寛解導入療法中の治療抵抗性播種性カンジダ症の一例」

小室 雅人（国立がん研究センター東病院 薬剤部）

16:30-18:00

**シンポジウム 3「皮膚科領域の真菌症診断 - 爪白癬完治を目指す戦略 -」**

共催：科研製薬株式会社

座長：坪井 良治（東京医科大学 皮膚科学分野）

金子 健彦（和洋女子大学 副学長）

S3-1 「爪白癬の病態生理」

平田 晶子（東邦大学医療センター大橋病院 形成外科）

S3-2 「白癬菌の簡易培養法」

三関 信夫（同愛記念病院 研究検査科細菌検査室）

S3-3 「道具にこだわる爪白癬治療 - 検体の善し悪しが治療結果を左右する -」

金子 健彦（和洋女子大学 副学長）

S3-4 「爪白癬に対する外用療法のポイント」

原田 和俊（東京医科大学 皮膚科学分野）

18:00-18:15

**幹事会報告・閉会の辞**

18:30-

**情報交換会 ※優秀演題賞表彰式 44F「ハーモニー」**



# 特別講演 1

## 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

「真菌の培養検査、感受性検査」

大野 秀明（埼玉医科大学総合医療センター 感染症科・感染制御科）

# 真菌の培養検査、感受性検査

大野 秀明

埼玉医科大学総合医療センター 感染症科・感染制御科

真菌感染症、なかでも深在性真菌症はおもに白血病や固形癌などの悪性疾患、免疫抑制薬投与、HIV感染など免疫能低下患者に合併することが多く、しばし重篤で致命的である。また、健常者に発病する深在性真菌症も認められ、ときとしてこれらの真菌症も生命を脅かすことがある。前者の代表的なものとして侵襲性アスペルギルス症や侵襲性カンジダ症、クリプトコックス症、ニューモシスチス肺炎、接合菌症が、後者としてコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、クリプトコックス症と云った、いわゆる地域流行型真菌症があげられる。

深在性真菌症の診断においても他の感染症と同様、臨床所見、画像所見、血液生化学的検査、微生物学的検査、病理組織学的検査、免疫学的検査などの結果をもとに診断される。一般的に深在性真菌症では患者背景から早期診断が予後に密接に関係するため、病原体検出は極めて重要な要素となる。培養法等による病原真菌の無菌的臨床検体からの証明は真菌症診断の gold standard であるが、原因真菌検出は必ずしも容易ではない。深在性真菌感染症においては臨床検体の取り扱い方や処理法、培地の選択、培養条件など結果に影響をあたえる因子も多く、目的とする菌種によって培養法を考慮する必要性もときに生じる。一方、病理組織学的診断法も診断に有力な検査法であり、補助的診断法として血清学的診断法や遺伝子診断法がわが国では使用可能である。血清診断法は一部ではキット化されており、操作も簡便で、臨床現場では有力な診断法となっている。また、遺伝子診断法は真菌感染症においても有用な検査法と考えられるが、標準的な方法が現時点で定まっておらず、いまだ実験室段階の検査法である。さらに、感染症治療において有益な情報となるのが菌の薬剤感受性である。真菌においては糸状菌、酵母様真菌では薬剤感受性検査の方法は若干異なり、やや煩雑さが認められるが、一般検査室で導入しているところも散見される。従来、真菌の薬剤耐性は臨床的には大きな問題とはなっていなかったが、近年アゾール耐性アスペルギルス属、キャンディン耐性 *C. glabrata* などが問題視されるようになってきている。

本講演では、深在性真菌感染症診断のための検査、おもに培養法や薬剤感受性検査について概略を述べると共に、それぞれの問題点や将来的な展望について考えてみたいと思う。

# 略 歴

大野 秀明 (おおの ひであき)

## 学歴

平成3年3月 長崎大学医学部卒業

平成9年3月 長崎大学大学院医学研究科博士課程内科学専攻修了(医学博士)

## 職歴

平成3年 長崎大学医学部附属病院第二内科(研修医)

平成9年 北松(ほくしょう)中央病院内科(内科医長)

平成10年 地方職員共済組合長崎県診療所(所長)

平成12年 長崎大学医学部(助手・第二内科)

平成12年 米国 Albert Einstein College of Medicine(研究員)

平成15年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析制御学講座(助手・第二内科)

平成15年 長崎大学医学部(講師)

平成17年 地方職員共済組合長崎県診療所(所長)

平成20年 国立感染症研究所 真菌部(生物活性物質部)(室長)

平成26年 埼玉医科大学総合医療センター感染症科・感染制御科(教授)

国立感染症研究所真菌部客員研究員

現在に至る

## 専門医等

日本内科学会認定医・総合内科専門医、日本感染症学会感染症専門医・指導医、

日本呼吸器学会呼吸器専門医、日本結核病学会結核・抗酸菌症指導医、

日本化学療法学会抗菌化学療法指導医、厚生労働省認定臨床研修指導医など



# 特別講演 2

## 座長

吉田 稔（帝京大学医学部溝口病院 第4内科）

## 演者

「真菌症の病理学的断面－形態による診断と病態解析の意味－」

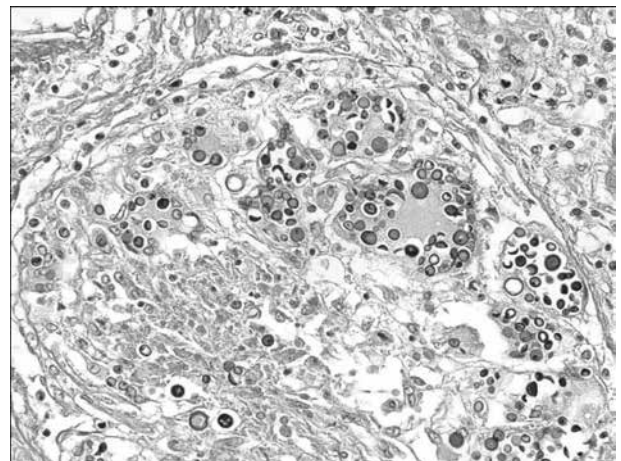
澁谷 和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）

# 真菌症の病理学的断面 —形態による診断と病態解析の意味—

澁谷 和俊

東邦大学医学部 病院病理学講座

病理学や病理診断がこれほど深く関わる感染症学の領域は、医真菌学の他にありません。最たる所以は、真菌が哺乳類の細胞とほぼ同じの大きさであることによると考えています。真菌は、多くの病理医にとって馴染みの深いがん細胞と同じ大きさであり、病変内で相互に密着することも稀ではありません。がんの研究や診断に関わる病理組織学的なノウハウを取り込み易かったことは、容易に伺えます。斯界の泰斗である故奥平雅彦教授は、日本医真菌学会50周年記念誌(2006)の中で、我が国における系統的な内蔵真菌症に関する研究が、1952年に組織された文部省総合研究「糸状菌症」班の活動を嚆矢であることを記しています。更に、奥平先生ご自身がカンジダとアスペルギルスの形態的鑑別から医真菌学の深奥に踏み込まれたと述べられておられます。今日、医真菌学と病理学は一層の密接な関連の中で進歩を遂げ、研究、診断、いずれの分野でも大切な役割を担っています。研究の分野では、多岐に亘る専門分野の統合がなければ一流誌への掲載が難しくなっている今日、分子レベルでの仮説を可視化し、ヒトの病態への外挿を可能とする病理学の貢献は、より重要なものとなっています。また、臨床例の集積と形態解析は、病態解明の一助となるばかりか、動物モデル作成に貴重な示唆を与えています。本講演では、真菌症を対象とした実臨床や研究の中で病理学が歩んできた道のりについて考えて行きたいと思います。また、話の中で、感染症であるのに新生物疾患を意味するオーマがクリプトコックス感染による結節性病変の呼称に付与されている(クリプトコッコーマ)謎などにも触れてみたいと思います。





## 略 歴

澁谷 和俊（しぶや かずとし）

昭和52年3月 慶応義塾大学工学部退学  
昭和52年4月 東邦大学医学部入学  
昭和58年3月 東邦大学医学部卒業  
昭和62年3月 東邦大学大学院医学研究科(形態系病理学専攻)退学  
平成元年10月 東邦大学医学部講師(大橋病院病理学研究室)  
平成17年6月 東邦大学医学部教授(病院病理学講座)  
平成25年6月 東邦大学副医学部長

### 役職

医学系大学倫理委員会連絡会議理事、日本医真菌学会理事、日本医真菌学会代議員、  
日本病理学会学術評議員、Pathology International(日本病理学会機関誌)Vice-Editor in Chief、  
Medical Mycology (ISHAM機関誌) Editor、日本感染症学会評議員  
国立感染症研究所客員研究員、北京大学第一医院客員教授、上海中醫藥大學客員教授



# シンポジウム 1

## 内科・救急領域の真菌症診断

### 座長

神田 善伸（自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター 血液科）  
安藤 常浩（日本赤十字社医療センター 感染症科／感染対策室）

### 演者

- S1-1 「肺真菌症の画像診断 ～多彩な所見とその病態病理～」  
安藤 常浩（日本赤十字社医療センター 感染症科／感染対策室）
- S1-2 「ニューモシスチス肺炎とβ-D-グルカン」  
田坂 定智（弘前大学大学院医学研究科 呼吸器内科学）
- S1-3 「血液領域の深在性真菌症診断におけるバイオマーカー」  
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）
- S1-4 「救急集中治療領域の深在性真菌症診療～リスク因子評価と経験的治療」  
志馬 伸朗（広島大学大学院医歯薬保健学研究院  
応用生命科学部門救急集中治療医学）

共催

MSD 株式会社

# S1-1. 肺真菌症の画像診断 ～多彩な所見とその病態病理～

安藤 常浩

日本赤十字社医療センター 感染症科／感染対策室

真菌感染症の多くは浮遊する菌糸(孢子)を吸入し、肺を侵入門戸とし感染、肺真菌症を発症する。おもにアスペルギルス、クリプトコッカス、ニューモシスチス、ムーコル、まれにトリコスポロン、スケドスポリウム、フサリウム、シゾフィラム、さらに輸入真菌症としてヒストプラズマ、コクシジオイデスなどによる肺真菌症がある。臨床的にこれら原因真菌の検出同定は容易でなく画像診断が重要な手掛かりとなる。画像所見のみで原因真菌を想定し抗真菌薬を選択することもある。その際画像診断が患者の予後を左右するため、鑑別診断も含め十分な理解と慎重な判断を要する。画像所見は、すなわち病巣の病態病理を反映している。典型的な病理像の理解は重要ではあるが、多彩な反応を示すものもある。特に肺アスペルギルス症(肺ア症)では好中球減少の有無やその推移、空洞など既存肺の構造変化やアレルギー素因など臨床背景で病態病理が異なり、画像所見も多彩で経時的な変化を伴う。

肺真菌症の画像所見として以下に示す典型的な所見とバリエーションについて認識し、それぞれの疾患背景を含んだ病態病理を理解することが診断精度の向上、ひいては予後の改善につながると考える。

肺アスペルギルス症：好中球減少に伴う侵襲性肺ア症(IPA)では早期にhalo signを伴う結節、その後生じるair-crescent sign(三日月状の空隙)が特徴的。好中球減少のないIPAでは不整形の浸潤影や空洞を呈する。慢性肺ア症では多くは既存肺の空洞や気管支拡張など構造変化をもとに空洞の拡大、菌球形成、周囲の濃度上昇を伴う。時に広範な陰影を呈する。アレルギー性気管支肺ア症ではmucoid impactionを伴う嚢胞状気管支拡張と浸潤影を認める。

肺ムーコル症：浸潤影や結節/腫瘤影、楔状影を呈する。まれにhalo signを伴う。また、halo signとは逆のパターンのreversed halo signをとくに好中球減少時に認めることがあり特徴的とされる。好中球減少がない場合は空洞を伴う浸潤影を呈する。

クリプトコッカス症：単発～多発結節影を呈することが多い。浸潤影、空洞、胸水を認めることもある。HIV/AIDSなどによる免疫低下状態では多彩な所見を呈するとされる。

ニューモシスチス肺炎：両側対称性で中枢側優位に分布するすりガラス影や線状網状影を呈する。嚢胞や結節を認めることもある。

## 略 歴

安藤 常浩 (あんどう つねひろ)

平成2年 山形大学医学部 卒業

日本赤十字社医療センター 内科研修医

平成4年 同 呼吸器内科

平成16年 同 呼吸器内科 副部長

平成18年 同 感染対策室長

平成22年 同 感染症科部長代理兼任

内科認定医、専門医、指導医、呼吸器専門医、指導医、ICD (infection control doctor)  
身体障害者福祉法指定医 (呼吸器機能障害、ヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能障害)

### 所属学会

内科学会、呼吸器学会、感染症学会、環境感染症学会、化学療法学会、結核病学会、医真菌学会、  
AIDS学会、抗加齢学会、東洋医学会、温泉気候物理医学会

### 研究

呼吸器感染症、とくに肺アスペルギルス症の臨床と病理について

東邦大学医学部病理学教室 (学位取得)

Pathophysiological Implication of Computed Tomography Images of Chronic Pulmonary Aspergillosis ; Jpn. J. Infect. Dis., 69, 118-126.

## S1-2. ニューモシスチス肺炎と $\beta$ -D-グルカン

田坂 定智

弘前大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

ニューモシスチス肺炎(PCP)は子囊菌の一種である *Pneumocystis jirovecii* による肺炎であり、HIV感染や造血幹細胞移植などで細胞性免疫が高度に障害されている患者に発症する。近年、悪性腫瘍に対する化学療法、膠原病や臓器移植後に対する免疫抑制療法などに関連したPCPを診る機会が増えているが、こうした非HIV患者のPCPは進行が急速で、重篤な呼吸不全をきたしやすい。また *P. jirovecii* は培養が困難なため、気管支肺胞洗浄液などの呼吸器検体で鏡検により菌体を確認する必要があるが、非HIV患者では肺内の菌体が少ないため診断に難渋することも少なくない。PCR法によるニューモシスチスDNAの検出は感度の高い検査だが、現時点で保険適用がなく、偽陽性も少なくない。このため深在性真菌症の血清マーカーである $\beta$ -D-グルカンが補助診断に広く用いられ、その有用性が報告されている。 $\beta$ -D-グルカンは真菌の細胞壁を構成する多糖類であり、接合菌を除く真菌に共通して存在する。血液中の $\beta$ -D-グルカン濃度をカプトガニの血球成分を用いて計測する技術は本邦で開発され、現在では深在性真菌症の臨床診断において欠かせないツールとなっている。筆者らがPCP疑いで気管支肺胞洗浄を行った295例(血液疾患 102例、膠原病 51例、HIV 16例など)を対象に行った後方視的症例対照研究では血清 $\beta$ -D-グルカンの感度は92.3%、特異度は86.1%であった。また健常者でも一定の割合で *P. jirovecii* の定着がみられることが近年明らかになっており、PCR偽陽性の要因と考えられるが、 $\beta$ -D-グルカンはこうした定着とPCPとの鑑別にも有用であり、治療開始の判断材料になると考えられる。一方、 $\beta$ -D-グルカンには複数の測定方法が存在し、相互に結果が一致しない場合があることや、信頼できるカットオフ値が存在しないこと、血液製剤やある種の経管栄養などにより偽陽性を示すことなど問題点も多い。また $\beta$ -D-グルカンは定量性を有する指標と考えられるが、治療効果の判定などに応用することができるかについては、結論が得られていない。 $\beta$ -D-グルカンは有用な検査法であるが、あくまでも補助診断であり、PCPの診断や治療開始の判断は臨床像、微生物検査、画像所見などを総合的に判断して行われるべきであることを改めて強調したい。

## 略 歴

田坂 定智 (たさか さだとも)

- 平成2年3月 慶應義塾大学医学部卒業
- 平成2年4月 慶應義塾大学病院内科研修医
- 平成3年4月 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程入学
- 平成7年4月 慶應義塾大学医学部助手(専修医)(内科学)
- 平成9年7月 米国ハーバード大学公衆衛生大学院研究員
- 平成11年12月 米国ケース・ウェスタン・リザーブ大学小児科学研究員
- 平成12年7月 日本鋼管病院内科医長
- 平成17年4月 慶應義塾大学助手(医学部内科学)
- 平成23年10月 慶應義塾大学医学部専任講師(内科学)
- 平成28年1月 弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座教授(現在に至る)

### 所属学会

日本内科学会(認定内科医、総合内科専門医)、日本呼吸器学会(専門医、指導医、代議員)、  
日本呼吸器内視鏡学会(気管支鏡専門医、指導医)、日本感染症学会(専門医)、  
日本化学療法学会(抗菌化学療法指導医)、日本Shock学会(評議員)、  
American Thoracic Societyなど

### 受賞

- 平成17年 日本呼吸器学会奨励賞
- 平成25年 日本呼吸器学会熊谷賞

## S1-3. 血液領域の深在性真菌症診断における バイオマーカー

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

血液領域における深在性真菌症 (IFD) では侵襲性アスペルギルス症 (IA) が最も多く、侵襲性カンジダ症 (IC) がそれに続く。また近年、ムーコル、トリコスポロン、フサリウムなどによる新興真菌感染症の報告もみられる。真菌の培養検査は一般に感度が低く、病状が進行してからでないと陽性になりにくいことから、有用性は限定的である。このため、培養以外の菌学的検査としてバイオマーカーが重要となる。

$\beta$ -D-グルカン ( $\beta$ DG) はムーコル、クリプトコッカスを除く多くの真菌における細胞壁の構成成分で、IC、IAなどのIFDの診断に有用な血清検査としてわが国で開発された。複数の検査キットがあり、海外ではFungitellが用いられEORTC/MSGの診断基準にも採用されているが、わが国で使用可能なのはファンギテックGテストMK IIとワコーの2種類で、感度は前者が、特異度は後者が優れる傾向にある。 $\beta$ DGはトリコスポロン症、フサリウム症でも陽性となることが多い。

アスペルギルスガラクトマンナン抗原 (GM) はアスペルギルスの細胞壁の構成成分で、アスペルギルスの発育や組織浸潤の際に周囲に放出される。血清GMのIA診断における有用性については多数の報告がなされている。従来、血清GMの閾値は1.5が用いられていたが、造血幹細胞移植、化学療法などを受ける易感染性宿主においては感度が低いため、現在では一般的に0.5を閾値として用いている。抗糸状菌薬の投与が行われていると、GMの感度は低下し、偽陰性の頻度が増加する。侵襲性肺アスペルギルス症診断においては気管支肺胞洗浄液中のGMも有用である。

$\beta$ DG、GMとも偽陽性に注意が必要である。 $\beta$ DGはセルロース系透析膜、大量ガーゼといった医療材料、血液製剤の使用などによる偽陽性の報告がある。GMは同種移植後や消化管の慢性GVHDを発症している場合などに偽陽性の頻度が高くなることが報告されている。 $\beta$ DGやGMはその絶対値や推移が臨床経過や予後と関連するという報告もみられる。

海外では近年、アスペルギルスPCRのエビデンスが蓄積され、IA診断においてPCRはGM、 $\beta$ DGと同等の有用性と考えられる。また、GMとPCRを組みわせることで診断精度が上がるということが報告されている。ムーコル症では有用なバイオマーカーがなく診断が特に難しいが、近年、PCRの有用性が報告されている。



## 略 歴

木村 俊一（きむら しゅんいち）

平成15年3月	岐阜大学医学部医学科卒業		
平成15年5月	医療法人鉄蕉会亀田総合病院	初期研修医	
平成17年4月	同	総合診療・感染症科	後期研修医
平成19年4月	同	血液・腫瘍内科	後期研修医
平成21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
平成21年12月	同		助教
平成28年4月	同		講師

### 所属学会

日本内科学会、日本血液学会、日本造血細胞移植学会、日本臨床腫瘍学会、日本感染症学会、日本医真菌学会、日本がんサポーターブケア学会

日本内科学会認定内科医、日本血液学会専門医・指導医、日本造血細胞移植学会認定医

### 賞罰

- 平成26年度自治医科大学医学部研究奨励金  
血液疾患患者から検出されるグラム陽性桿菌の詳細分析
- 第15回真菌症フォーラム学術集会（平成26年）奨励賞  
同種造血幹細胞移植後のアスペルギルスガラクトマンナン抗原偽陽性についての検討．GM抗原量の推移の意義．
- 第33回日本造血幹細胞移植学会総会（平成23年）学術奨励賞  
L-index：造血幹細胞移植後のリンパ球減少の程度と持続期間の両者を同時に評価する新しい指標の提案
- 第13回真菌症フォーラム学術集会（平成24年）優秀賞  
大量キロサイト療法による地固め療法を受ける急性骨髄性白血病患者におけるD-indexの検討

## S1-4. 救急集中治療領域の深在性真菌症診療 ～リスク因子評価と経験的治療

志馬 伸朗

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門救急集中治療医学

救急集中治療領域における感染症の中で、深在性真菌症、とりわけ深在性カンジダ症への対策は重要課題の一つである。深在性カンジダ症の確定診断は血液や無菌献体からの培養同定検査に依るが、その診断精度は高くなく、また、培養陽性までに時間を要することなどから、確定診断を持って治療を開始することが容易ではない。一方、とりわけ重症患者では、早期の治療開始が行えないことが患者の生命予後悪化に関連するとの報告がある。従って、確定診断前に深在性カンジダ症の蓋然性を評価し、より早期に経験的に抗真菌薬を投与する手法が採られる。

しかし、この蓋然性評価の手法は確立しているとはいえない。臨床的背景(広域抗菌薬の投与、人工呼吸や中心静脈カテーテル挿入、完全静脈栄養などの医療介入)にくわえ、カンジダの定着や保菌、あるいは $\beta$ -D-glucanなどを総合的に勘案する必要がある。危険因子をスコアリングする方法も報告されている。

一方、抗真菌薬の選択に関しても、議論が続いている。抗真菌薬に関しては、抗真菌スペクトラムに加え、組織移行性や副作用、臓器障害などの重症度も勘案した使用が求められる。

本講演では、深在性カンジダ症のリスク評価と、経験的(先取り)治療の有益性に関して、近年救急集中治療患者を対象として報告された新しい論文を含め評価し、よりよい診療に繋がる手法に関して整理してみたい。

## 略 歴

志馬 伸朗 (しめ のぶあき)

- 昭和63年 徳島大学医学部医学科卒業、京都府立医科大学麻醉科学教室入局  
以後、複数箇所病院勤務を経て
- 平成9年 京都府立医科大学 附属小児疾患研究施設外科第二部門／附属病院集中治療部・助手
- 平成12年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF) 研究員
- 平成14年 京都府立医科大学 附属病院集中治療部／麻醉科学教室／小児疾患研究施設外科第二部門・講師、集中治療部・副部長、感染対策部・副部長
- 平成24年 国立病院機構京都医療センター・診療部長(救命救急担当)／救命救急／センター長／感染制御部副部長
- 平成27年 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門救急集中治療医学・教授、広島大学病院・高度救命救急センター長／集中治療部長  
京都府立医科大学客員教授・同志社大学連携教授



# シンポジウム 2

## 真菌症診断の基礎研究

### 座長

石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）  
若山 恵（東邦大学医学部 病院病理学講座）

### 演者

#### Overview

石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

#### S2-1 「真菌の分泌蛋白質を標的にした真菌症診断系の開発」

山越 智（国立感染症研究所 真菌部）

#### S2-2 「実践医真菌症診断学 –病理医としての役割–」

伊藤 誠（医療法人豊田会刈谷豊田総合病院 病理診断科）

#### S2-3 「深在性真菌症診断における次世代シーケンサーの活用」

菊池 賢（東京女子医科大学 感染症科）

#### Closing

若山 恵（東邦大学医学部 病院病理学講座）

共催

大日本住友製薬株式会社

# Overview

## 略 歴

石橋 健一 (いしばし けんいち)

東京薬科大学薬学部 免疫学教室

講師

平成12年3月 東京薬科大学 薬学部 薬学科 修了

平成17年3月 東京薬科大学 薬学部大学院 博士後期過程 修了

平成19年4月 東京薬科大学 薬学部 助手

平成19年7月 東京薬科大学 薬学部 助教

平成27年4月 東京薬科大学 薬学部 講師

学会活動

日本医真菌学会, 日本細菌学会, 日本薬学会, 日本免疫学会

日本医真菌学会代議員, 用語委員

# Closing

## 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

昭和61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

平成2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)

平成6年 同上 講師

平成16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

平成18年 同上 臨床検査科部長兼病理科部長

平成21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

## S2-1. 真菌の分泌蛋白質を標的にした真菌症診断系の開発

山越 智、梅山 隆、名木 稔、犬飼 達也、中村 茂樹、宮崎 義継

国立感染症研究所 真菌部

真菌症の中でも臓器や播種性真菌症として発症する深在性真菌症は、骨髄・臓器移植あるいはHIV感染等により免疫力の低下した患者で問題になり、高度医療の普及と高齢化に伴い増加している。早期の診断・治療が重篤化を避けるために必要であるが、現状では十分とはいえず、新しい診断薬・治療薬の開発が望まれている。

そこで、我々は主要な深在性真菌症のなかでもカンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症の新しい診断薬、治療薬の開発のために、それぞれの原因真菌の細胞壁、細胞膜、および分泌蛋白質を網羅的に同定し機能解析することを試みている。真核生物の蛋白質細胞内輸送メカニズムは種を越えて保存されていることから、哺乳類で細胞膜および分泌蛋白質を網羅的に同定することができるSST-REX (signal sequence trap by retrovirus-mediated expression screening) 法を、真菌の細胞表層および分泌蛋白質の網羅的同定に応用した。レトロウイルスベクターを用いてcDNA発現ライブラリーを構築し、動物細胞に感染させた。得られた細胞クローン中のcDNAをPCRで増幅後シーケンス解析しカタログ化した。

深在性真菌症の中でもアスペルギルス症においては、より優れた診断薬が期待されていることから、主要な原因菌である*A. fumigatus*を標的として先行して研究を進めている。SST-REX法により得られた113種類の遺伝子から、十数種類の菌体外蛋白質を選び、抗体の作製を試みた。現在までにいくつかの遺伝子産物に対するプロトタイプサンドイッチELISA検出系を構築し、診断薬としての可能性を検討している。また、これら菌体外蛋白質には病原性に関与するものが多く見つかっており、新たな治療法の開発につなげるために遺伝子欠損株の作製等により解析を行っている。



## 略 歴

山越 智 (やまごえ さとし)

平成2年9月 日本学術振興会特別研究員

平成2年10月 国立予防衛生研究所 抗生物質部 研究員

平成4年7月 国立予防衛生研究所 生物活性物質部 研究員(部名変更)

平成9年4月 国立感染症研究所 生物活性物質部 研究員(所名変更)

平成11年4月 国立感染症研究所 生物活性物質部 主任研究官

平成25年4月 国立感染症研究所 真菌部 主任研究官(部名変更) 現在に至る

## S2-2. 実践医真菌症診断学 —病理医としての役割—

伊藤 誠

医療法人豊田会刈谷豊田総合病院 病理診断科

病理医に対する一般の臨床家のイメージは「腫瘍の診断をする医者」との位置づけかもしれませんが、しかし、実践では病理診断（細胞診を含む）や病理解剖で扱う感染症の症例数は腫瘍のそれを凌駕しています。視野を広げて考えると、胃生検でのヘリコバクター感染の証明、子宮頸部細胞診におけるヒトパピローマウイルスによる異形成上皮の診断なども、病理医がかかわる感染症診断の仕事の範疇と言えます。

今回の発表では、病理医として普段から感じている真菌症の病理診断の問題点について各論的に紹介し、今後の基礎研究・臨床研究に託すべき課題を論じたいと考えます。

### 1. 深在性真菌症の病理診断：最適な病理検体の取り扱いはまず培養から

画像診断や真菌抗原検査が発達した現在でも、病原真菌の分離・同定を行うことが基礎研究に欠かせません。病理医は臨床から検査に供される検体を、なるべくホルマリン固定前の生の状態で受け取り、まずは培養検査を優先させるように検査の手順を見直す必要があります。慢性肺アスペルギルス症や副鼻腔真菌症を例に挙げて、感染症検査の最適化について考えてみたいと思います。

### 2. 慢性肺アスペルギルス症の病理診断

慢性肺アスペルギルス症の病態は、我が国でも詳細な臨床的研究が進み治療や予後に一定の見解が得られつつあります。病理医は肺切除材料を通して、単純菌球性アスペルギルス症や侵襲性感染に発展する前段階の器質化進行期の病変に多く接する機会があります。しかし、慢性肺アスペルギルス症の記述的な病理診断の記載法や、気道破壊から線維性器質化に至る活動期の変化をどう捉えるかについて、定まった見解はありません。慢性肺アスペルギルス症の活動期病変とは何かという視点で私見を述べます。

### 3. 生前診断の難しい重症深在性真菌症の診断

血清学的に $\beta$ -D-グルカン値の上昇が生じにくいために早期診断が難しい深在性真菌症が、侵襲性ムーコル症とクリプトコックス症です。糖尿病と慢性腎不全を契機に発症した侵襲性カニンガハメラ感染症と低用量メトトレキセート治療中のリウマチ患者に発症した播種性クリプトコックス症を例に、深在性真菌症の診断の限界と将来への基礎研究への期待を語りたいと思います。

# 略 歴

伊藤 誠 (いとう まこと)

昭和31年12月生まれ(愛知県出身)

## 現職

医療法人豊田会刈谷豊田総合病院 病理診断科 部長(院長補佐)

## 学歴及び職歴

昭和57年3月 信州大学医学部卒業

昭和61年3月 信州大学大学院医学系研究科(病理学第2講座)修了

昭和61年4月 信州大学医学部助手(病理学第2講座)

平成3年-平成5年

サウスカロライナ医科大学病理学講座客員助教授

平成7年8月 信州大学医学部助教授(病理学第2講座)

平成12年10月-平成13年3月

名古屋大学医学部特別研究員(病理学第1講座)

平成13年4月 刈谷豊田総合病院病理診断科部長

平成28年4月 刈谷豊田総合病院病理診断科部長兼任院長補佐

非常勤講師：信州大学，名古屋大学，藤田保健衛生大学

## 専門領域

感染症病理学(特に深在性真菌症)

感染管理学(刈谷豊田総合病院ICTリーダー)

聴覚器官の解剖学

## 学会活動

日本病理学会 日本医真菌学会 日本臨床細胞学会 日本感染症学会

日本環境感染学会 日本臨床微生物学会

日本病理学会評議員・Pathology International 査読委員

日本医真菌学会 Medical Mycology Journal 編集委員

日本感染症学会 Infection Control Doctor

## S2-3. 深在性真菌症診断における 次世代シーケンサーの活用

菊池 賢

東京女子医科大学 感染症科

深在性真菌症の診断の基本が培養検査であることは当然であるが、カテーテル血流感染、感染性心内膜炎などの真菌血症の明らかな症例以外での陽性率は低く、主たる感染部位である呼吸器系の場合、偽陰性の場合が少なくない。宿主の免疫状態が不良で、多くの抗菌薬が投与された後、除外診断で疑われるか、 $\beta$ -D-グルカンやアスペルギルス抗原などの血清診断で起病菌未確定のまま抗真菌薬を選択せざるを得ない深在性真菌症は少なくない。我々はこれまでに感染性心内膜炎などの無菌部位検体、FFPE、全血などを用いて、細菌の場合は、16S rRNA gene, *sodA*, *groEL*, *rpoB*などのhouse keeping gene真菌ではITS1, ITS2, 26S rRNA gene (D1/D2 region)などをPCR-direct sequenceすることで、診断を行ってきた。これまでの成績から、組織内のDNAは比較的長期に残存しており、感染性心内膜炎の治療が完了し、数年が経過して待機手術となって採取された検体でも診断可能だった症例があった。この手法は、培養陰性の種々の感染症に適応できるが、このシステムを用いても、培養陰性心内膜炎のほぼ半数は同定できなかった。PCRサイクル数を上げたり、nested PCRを利用して感度を高めると、酵素等の試薬に含まれるごく微量なDNAが必ず増幅されてくること、汚染菌と真の起病菌の鑑別が難しいものが存在し、陽性基準を決められないこと、などの問題点があり、新しい手法の必要性を切に感じていた。我々は、現在、次世代DNAシーケンサー(NGS)を用いたメタゲノム解析を培養陰性の無菌部位検体の感染症診断に応用している。得られたリードからヒトDNA配列をマッピングソフトBWAで除き、残りをlocal BLSTで解析している。原則的にNGSでは試料に含まれる全てのDNA配列を読むので、想定する菌種に一致するリード数から、診断の基準値を設定している。病原臨床的意義などの解釈が必要ではあるが、NGS法では起病菌として想定していなかった微生物が検出された症例もあり、これまでに不明だった深在性真菌症の原因解明につながる可能性を示している。panfungal primerで同定確定のできない菌種にも応用可能であり、分子疫学情報、耐性遺伝子、病原遺伝子も同時に確認できる。カットオフ値の設定、多量に混入するヒトDNAの排除など、技術的問題も抱えているが、NGS法は今後、新たな深在性真菌症診断手法として期待できると考えている。

## 略 歴

菊池 賢 (きくち けん)

- 昭和54年4月 信州大学医学部入学  
昭和60年3月 信州大学医学部卒業  
昭和60年5月 東京女子医科大学第二内科入局  
昭和60年5月 医師国家試験合格  
平成1年4月 東京女子医科大学中央検査部・第二内科助手  
平成3年4月 医学博士号取得  
平成6年3月 日本感染症学会評議員  
平成6年8月 東京女子医科大学中央検査部感染対策科・第二内科助手  
平成6年10月 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Infectious Disease Service, Research Fellow  
平成8年1月 The Rockefeller University, Laboratory of Microbiology, Guest investigator  
Microbial Drug Resistance (Quarterly, pressed in USA) 編集委員 (The editorial board member) ~ 継続中  
平成8年6月 The Rockefeller University, Laboratory of Microbiology, Guest scientist (Postdoctoral Fellow equivalent)  
平成9年6月 東京女子医科大学中央検査部感染対策科・第二内科帰局  
平成10年1月 日本臨床微生物学会編集委員  
平成11年1月 日本臨床微生物学会評議員  
平成11年6月 厚生省・日本感染症学会合同感染対策相談窓口回答者  
平成11年8月 東京女子医科大学感染対策科講師  
平成12年2月 日本臨床微生物学会幹事, Infection Control Doctor  
平成13年1月 日本化学療法学会評議員  
平成13年2月 日本臨床微生物学会感染症検査検討委員会委員長, 日本臨床微生物学会ホームページ委員会委員  
平成13年8月 厚生労働省主催感染対策講習会講師  
平成14年2月 日本臨床微生物学会教育委員会委員, 日本臨床微生物学会感染症検査検討委員会副委員長  
平成14年4月 東京女子医科大学感染症科講師 (所属部署名称変更)  
平成14年6月 日本細菌学会評議員  
平成18年1月 日本細菌学会編集委員, American Society for Microbiology Online Mentor  
平成18年4月 順天堂大学医学部感染制御科学講師  
平成19年4月 順天堂大学医学部感染制御科学先任准教授 (助教授), 獨協医科大学臨床検査医学非常勤講師, 日本呼吸器病学会「呼吸器感染症に関するガイドライン委員会」委員, 全国老人保健施設協会管理運営委員会施設運営部会部会員  
平成21年8月 日本医真菌学会編集委員  
平成23年7月 Journal of Infection Chemotherapy 編集委員  
平成24年1月 Microbiology and Immunology 編集委員  
平成24年4月 日本大学歯学部細菌学非常勤講師  
平成24年5月 日本臨床微生物学会編集・ホームページ委員会・副委員長  
平成26年1月 日本臨床微生物学会理事  
平成26年4月 東京女子医科大学感染症科教授・感染対策部部長, 順天堂大学医学部細菌学・感染制御科学非常勤講師  
平成26年10月 日本感染症学会東日本地方会理事  
平成27年1月 Microbiology and Immunology 副編集長, 日本細菌学会 用語委員



# シンポジウム 3

## 皮膚科領域の真菌症診断 －爪白癬完治を目指す戦略－

### 座長

坪井 良治（東京医科大学 皮膚科学分野）

金子 健彦（和洋女子大学 副学長）

### 演者

#### S3-1 「爪白癬の病態生理」

平田 晶子（東邦大学医療センター大橋病院 形成外科）

#### S3-2 「白癬菌の簡易培養法」

三関 信夫（同愛記念病院 研究検査科細菌検査室）

#### S3-3 「道具にこだわる爪白癬治療 －検体の善し悪しが治療結果を左右する－」

金子 健彦（和洋女子大学 副学長）

#### S3-4 「爪白癬に対する外用療法のポイント」

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

## S3-1. 爪白癬の病態生理

平田 晶子

東邦大学医療センター大橋病院 形成外科

【はじめに】皮膚科領域では、難治性真菌感染症として重要な爪白癬の病態には未だに不明な点が少なくない。病態解明にはヒトの病変に対する検討が重要であるが、実際の診療では制約が多い。そこで、我々は壊疽により切断された趾端を用いて足趾全体の病理組織学的解析を行い、爪白癬の発生機序について検討した。

【材料と方法】爪甲を含む長軸方向に足趾の正中断面で組織学的標本を作成し、HEおよびPAS染色を施した後、光学顕微鏡下で組織学的に観察した。この際、爪甲と後爪郭を10区画に区分して、真菌の分布を検討した。

【結果】真菌は爪上皮、後爪郭背側、爪甲上1/3と下2/3間にはさまれるように観察された。また真菌は爪上皮に最も多く観察されたが、爪甲内ではランダムに分布していた。爪上皮の真菌の有無で比較したところ、爪上皮に真菌を認めた症例では、後爪郭に近い爪甲に真菌を認める症例が多かったが、爪上皮に真菌を認めなかった症例では、爪甲の遠位端に真菌が観察された。また真菌が爪床と爪甲に連続して観察される部分は認めなかった。

【考察】爪甲は、表層より爪甲背側層、中間層および腹側層の3層の硬質角層からなる層板構造を示す。その伸展様式は、爪母から3層構造を保ったまま先端に向かっており、特に背側爪は爪上皮を含む後爪郭から形成されている。真菌の分布と爪の伸展様式より、爪白癬の一亜型であるProximal subungual onychomycosis (PSO)は、真菌が爪上皮を含む後爪郭に付着して増殖し、爪甲に挟み込まれるように先端に向かって伸展していくことが予想された。爪上皮に真菌を認めたものでは爪甲の近位に、認めなかったものではその遠位にそれぞれ多い傾向が明らかとなった。以上より、爪白癬の組織学的検討は部分的な検体でのみ行われていたが、壊疽により切断に至った趾端を用いることで足趾全体の組織学的検討が可能となり、その発生機序解明の一助となることが示唆された。



## 略 歴

平田 晶子（ひらた あきこ）

平成10年 東邦大学卒業

平成12年 同大学形成外科入局

平成18年 同大学大学院修了

平成22年 同大学医療センター大橋病院形成外科助教

## S3-2. 白癬菌の簡易培養法

三関 信夫

同愛記念病院 研究検査科細菌検査室

真菌の培養検査には専用培地が必要で、発育させるのに長い日数を要する。従来の鏡検による同定法では経験が必要となり、人手の足りない細菌検査室では真菌の培養は敬遠されがちである。そこで、白癬菌を目的とする検体の採取から真菌同定までの一連の流れのどこかで時間の短縮が出来ないものかと考えた。

検体採取には白癬菌を目的とする場合、従来の綿棒による擦過・シャーレに落屑を採取して提出する方法以外に、頭白癬にはヘアブラシで、足白癬・体部白癬にはセロファン粘着テープを患部に圧着したものを直接平板培地に貼り検体とした。

培養で発育した白癬菌はラクトフェノールコットンブルーで染色し鏡検同定する。必要に応じてスライドカルチャーや尿素培地を用いて確認する。

近年、真菌も短時間で同定可能な機械が開発されているもののまだ普及していない。この同定法は特別な機材を必要としないので白癬菌の簡単な鑑別に適していると考えた。

## 略 歴

三関 信夫（みせき のぶお）

昭和59年 京浜学園臨床検査学科卒業

同年4月 同愛記念病院研究検査科勤務

## S3-3. 道具にこだわる爪白癬治療 －検体の善し悪しが治療結果を左右する－

金子 健彦

和洋女子大学 副学長

爪白癬の病型としては、遠位側縁爪甲下爪真菌症(DLSO)、表在性白色爪真菌症(SWO)、近位爪甲下爪真菌症(PSO)、全異栄養性爪真菌症(TDO)があり、そのいずれにおいても、直接鏡検による確実な診断が肝要である。例えば、DLSOであれば、爪の先端から検体を採取するのではなく、ニッパ型の爪切りで病爪を切り取った後に、病変部と正常部位との境界近くの皮膚側(爪床)を採取するとよいとされるが、その際使用するニッパ型爪切りも、種類によって採取の難易度が大きく異なる。病型がSWOであれば、ニッパは用いず15番メスで薄く表面をそぐように採取するべきであろう。さらに鏡検においては爪を大きく切ってスライドガラスに乗せても、厚い切片内で真菌要素を確認するのは困難である。

本講演では、道具へのこだわりが始まり、検体採取のコツ、培養と鏡検、顕微鏡写真撮影まで、教科書には載っていない蘊蓄を語る。

## 略 歴

金子 健彦（かねこ たけひこ）

- 昭和60年 信州大学医学部卒業
- 平成元年 信州大学大学院医学研究科修了
- 平成元年 東京大学医学部付属病院 皮膚科
- 平成2年 東京逋信病院 皮膚科
- 平成5年 NTT東日本関東病院 皮膚科
- 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 東京大学医学部付属病院 皮膚科
- 平成12年 同愛記念病院 皮膚科
- 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28年3月まで）
- 平成24年 和洋女子大学 生活科学系 人間栄養学研究室 教授
- 平成25年 和洋女子大学大学院 総合生活研究科 教授 併任
- 平成26年 和洋女子大学大学院 総合生活研究科長 併任（平成28年3月まで）
- 平成28年 和洋女子大学 副学長
- 平成28年 東邦大学医学部附属病院 病院病理学講座 客員教授併任

### 所属学会

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

## S3-4. 爪白癬に対する外用療法のポイント

原田 和俊

東京医科大学 皮膚科学分野

爪白癬は罹患率が人口の10%と考えられている疾患であり、皮膚科における最も重要なコモンディゼースのひとつである。しかし、皮膚科医が得意とする外用療法で爪白癬を治癒に導くのは極めて難しい。爪白癬のなかで頻度の高い病型であるDLSO型(distal and lateral subungual onychomycosis)は爪床から白癬菌が爪甲へ侵入するため、爪甲表面は正常な症例が多く、爪甲に抗真菌薬を塗布するだけでは白癬菌を除去することは困難である。

皮膚真菌症診断・治療ガイドラインによれば、テルビナフィンやイトラコナゾールの全身投与が爪白癬における標準療法である。しかし、高齢者の罹患率が高い爪白癬においては、すでに患者が多くの薬剤を内服しており、それらの薬剤との併用禁忌や併用注意により抗真菌薬の投与を選択しづらい症例を多く経験することも事実である。さらに肝疾患に罹患している患者や抗真菌薬投与後の採血の必要性に対して理解を得られない患者の爪白癬を抗真菌薬の全身投与で加療することは不可能である。また、白癬菌が爪甲表面から侵入するSWO型(superficial white onychomycosis)やdermatophytomaを形成する症例など、抗真菌薬の全身投与に反応しない例も皮膚科診療においてしばしば経験する。

2014年、本邦で爪白癬に適応を有する外用抗真菌薬エフィナコナゾールが承認された。エフィナコナゾールはこれまでの抗真菌薬に比べケラチンへの親和性が低く、爪甲表面に塗布した薬剤が爪甲全層に浸透したあと爪床まで到達することが実験的に示されている。従って、爪甲表面を外科的に削ったり、角質溶解剤との重層塗布を行ったりせずに、本薬剤を外用するのみで爪甲、爪床に感染している白癬菌を排除することが可能となった。

エフィナコナゾールの登場により、これまで抗真菌薬の全身投与による加療ができず、治療が難しかった爪白癬の症例に対し、新たな治療の選択肢が加わったことになる。本講演では爪白癬の外用療法の適応、ポイント、限界などについて解説する。

## 略 歴

原田 和俊（はらだ かずとし）

昭和63年3月 山梨県立都留高等学校卒業  
平成6年3月 山梨医科大学卒業  
平成6年5月 山梨医科大学皮膚科研修医  
平成8年4月 山梨医科大学皮膚科医員  
平成9年4月 山梨医科大学大学院入学  
(財)癌研究会癌研究所細胞生物部(野田哲生部長)  
平成13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  
平成14年6月 Stanford大学皮膚科(Paul A Khavari教授) postdoctoral fellow  
平成17年9月 山梨大学皮膚科助手  
平成19年2月 山梨大学皮膚科講師  
平成26年1月 東京医科大学皮膚科学分野准教授

### 専門分野

皮膚腫瘍、皮膚附属器疾患

### 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、  
皮膚悪性腫瘍学会、日本癌学会、再生医療学会





# ランチオンセミナー

## 座長

澁谷 和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）

## 演者

「アスペルギルス症を取り巻く最近の問題を考える」

渡邊 哲（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

共催

ファイザー株式会社

# アスペルギルス症を取り巻く最近の問題を考える

渡邊 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

治療薬としての抗細菌薬と比較して抗真菌薬はその種類、数とともに少ない。このことは深在性真菌症の治療戦略を考える上で大きな制限となる要因のひとつである。現在全世界的に新規抗真菌薬の開発は進められているが臨床応用までの道のりはいまだ長い。そのような中で、薬剤耐性アスペルギルスが欧州を中心に広がりを見せているという事実は我々臨床医にとって大きな脅威である。薬剤耐性化の要因は現在のところ大きくふたつ想定されている。農業国である欧州諸国で最大の要因として挙げられているのが耕作地における農薬の使用である。治療薬として最も頻用されているアゾール系薬と類似の構造を持つ成分(ラノステロールの脱メチル化阻害剤、DMI剤)を含有した農薬の散布により土壌中の *Aspergillus fumigatus* が医療用アゾール系薬にも耐性を有するようになったというストーリーである。耐性のメカニズムとして判明しているのはアゾール標的部位である Cyp51A をコードする遺伝子の点突然変異とプロモーター領域の縦列反復配列である。我が国におけるこのメカニズムによる耐性株は現在のところ極めて少ない。耐性化のもうひとつの要因はアスペルギルス症治療中に生じる遺伝子変異である。これは英国において最も問題視されており、近年の報告では英国国内の臨床分離株の20%以上が耐性株となっている。主な耐性メカニズムはやはり *cyp51A* 遺伝子の点突然変異であるが、メカニズムが判明していないものも多い。我が国は肺抗酸菌感染症の罹患率が高く、それを基礎疾患とする慢性肺アスペルギルス症の症例数が欧米と比較して多いと推定されているため、長期の抗真菌薬(実質的にアゾール系薬)の投与に伴う耐性株の増加は最も懸念される場所である。幸いなことに国内からの複数の報告によれば、*A. fumigatus* の薬剤耐性率は英国に比較して低い。一方で薬剤血中濃度が適正でなかった症例において耐性化がみられたとする症例も散見されるようになってきた。薬剤血中濃度と耐性化との関連については今後の検討が必要ではあるが、少なくとも定期的にTDMを実施することにより適切な薬剤血中濃度を保持することは入院および外来での治療戦略上重要であると言える。本セミナーでは真菌医学研究センターに保存されている臨床分離株を用いた解析結果を提示しながら、とくに慢性肺アスペルギルス症の治療戦略についての私見を述べさせていただく予定である。

# 略 歴

渡邊 哲 (わたなべ あきら)

## 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内科(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

日本医真菌学会評議員、編集委員

日本結核病学会評議員

Journal of Infection and Chemotherapy associate editor



# 一般演題 1 (ポスター)

## 座長

知花 博治 (千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野)

## 演者

- P-01 「Micafungin 投与中に Fks1 変異を有する *Candida fermentati* による真菌血症を認めた 1 例」  
小沼 貴晶 (東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科)
- P-02 「*Candida glabrata* の体系的且つ網羅的遺伝子組換え体を用いた病原性研究と抗真菌薬の開発」  
知花 博治 (千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野)
- P-03 「高病原性 *Cryptococcus gattii* は莢膜多糖構造を変化させ宿主免疫応答を回避する」  
浦井 誠 (国立感染症研究所 真菌部)
- P-04 「*Trichosporon asahii* のコロニー形態と菌体表面疎水性」  
市川 智恵 (明治薬科大学 感染制御学)
- P-05 「臨床検体から分離された多剤アゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 株の耐性機序の解明を目指した比較ゲノム的手法による解析」  
萩原 大祐 (千葉大学真菌医学研究センター)
- P-06 「*Candida parapsilosis* に対する免疫抑制薬タクロリムスのアポトーシス作用」  
張 音実 (明治薬科大学 微生物学)

## P-01. Micafungin投与中にFks1変異を有する *Candida fermentati*による真菌血症を認めた1例

小沼 貴晶<sup>1)</sup>、高橋 俊輔<sup>2)</sup>、喜友名朝彦<sup>2)</sup>、三春 祐太<sup>3)</sup>、鈴木 正人<sup>3)</sup>、  
柴田 浩子<sup>3)</sup>、加藤せい子<sup>1)</sup>、高橋 聡<sup>1)</sup>、東條 有伸<sup>1)</sup>

1) 東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科、2) 株式会社テクノスルガ・ラボ、  
3) 東京大学医科学研究所附属病院 臨床検査部

造血器疾患領域ではFLCZの予防投与の普及とともに、*non-albicans Candida spp.*による真菌血症が増加している。成人T細胞性白血病に臍帯血移植を施行した68歳男性。真菌感染予防にFLCZ 200mgを投与していた移植4日目の咽頭及び便の監視培養で酵母様真菌を認め、クロムアガーカンジダ寒天培地ではピンク色から紫色のコロニーを形成した。移植7日目に発熱を認めMCFG 150mg投与に変更したが、咽頭や便の真菌は消失しなかった。MCFG投与中の好中球生着後の移植47日目に発熱および血清β-D-グルカンの上昇を認め、血液培養から酵母様真菌が検出され、Vitek2 (ID-YST)により*C. famata*と同定した。腎機能障害に応じてL-AMB 50mg (体重40kg) および5-FC 2000mgを投与して真菌血症は改善した。菌種の同定のためにITS領域およびD1/D2領域の塩基配列を解析した結果、*C. fermentati*と判明した。また、Fks1遺伝子のhotspot1にキャンディン耐性となる変異を認めた。*Candida*属は種により抗真菌剤感受性が異なるため、遺伝子解析による稀な菌種の同定は重要である。

## P-02. *Candida glabrata*の体系的且つ網羅的遺伝子組換え体を用いた病原性研究と抗真菌薬の開発

知花 博治<sup>1)</sup>、高橋(中口) 梓<sup>1)</sup>、佐藤美智代<sup>1)</sup>、渡辺 亮<sup>2)</sup>、  
倉石 貴透<sup>2)</sup>、倉田祥一郎<sup>2)</sup>、宇野 潤<sup>1)</sup>

1) 千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野、  
2) 東北大学大学院薬学研究科 生命機能解析学分野

*Candida glabrata*全5,200遺伝子の体系的且つ網羅的遺伝子組換え体の作製を進め、以下の研究を進めている。

### 感染実験

・ YPD寒天培地上で生育状態が良い2,026の*C. glabrata*遺伝子欠損株について、合計7万匹のToll経路変異ショウジョウバエに接種し、致死率が低下した57遺伝子欠損株が見出した。

### 抗真菌薬の開発

・ 培地上で生育必須と評価した約1,000遺伝子を見出し、マウスやカイコを用いて病原性発現に必須な遺伝子の同定を進めており、その結果を基に抗真菌薬の標的として適切な標的分子のランキング化を進めている。

・ ステロール経路における新たな分子標的の探索、及びモルフォリン系抗真菌薬標的解析を行った。

・ 千葉大学保有合成化合物のうち450化合物中6種類の化合物に*C. glabrata*の生育阻害活性が確認された。その内1種類には*Aspergillus fumigatus*と*Cryptococcus neoformans*に対しても活性があり、動物細胞には活性が確認されなかった。今後分子標的の同定、並びに1万種類の化合物からスクリーニングを行い、標的分子のランキング上位に作用する薬剤の取得を目指す。

## P-03. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は莢膜多糖構造を変化させ宿主免疫応答を回避する

浦井 誠<sup>1)</sup>、金子 幸弘<sup>1,2)</sup>、上野 圭吾<sup>1)</sup>、大久保陽一郎<sup>3)</sup>、相澤 朋子<sup>4)</sup>、深澤 秀輔<sup>1)</sup>、杉田 隆<sup>5)</sup>、大野 秀明<sup>1,6)</sup>、澁谷 和俊<sup>3)</sup>、金城 雄樹<sup>1)</sup>、宮崎 義継<sup>1)</sup>

1) 国立感染症研究所 真菌部、2) 大阪市立大学大学院医学研究科 細菌学、  
3) 東邦大学医学部 病院病理学講座、4) 日本大学生物資源科学部 ぐらしの生物学科、  
5) 明治薬科大学 微生物学研究室、6) 埼玉医科大学総合医療センター 感染症科・感染制御科

*C. neoformans*によるクリプトコックス症は免疫不全患者で重症化するといわれている。一方、健常者に致死感染を起こす *C. gattii* が報告されているが、高病原性の原因は明らかでない。そこで、*C. gattii* 日本分離株 JP02 を用いて、高病原性に関与する因子の解明を試みた。JP02 株は *C. neoformans* H99 株と比べマウスに対する病原性が高く、肺病理解析で細胞性免疫を誘導しにくいことが示唆された。JP02 株の菌体や莢膜は H99 株と比べマウス樹状細胞に対する炎症性サイトカイン産生誘導能が低かった。両菌株の莢膜多糖の構造解析を行った結果、アセチル基結合様式が異なることが示唆されたため、アセチル基を除去した結果、サイトカイン産生誘導能が消失した。以上の結果は、*C. gattii* の高病原性に莢膜多糖構造に起因した免疫誘導能の低さが寄与することを示唆する。

## P-04. *Trichosporon asahii* のコロニー形態と菌体表面疎水性

市川 智恵、平田 千裕、武井 瑞季、池田 玲子  
明治薬科大学 感染制御学

*Trichosporon asahii* はトリコスポロン症の起因菌であるが、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、*T. asahii* が多様な形態を生じ、形態により他の表現型も変化する可能性を示している。本研究では、菌体表面の特徴として、各形態の菌体疎水性を解析した。

*T. asahii* の異なるコロニー形態の株を使用して菌体表面疎水性を解析した結果、コロニー形態により疎水性が異なることが示された。この疎水性は加熱殺菌では維持されていたが、ジメチルスルホキシド (DMSO) 処理後では低下した。DMSO 処理は細胞壁多糖類の抽出に用いられることから、菌体表層多糖類の糖組成を解析した結果、形態により組成が異なる結果が得られた。本研究の結果から、*T. asahii* では、形態変化によって糖組成や菌体表面疎水性の違いを生じており、環境へ適応していると考えられた。

## P-05. 臨床検体から分離された多剤アゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 株の耐性機序の解明を目指した比較ゲノム的手法による解析

萩原 大祐、渡邊 哲、五ノ井 透、亀井 克彦

千葉大学真菌医学研究センター

我々は慢性肺アスペルギルス症の治療目的でポリコナゾールを長期に投与している患者より、*A. fumigatus*を複数株分離した。これらの分離株を対象にマイクロサテライト解析や薬剤感受性試験を行った結果、治療開始後に分離された株がイトラコナゾール、ポリコナゾール、ミコナゾールに対する耐性を示した。したがって治療経過中に感染菌が耐性を獲得したものと推察された。

この多剤アゾール耐性の機序を解明するために、アゾール標的分子をコードする *cyp51A* 遺伝子の配列解析を行った。その結果、一部の株から Cyp51A アミノ酸変異 (G448S) が見付きポリコナゾール耐性の要因と考えられた。一方、*cyp51A* 遺伝子に変異の認められなかった株の耐性機序を明らかにするため、ゲノムの解読および配列比較を行った。これらの解析から、一部の株においてエルゴステロール合成経路に関連する遺伝子に変異が見つかったため、当該変異箇所がアゾール耐性に寄与するかを現在検証中である。

## P-06. *Candida parapsilosis* に対する免疫抑制薬 タクロリムスのアポトーシス作用

張 音実、小高 隆寛、倉門 早苗、杉田 隆

明治薬科大学 微生物学

タクロリムス (FK506) は、*Cryptococcus* 等の担子菌系酵母には単独で増殖抑制効果を示すが、子囊菌系酵母にはその作用を示さないと考えられてきた。本薬の抗菌スペクトルの再評価の過程で *Candida parapsilosis* sensu stricto にその作用を示すことを見いだした。本研究では、*C. parapsilosis* に対する FK506 の増殖抑制作用の機序を検討した。

FK506 は、*C. parapsilosis* に対して、0.125 ~ 0.25 μg/mL の低濃度で増殖抑制作用を示したが、*C. parapsilosis* sensu lato である *C. metapsilosis* と *C. orthopsilosis* には作用を示さなかった。Geldanamycin A 存在下では、*C. parapsilosis* に対する感受性に変化は見られなかった。FK506 存在下で ROS 産生、DNA の断片化およびメタカスペアーゼ活性が認められた。このことから、FK506 は、アポトーシス応答を誘導することにより *C. parapsilosis* の増殖を抑制すると考えられた。



# 一般演題 2 (ポスター)

## 座長

座長：石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

## 演者

P-07 「臨床例における第2世代MK法の測定結果に対する検討」

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-08 「ELISAによる真菌細胞壁 $\beta$ -グルカンの検出と反応特異性」

石橋 健一（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

P-09 「*Aspergillus*細胞壁不溶性及び可溶性 $\alpha$ -1,3-glucanの調製と生物活性」

西村 祐亮（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

P-10 「gliotoxinのヒト肺胞上皮細胞への影響」

藤本 雄一（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

P-11 「カンジダの臨床サンプルからの回収・検出法に関する検討」

鈴木 基文（帝京大学医真菌研究センター）

## P-07. 臨床例における第2世代MK法の測定結果に対する検討

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

本邦の臨床現場における深在性真菌症の診断については、診断・治療ガイドライン2014にも記載されているように、血清診断法を補助的に用いて早期に診断し、治療に結びつける努力が欧米諸国に比し高く行われてきた。現在、本邦における血清診断法としては、(1→3)- $\beta$ -D-グルカン( $\beta$ -D-G)が最も汎用されているが、MK法については非特異的反応の出現頻度が指摘され、アルカリ前処理液に改良が加えられた第2世代が汎用されている。しかし、この第2世代の臨床例における感度や菌種別にみた測定結果の傾向については不明な点も多い。本検討では、当院における直近1年間に血液検体から *Candida* sp. が同定され、第2世代のMK法による測定がなされていた8例を用いて、これらの検討を行った。結果、8例全てが20pg/mLのカットオフ値以上を示し、菌種別に見た際には *Candida parapsilosis* において特に数値が低かった。これらの結果は、菌種別に放出される $\beta$ -D-Gが異なることによるものと考えられた。

## P-08. ELISAによる真菌細胞壁 $\beta$ -グルカンの検出と反応特異性

石橋 健一、前山 侑輝、柳井 千穂、山中 大輔、安達 禎之、大野 尚仁

東京薬科大学薬学部 免疫学教室

**【目的】** $\beta$ -グルカンは、深在性真菌症患者血中に遊離されてくることから、血清学的診断パラメーターとして用いられている。抗 $\beta$ -グルカンモノクローナル抗体を用い、真菌細胞壁 $\beta$ -グルカン抗原の検出および反応特異性の検討を行った。

**【方法・結果】**反応性の異なる $\beta$ -グルカンモノクローナル抗体、1A5、2B8を捕獲用および検出用抗体として用い、ELISAを行った。*Candida*及び*Aspergillus*細胞壁 $\beta$ -グルカンの濃度依存的に吸光度が上昇した。グラム陰性菌外膜成分であるLPS、 $\alpha$ -glucanであるDextranに対して反応性を示さなかった。

**【考察】**抗 $\beta$ -グルカンモノクローナル抗体を用いたELISAにより、真菌細胞壁 $\beta$ -グルカンを検出することができた。用いる抗 $\beta$ -グルカンモノクローナル抗体の組み合わせを検討することにより、各々の $\beta$ -グルカンを測定するELISAが可能であると考えられる。

## P-09. *Aspergillus*細胞壁不溶性及び可溶性 $\alpha$ -1,3-glucanの調製と生物活性

西村 祐亮、石橋 健一、柳井 千穂、山中 大輔、安達 禎之、大野 尚仁  
東京薬科大学薬学部 免疫学教室

【目的】 $\alpha$ -1,3-glucanは*Aspergillus*属菌の細胞壁主要構成多糖である。本研究では、不溶性及び可溶性*Aspergillus*細胞壁 $\alpha$ -1,3-glucan(AspAG, ASAG)を調製し、生物活性を検討した。

【方法・結果】*A. fumigatus* NBRC33022脱脂乾燥菌体をNaClO酸化し、Urea-autoclave処理することによって、AspAGを調製した。NMR解析したところ、 $\alpha$ -1,3-glucanに同定されるピークを認めた。さらに、AspAGを酸処理し、ASAGを調製した。マウス脾臓細胞をAspAG, ASAGで刺激し、培養上清中のTNF- $\alpha$ 産生濃度を検討したところ、AspAG刺激で、刺激濃度依存的にTNF- $\alpha$ 産生が認められた。

【考察】*Aspergillus*菌体から不溶性及び可溶性 $\alpha$ -1,3-glucanを調製することが出来た。それらはTNF- $\alpha$ 産生を誘導し、物性により活性が異なることが示唆された。

## P-10. gliotoxinのヒト肺胞上皮細胞への影響

藤本 雄一<sup>1)</sup>、渡邊 哲<sup>1)</sup>、萩原 大祐<sup>1)</sup>、八尋 真希<sup>1)</sup>、山口 正視<sup>2)</sup>、亀井 克彦<sup>1)</sup>

- 1) 千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野、
- 2) 千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野

*Aspergillus fumigatus* (Af)の培養上清中には多数の二次代謝産物が存在しており、その中で最も主要なgliotoxin (GT)はA549細胞など様々な細胞への傷害性が示されている。今回我々は、GTがヒト肺胞上皮細胞に及ぼす影響を評価し、感染成立機序を解明することを研究の目的とした。

肺胞上皮細胞としてA549細胞、Afの菌株としてAf293を使用した。A549細胞にGTを添加して細胞生存率を算出した。また、走査型電子顕微鏡を用いて細胞表面の形態的变化を観察し、GT添加後の胞子付着能に関しても評価した。

添加後1時間の時点で一部の細胞は丸く形態的变化を起こし、その後細胞生存率も低下した。また、GT添加後に細胞表面の微絨毛が減少・短小化しており、胞子付着能が亢進する傾向がみられた。今後はこれらの変化からAf感染成立に至る過程をさらに検討していく予定である。

## P-11. カンジダの臨床サンプルからの回収・検出法に関する検討

鈴木 基文、羽山 和美、高橋 美貴、江澤 邦夫、山崎 正利、安部 茂

帝京大学医真菌研究センター

カンジダの粘膜への定着及び感染侵入した部位からの、本菌の回収法については検討すべき課題である。既に、羽山らはマウス口腔カンジダ症モデルにおいて、マウス舌からのカンジダを検出する際、粘膜をトリプシン処理すると生菌数が上昇することを報告した (Med.Mycol., 50: 858, 2012)。今回は、カンジダの回収および検出法を改良するために、ヒト口腔試料をタンパク分解酵素で処理することを検討した。健常人3名の口腔舌苔試料についてトリプシン、プロメライン、パパイン、プロテイナーゼK及びケラチナーゼで処理した結果、酵素非処理の試料よりも1.5倍から5倍のカンジダ生菌数が回収・検出された。また、うがい液をタンパク分解酵素処理した場合でも同様な結果であった。以上より、酵素処理を加えると生菌数を効率的に検出できると推定された。さらに植物由来のタンパク分解酵素入りうがい液の効果について検討したい。

# 一般演題 3 (ポスター)

## 座長

森 毅彦 (慶應義塾大学医学部 血液内科)

## 演者

P-12 「同種造血幹細胞移植後の免疫抑制剤累積量が移植後アスペルギルス症発症に及ぼす影響の検討」

斎藤 桐子 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)

P-13 「防護環境を含む血液内科病棟における浮遊真菌数の季節毎の変化」

森 毅彦 (慶應義塾大学医学部 血液内科)

P-14 「臍帯血移植 (CBT) 後の長期におよぶ好中球減少期に *Exserohilum rostratum* による副鼻腔炎を発症した一例」

加藤 淳 (慶應義塾大学医学部 血液内科)

P-15 「当科で造血器悪性腫瘍に発症した接合菌症 8 例の経験」

町島 智人 (東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科)

## P-12. 同種造血幹細胞移植後の免疫抑制剤累積量が移植後アスペルギルス症発症に及ぼす影響の検討

斎藤 桐子、仲宗根秀樹、後明晃由美、早川 仁、赤星 佑、  
小宮 祐介、原田 尚憲、亀田 和明、鵜飼 知嵩、和田 英則、  
石原 優子、河村 浩二、坂本 佳奈、佐藤 美樹、木村 俊一、  
菊地 美里、諫田 淳也、賀古 真一、神田 善伸

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

【背景】同種造血幹細胞移植では免疫抑制剤の使用によりアスペルギルス症のリスクが増大すると考えられている。

【方法】2007年から2011年の間に当院にてシクロスポリン(CSA)による移植片対宿主病予防を行った移植患者のうち、生着しかつ移植後100日間以上生存した109例を対象とした。CSA及びステロイドの累積投与量がアスペルギルス症発症に及ぼす影響を後方視的に検討した。

【結果】Possible、probable、provenのアスペルギルス症を発症した24例は、非発症例と比較してステロイドの累積投与量が有意に多かったが、CSAの累積投与量には有意差を認めなかった。ROC解析によって定めた移植後60日間のステロイド累積投与量の閾値よりも投与量が多かった群で、有意にアスペルギルス症の発症が増加していた。多変量解析によって患者背景、移植条件などの補正を行っても有意であった。

【考察】ステロイドの累積投与量はアスペルギルス症の有意な危険因子である。

## P-13. 防護環境を含む血液内科病棟における浮遊真菌数の季節毎の変化

森 毅彦<sup>1)</sup>、加藤 淳<sup>1)</sup>、櫻井 政寿<sup>1)</sup>、菊実 修<sup>2)</sup>、岡本真一郎<sup>1)</sup>

1) 慶應義塾大学医学部 血液内科、2) ミドリ安全株式会社 技術開発部

【背景】当院における浮遊真菌数の季節毎の推移を調査したので報告する。

【対象と方法】当院の血液内科病棟にて標準病室、廊下、防護環境(2人と4人床)の計4箇所にて1、4、7、10月に浮遊菌数測定および菌種同定を行った。浮遊真菌数は空中浮遊菌サンプラーとポテトデキストロース寒天培地を用いて算出した。

【結果】真菌数は防護環境では1年間を通じて非常に低値(0.3コロニー未満/50L)であった。標準病室、廊下では1、4月に比べて7、10月で有意に真菌数が増加し、1、4月の真菌数は少なく、防護環境と比べて有意差がなかった。大部分の検出菌はPenicillium属、Cladosporium属でAspergillus属は7、10月の非防護環境である標準病室、廊下のみで検出された。

【結語】我が国の病院環境にて浮遊真菌は冬に著減し、夏から秋に増加し、防護環境は効果的にその菌数を減少させていることが明らかとなった。

## P-14. 臍帯血移植 (CBT) 後の長期におよぶ好中球減少期に *Exserohilum rostratum* による副鼻腔炎を発症した一例

加藤 淳<sup>1)</sup>、森 毅彦<sup>1)</sup>、櫻井 政寿<sup>1)</sup>、鎗田 響子<sup>2)</sup>、亀井 克彦<sup>2)</sup>、岡本真一郎<sup>1)</sup>

1) 慶應義塾大学医学部 血液内科、2) 千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野

【背景】黒色真菌 *Exserohilum rostratum* (*E. rostratum*) による副鼻腔炎の報告は少数例しかない。臍帯血移植後の長期におよぶ好中球減少期に同菌による副鼻腔炎を発症した症例を経験したので報告する。

【症例】60歳、男性

【既往歴】鼻中隔彎曲症の手術歴

【臨床経過】骨髄異形成症候群に対して CBT を施行したが、移植片は拒絶された。再 CBT 後も血球回復が遅延し、Day 69 に好中球数が 100/μl を超えた。遷延する鼻汁の精査のため Day83 に施行した CT にて上顎洞の粘膜肥厚と含気消失を認め、副鼻腔粘液から *E. rostratum* が分離同定された。L-amphotericin B により改善した。

【考案】*E. rostratum* による副鼻腔炎の報告は少ないが、多くが造血器疾患の好中球減少時の発症例である。既報例で鼻腔・副鼻腔手術の既往歴を有する症例がみられ、本例も鼻部手術歴がある点は興味深い。

## P-15. 当科で造血器悪性腫瘍に発症した接合菌症 8 例の経験

町島 智人、矢野 真吾、西脇 嘉一、島田 貴、矢萩 裕一、高原 忍、  
小笠原洋治、杉山 勝紀、斎藤 健、南 次郎、勝部 敦史、神山祐太郎、  
鈴木 一史、大島さやか、土橋 史明、薄井 紀子、相羽 恵介

東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科

【緒言】接合菌症は稀な真菌感染症であるが、急速に進行し予後不良である。当科で経験した症例を検討する。

【結果】1999年から2014年の間に8例の接合菌症を経験した。基礎疾患は急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病が各1例、骨髄異形成症候群が4例であり、全例非寛解例であった。7例が好中球減少時またはステロイド投与中に発症した。全例が死亡し、発症から死亡までの中央値は26日であった。8例中、生前診断し得たのは2例で、1例は副鼻腔の組織生検、1例は感染部の培養検査で診断された。6例は剖検などで判明した。

【考察】造血器腫瘍の非寛解期の患者では、好中球減少やステロイドの投与が接合菌症の危険因子と考えられた。生前診断し得たのは2例のみで、接合菌症は診断が難しく急速に進行する。限局型の場合は病巣の切除が有効で、薬剤は amphotericin-B が効果を示す。

【結語】接合菌症を疑う際は、速やかに amphotericin-B を投与し、可能な限り病巣の切除を行う必要がある。





# 一般演題 4 (ポスター)

## 座長

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)

## 演者

P-16 「同種移植前に肺真菌症に対して外科的切除を行った4症例」

原田 尚憲 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)

P-17 「臍帯血移植治療中に発症した *Fusarium* と *Candida glabrata* の混合真菌血症」

川崎 泰史 (自治医科大学附属病院 血液科)

P-18 「同種造血幹細胞移植患者に生じた Breakthrough candidemia の特徴」

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)

P-19 「寛解導入療法中の治療抵抗性播種性カンジダ症の一例」

小室 雅人 (国立がん研究センター東病院 薬剤部)

## P-16. 同種移植前に肺真菌症に対して外科的切除を行った4症例

原田 尚憲<sup>1)</sup>、木村 俊一<sup>1)</sup>、後明晃由美<sup>1)</sup>、早川 仁<sup>1)</sup>、赤星 祐<sup>1)</sup>、  
小宮 祐介<sup>1)</sup>、鵜飼 知嵩<sup>1)</sup>、亀田 和明<sup>1)</sup>、和田 英則<sup>1)</sup>、石原 優子<sup>1)</sup>、  
河村 浩二<sup>1)</sup>、坂本 佳奈<sup>1)</sup>、佐藤 美樹<sup>1)</sup>、斎藤 桐子<sup>1)</sup>、菊地 美里<sup>1)</sup>、  
仲宗根秀樹<sup>1)</sup>、諫田 淳也<sup>1)</sup>、賀古 真一<sup>1)</sup>、坪地 宏嘉<sup>2)</sup>、神田 善伸<sup>1)</sup>

- 1)自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科、
- 2)自治医科大学附属さいたま医療センター 呼吸器外科

当科において同種移植前の化学療法中に発症した肺真菌症に対して外科的切除を行った4症例を検討した(症例1:44歳女性AML、症例2:23歳女性ALL、症例3:46歳女性ALL、症例4:38歳男性AML)。何れも1葉以内に限局し、抗真菌治療後も陰影が残存、あるいは改善せず、胸腔鏡下肺葉切除術を実施した。症例1、2は手術検体から各々ムーコル症、アスペルギルス症の確定診断が得られた。症例1、2は手術後にそのまま同種移植を実施、症例3はもう1コースの化学療法を実施してから、症例4は10ヵ月間の経過観察後、AMLの再発に対する再度の化学療法を行ってから同種移植を実施した。症例4ではAMLに対する再度の化学療法中に肺野に陰影の再燃を認めたため、ITCZ-OSの予防内服からVRCZに切り替えて改善傾向を確認してから同種移植を実施した。どの症例も同種移植後の肺真菌症の再燃を認めず経過した。抗糸状菌治療薬が進歩した現在における手術適応について再考する。

## P-17. 臍帯血移植治療中に発症した *Fusarium* と *Candida glabrata* の混合真菌血症

川崎 泰史、伊藤 祥子、真島 清実、海野 健斗、皆方 大佑、中野 裕史、  
山崎 諒子、蘆澤 正弘、畑野かおる、岡塚貴世志、佐藤 一也、藤原慎一郎、  
翁 家国、大嶺 謙、鈴木 隆浩、室井 一男、神田 善伸

自治医科大学附属病院 血液科

63歳、女性。再生不良性貧血、最重症型に対して抗胸腺細胞グロブリンとシクロスポリンを併用した免疫抑制療法を実施した。しかし、造血の回復を認めず、臍帯血移植を実施した。移植後17日目より胸部と頸部に漿液性丘疹を認めた。移植後20日目に痰培養ならびに血液培養検査で *Candida* が検出されたため、同日よりMCFGに加えてL-AMBの投与を開始した。移植後21日目に死亡した。死後、培養結果は *Fusarium* と *Candida glabrata* の混合感染と判明した。病理解剖を行い、皮膚を含む多くの臓器に結節性病変を認め、同部位より真菌が検出され、死因は真菌感染症による多臓器不全と診断した。

広域抗菌剤に反応しない発熱に加えて皮疹を認める際には播種性 *Fusarium* 感染症を疑い、適切な検査を行うとともに、抗真菌剤の変更を検討することが重要である。

## P-18. 同種造血幹細胞移植患者に生じた Breakthrough candidemia の特徴

木村 宗芳<sup>1)</sup>、荒岡 秀樹<sup>1)</sup>、小倉 翔<sup>1)</sup>、湯浅 光博<sup>2)</sup>、景山 康生<sup>2)</sup>、  
西田 彩<sup>2)</sup>、石綿 一哉<sup>2)</sup>、高木 伸介<sup>2)</sup>、山本 久史<sup>2)</sup>、山本 豪<sup>2)</sup>、  
森 有紀<sup>2)</sup>、内田 直之<sup>2)</sup>、伊豆津宏二<sup>2)</sup>、谷口 修一<sup>2)</sup>、米山 彰子<sup>1)</sup>

- 1) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 臨床感染症科、  
2) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科

[目的] 抗真菌薬投与下に生じる *Candida* 血症は breakthrough candidemia (BC) として知られているが、同種造血幹細胞移植 (HSCT) 患者での報告は乏しい。

[方法] 2008年12月から2012年11月までに虎の門病院本院において、HSCTを受けた患者を後方視的に検討した。

[結果] 期間中に HSCT を受けた 514 例のうち、19 例に BC が生じた。19 例中 17 例は HSCT 後 100 日以内に生じていた (累積発症率 3.9%)。BC 発症時に投与されていた抗真菌薬は MCFG が 11 例、L-AMB が 4 例、ITCZ が 2 例、VRCZ が 2 例であった。BC の原因菌種は、*C. parapsilosis* が 6 株、*C. glabrata* が 5 例、その他の菌種が 8 例であった。この原因菌種 19 株中 11 株 (58%) が投与されていた抗真菌薬に対して *in vitro* で感性を示していた。HSCT 後 100 日以内に BC を生じるリスク因子としては全身ステロイド投与が多変量解析にて抽出された ( $P=0.03$ )。

[結論] HSCT 患者において、BC は原因菌株が投与していた抗真菌薬に *in vitro* で感性を示しても発症しうる。全身ステロイド投与といった宿主因子が BC 発症に関与している。

## P-19. 寛解導入療法中の治療抵抗性播種性カンジダ症の一例

小室 雅人<sup>1)</sup>、瀬尾 幸子<sup>2)</sup>、冲中 敬二<sup>3)</sup>、松井 礼子<sup>1)</sup>、斎藤真一郎<sup>1)</sup>、塚崎 邦弘<sup>2)</sup>

- 1) 国立がん研究センター東病院 薬剤部、2) 国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科、  
3) 国立がん研究センター東病院 総合内科

66歳男性。急性骨髄性白血病(AML) M0と診断。約7週間の好中球減少(>200/ $\mu$ l) 持続下にLVFX、FLCZ(100mg)の予防投与および防護環境のもと再寛解導入療法を開始。末梢カテテル管理中の15日目に発熱があったが、診察、CTで感染巣は指摘できず、翌日に血液培養から酵母様真菌が同定され、FLCZをMCFGへ変更。後日 *Candida krusei* と判明した。腸球菌も同時検出されておりカテ感染もしくは腸管粘膜障害などが侵入門戸として疑われた。また同時期から全身に結節性の皮膚病変が出現、生検するも真菌は認められず。21日目に発熱が持続するため、MCFGからL-AMB(2.5mg/kg)に変更。後日20日目の血液培養で陰性化を確認。23日目の造影CTで肺野の播種性カンジダ症を示唆する所見を認めた。喀痰培養で *Candida krusei* を検出。L-AMBを5mg/kgへ増量するも32日目に再度血液培養陽性化。血球の回復なく35日目に死亡。経過中検出された *C. krusei* はMCFG、L-AMBともに感受性を有していた。寛解導入療法中の治療抵抗性の播種性カンジダ症を経験したので報告する。

## 協賛企業一覧

アステラス製薬株式会社

EA ファーマ株式会社

MSD 株式会社

大塚製薬株式会社

オリンパスメディカルサイエンス販売株式会社

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

協和発酵キリン株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

シスメックス・ビオメリュー株式会社

株式会社スギヤマゲン

セルジーン株式会社

大日本住友製薬株式会社

大鵬薬品工業株式会社

中外製薬株式会社

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

株式会社広鉄計算センター

ファイザー株式会社

マルホ株式会社

Meiji Seika ファルマ株式会社

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

五十音順（平成28年4月22日現在）

多くの皆様のご協力に感謝申し上げます。

第37回関東医真菌懇話会

会長 神田 善伸

**第37回関東医真菌懇話会  
プログラム・抄録集**

発行 平成28年5月

編集 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科  
〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847  
TEL：048-647-2111 (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