

第2回
日本医真菌学会関西支部
「深在性真菌症研究会」

プログラム 抄録集

日時：2016年3月19日（土）

場所：TKP ガーデンシティ大阪梅田 2F 「バンケット 2A」

共 催

日本医真菌学会関西支部
薬剤師抗菌化学療法実践・教育プログラム
大日本住友製薬株式会社

開催概要

会期：2016年3月19日（土）、13時30分～16時50分

会場：TKPガーデンシティ大阪梅田 2F「バンケット 2A」

当番世話人：竹末 芳生（兵庫医科大学 感染制御学 主任教授）

参加費：1,000円（薬剤師抗菌化学療法プログラム会員の方は500円）

事務局：兵庫医科大学病院 感染制御部

〒663-8501 西宮市武庫川町1-1

TEL：0798-45-6689 FAX: 0798-45-6769

アクセス



- JR大阪環状線 大阪駅 地下街6-2番出口 徒歩0秒
- 阪急京都, 神戸, 宝塚, 阪神梅田本線 梅田駅 地下街6-2番出口 徒歩30秒
- 大阪市営四つ橋線 西梅田駅 地下街6-2番出口 徒歩2分
- JR大阪環状線, 阪神本線 福島駅 出口 徒歩2分
- JR東西線 新福島駅 1号出入口 徒歩5分

プログラム

開会の辞 兵庫医科大学 感染制御学 主任教授 竹末 芳生 先生

13:30～14:30: パネルディスカッション「初心者のためのアスペルギルス症の診断と治療」

【司会】大阪市立大学大学院医学研究科 臨床感染制御学 教授 掛屋 弘 先生

神戸大学医学部附属病院 感染制御部 特命准教授 時松 一成 先生

【パネリスト】

近畿大学医学部附属病院 感染対策室 教授 吉田 耕一郎 先生

京都大学医学部附属病院 感染制御部 准教授 高倉 俊二 先生

兵庫医科大学 内科学 血液内科 講師 池亀 和博 先生

14:30～15:00: 講演 I

「カンジダ血症」

演者：兵庫医科大学 感染制御学 主任教授 竹末 芳生 先生

「カンジダにおけるキャンディン系薬耐性化」

追加発言：国立感染症研究所 真菌部部長 宮崎 義継 先生

～15:00-15:10: コーヒーブレイク～

15:10～16:20 一般演題（7 演題：発表 8 分、質疑 2 分）

16:20～16:50 特別講演

【司会】兵庫医科大学 感染制御学 主任教授 竹末 芳生 先生

「初心者のためのクリプトコックス感染の診断と治療」

国立感染症研究所 真菌部部長 宮崎 義継 先生

閉会の辞 兵庫医科大学 感染制御学 主任教授 竹末 芳生 先生

一般演題一覧(15:10-16:20)

演題番号	座長	演題名	所属機関	演者
1	笠原 敬 (奈良県立医大病院)	キャンディン系薬耐性 <i>Candida glabrata</i> によるカンジダ血症 2 症例の報告	神戸大学医学部附属病院 感染制御部	時松 一成
2	竹川 啓史 (神戸医療センター中央市民)	マントル細胞リンパ腫の治療中に <i>Candida rugosa</i> による菌血症をきたした 1 例	関西電力株式会社 関西電力病院	眞継 賢一
3	幸福 知己 (住友病院)	同種造血幹細胞移植後の <i>Scedosporium prolificans</i> による真菌性髄膜炎	一般財団法人住友病院 血液内科	玉置 雅治
4	林 三千雄 (住友病院)	播種性ヒストプラズマ症の国内感染の 1 例	西神戸医療センター 臨床検査技術部	山本 剛
5	宮良 高雄 (関西医科大学病院)	喉頭クリプトコッカス症の一例	和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	平岡 政信
6	遠藤 和夫 (兵庫県立尼崎総合医療センター)	悪性リンパ腫 ML の化学療法中に発症した播種性 <i>Cryptococcus</i> 症の 1 例	明和病院 血液内科	林 邦雄
7		キャスポファンギンによって β -D グルカンが低下したクリプトコッカス髄膜炎の 1 例	兵庫医科大学 内科学 腎・透析科	守上 祐樹

特別講演「初心者のためのクリプトコックス感染の診断と治療」

国立感染症研究所 真菌部 宮崎義継

クリプトコックス症は、環境に存在する真菌がヒトやその他の動物に感染し肺や中枢神経系等に病変を形成する疾患である。疾病の特徴として理解すべき二つの事項として、第一に本症はコクシジオイデス症やヒストプラズマ症などと同様に宿主の免疫状態に無関係に発症する真菌症であることを強調したい。免疫不全状態ではより重篤化することは勿論であるが、誰にでも発症するという点でアスペルギルス症やカンジダ症と決定的に異なっている。第二点は、中枢神経系に病変を形成すると死因になるため、クリプトコックス症の診断においては中枢神経系の感染に最も配慮すべきことである。

真菌症は環境から誰にでも感染する疾病であるため、環境に真菌が生育しやすい場所では地域流行性がみられる。*C. gattii*は従来オセアニアや熱帯地方でみられるという地域性が認められていたが、近年は温帯の北米西海岸で流行している。国内の疫学は未だ明らかでは無いが、2016年から中枢神経系のクリプトコックス症は全数把握疾患に指定されており近い将来に国内の疫学情報は詳らかになることが期待される。

診断. 国内ではクリプトコックス症を肺疾患や脳髄膜炎の鑑別疾患としてあげることが診断の過程の半分以上を占めるというのが個人的な印象である。肺クリプトコックス症では自覚症状が無く X 線で異常陰影が認められるのみの症例から発熱や頑固な咳嗽を自覚するものまで様々であり、グルクロノキシロマンナン抗原の検出が臨床診断には極めて有益である。X 線の陰影の性状は宿主免疫に依存し、健常者は肉芽形成により結節影が多いのに比し免疫不全ではスリガラス用陰影や浸潤影を呈しやすい。肺病変を確認できない中枢神経系クリプトコックス症の診断は容易でない。特に基礎疾患を認めない患者の脳髄膜炎では、徐々に進行する認知能力の低下や性格変化以外のみが前面に出る症候である場合があり、典型的な髄膜刺激症状を欠く。これに対して、HIV 患者における脳髄膜炎では高熱や頭痛など中枢神経系の症状が顕在化すると報告されている。

治療. 肺クリプトコックス症はアゾール系抗真菌薬を中心とした治療が推奨される。肺クリプトコックス症で死亡する症例はわが国では殆ど無いと考えて良いので治療しない選択肢もあるが、健常者でも肺クリプトコックス症の約5%が脳髄膜炎に進展することを考慮すれば抗真菌薬による治療がより洗練されたマネジメントといえる。脳髄膜炎のマネジメントについては、リポソームアムホテリシン B とフルシトシンで地固め療法を実施することがもっとも重要であり、エビデンスに基づいた治療法である。

MEMO

「カンジダ血症」

兵庫医科大学 感染制御学
主任教授 竹末 芳生

血液培養検出菌

rank	兵庫医科大学 (2013-2014)		米国大規模サーベイ ¹ (n=20,974)		米国1日サーベイ ²	
	血液培養検出菌	全検出菌中の割合 (n=712)	全検出菌中の割合 (n=20,974)	全検出菌中の割合	全検出菌中の割合	
1	CNS	25.3%	31.3% (1)	18.0% (2)		
2	<i>S. aureus</i> (MRSA)	13.5% (7.2%)	20.2% (2)	14.0% (3)		
3	<i>E. coli</i>	9.3%	5.6% (5)	10.0% (5)		
4	<i>Candida</i> 属	9.1%	9.0% (4)	22.0% (1)		
5	<i>Enterococcus</i> 属	6.6%	9.4% (3)	12.0% (4)		
6	<i>Klebsiella</i> 属	5.8%	4.8% (6)	8.0% (6)		
7	<i>Bacillus</i> 属	4.4%	-	-		
8	<i>Enterobacter</i> 属	1.8%	3.9% (7)	4.0% (7)		
9	<i>Acinetobacter</i> 属	1.4%	1.3% (8)	0		
10	嫌気性菌	0.7%	-	0		

1: Wisplinghoff H et al. Clin Infect Dis. 2004;39:309-317
2: Magill SS et al: N Engl J Med 2014; 370:1198-208

カンジダ血症の原因菌種

Rank	検出真菌	検出株数 (%)	
		ACTIONs bundle* N=608	兵庫医大 N=95
1	<i>C. albicans</i>	46.4%	48 株 (50.5%)
2	<i>C. parapsilosis</i>	18.4%	21 株 (22.1%)
3	<i>C. glabrata</i>	16.0%	16 株 (16.8%)
4	<i>C. tropicalis</i>	7.6%	2 株 (2.1%)
5	<i>C. krusei</i>	4.6%	0 株 (0%)
6	<i>C. guilliermondii</i>	3.5%	4 株 (4.2%)
7	<i>Candida</i> sp	3.3%	4 株 (4.2%)

*: Takesue Y et al: J Antimicrob Chemother 2015;70:587-93

抗真菌薬の使用割合(AUD)

2014年1月-2015年6月 兵庫医科大学病院における使用量割合

抗真菌薬	DDD (mg)	病院全体 (血内, 呼内除く)	カンジダ血症	
L-AMB	125	18.7%	30.9%	
F-FLCZ	400	15.8%	20.6%	
ITCZ	200	0.4%	0.0%	34.8%
VRCZ	400	7.4%	14.2%	
MCFG	100	39.4%	8.2%	
CPFG	50	18.2%	26.1%	34.3%

カンジダ血症発生頻度: 10万人口, 1年当たり

1992-1993 (FLCZ導入初期), 1998-2000 (candin導入初期) ⇔ 2008-2011

Species by Age Group	Atlanta			Baltimore		
	Incidence Density*		Relative Risk (95% CI)	Incidence Density*		Relative Risk (95% CI)
	1992-1993	2008-2011		1998-2000	2008-2011	
20-44 years						
<i>C. albicans</i>	1.85	2.56	1.38 (0.9-1.99)	6.31	4.98	0.79 (0.56-1.11)
<i>C. glabrata</i>	0.39	3.93	10.31 (4.77-21.01)*	4.24	3.25	0.77 (0.50-1.16)
<i>C. parapsilosis</i>	0.47	1.13	2.37 (1.20-4.69)*	1.02	2.62	2.64 (1.77-4.10)*
Other <i>Candida</i> spp	0.85	1.10	1.29 (1.75-2.22)	3.00	4.22	1.41 (0.90-2.19)
45-64 years						
<i>C. albicans</i>	6.28	8.49	1.35 (0.99-1.83)	12.89	11.80	0.92 (0.69-1.21)
<i>C. glabrata</i>	1.39	15.06	10.82 (5.91-20.00)*	9.09	12.27	1.35 (0.96-1.89)
<i>C. parapsilosis</i>	1.26	3.44	2.74 (1.42-5.29)*	5.15	5.11	1.35 (0.92-1.91)
Other <i>Candida</i> spp	1.88	3.25	1.73 (1.00-2.98)*	6.28	9.57	1.52 (1.05-2.21)*
65+ years						
<i>C. albicans</i>	14.81	22.58	1.52 (1.13-2.09)*	30.13	24.27	0.81 (0.63-1.03)
<i>C. glabrata</i>	5.47	25.81	4.72 (2.53-8.75)*	20.52	23.18	1.13 (0.85-1.50)
<i>C. parapsilosis</i>	3.63	8.81	2.42 (1.35-4.36)*	5.19	5.96	1.92 (1.18-3.20)*
Other <i>Candida</i> spp	6.43	10.02	1.56 (0.99-2.46)	11.43	12.68	1.11 (0.76-1.62)

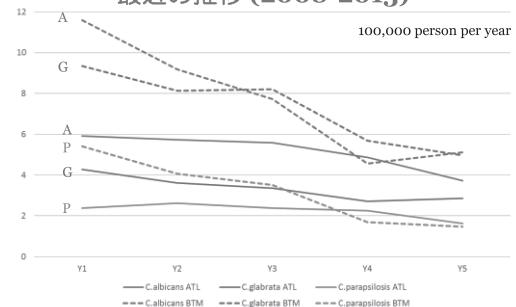
C. albicans
易感染者に対する
医療の変化

FLCZ + candidaの影響

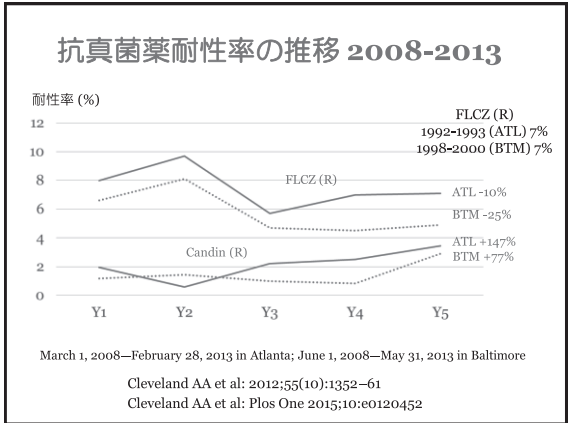
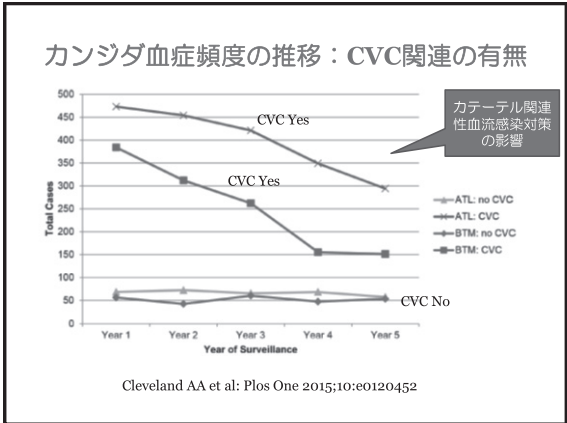
Candinの影響

Cleveland AA et al: CID 2012;55(10):1352-61

カンジダ血症発生頻度: 10万人口, 1年当たり 最近の推移 (2008-2013)



Cleveland AA et al: Plos One 2015;10:e0120452



Candida 菌種, 年齢による差

Species by Age Group	/100,000 person-years	
	Atlanta	Baltimore
<1 year		
<i>C. albicans</i>	17.44	19.86
<i>C. glabrata</i>	3.61	7.22
<i>C. parapsilosis</i>	7.22	12.64
Other <i>Candida</i> spp	3.01	5.42
≥65 years		
<i>C. albicans</i>	22.58	24.27
<i>C. glabrata</i>	28.61	23.18
<i>C. parapsilosis</i>	8.81	9.96
Other <i>Candida</i> spp	10.02	12.68

Cleveland AA et al: 2012;55(10):1352-61

NICUにおける *C. parapsilosis* カンジダ血症

Pathogen	NNIS, 1995-2004				
	Classification of Infection				
	Primary	Secondary	All	% Primary	% of Total
<i>Calbicans</i>	946	211	1157	81.7	57.9
<i>C parapsilosis</i>	613	61	674	90.9	33.7
<i>C tropicalis</i>	68	8	76	89.5	3.8
<i>C lusitanae</i>	42	4	46	91.3	2.3
<i>C glabrata</i>	37	3	40	92.5	2.0
<i>C krusei</i>	3	1	4	75.0	0.2
Total	1709	288	1997	85.6	100

Fridkin SK et al: Pediatrics.2006 May;117(5):1680-7

C. glabrata カンジダ血症のリスク因子

Multivariate analysis

Variable	OR (95% CI) [P-value]	c-statistic (95% CI)
Final multivariable model		
Days in hospital (approximately <7 days)	3.71 (1.81, 7.61) [<0.001]	0.727 (0.635, 0.775)
Abdominal surgery within 30 days	2.76 (1.49, 5.10) [0.001]	
Fluconazole use within 30 days	2.21 (1.03, 4.75) [0.043]	
Absence of renal failure	2.18 (1.18, 4.02) [0.013]	
Integrated risk-score model		
Score	2.14 (1.62, 2.84) [<0.001]	0.711 (0.661, 0.797)

Tapia GG et al: Mycoses.2012 May;55(3):228-36

1. Age >60 yrs, 2. recent abdominal surgery, 3. interval from ICU admission to first positive blood culture ≤ 7 days, 4. recent use of cephalosporins, 5. solid tumor, 6. absence of diabetes mellitus.

Cohen Y et al: Crit Care Med. 2010 Mar;38(3):826-30

Breakthrough Invasive Candidiasis in Patients on MCFG

Breaththrough Candida spp	MCFG exposure (d)	<i>C. glabrata</i>	
<i>C. parapsilosis</i> ; <i>C. krusei</i>	5	<i>C. glabrata</i> ; <i>C. parapsilosis</i>	8
<i>C. parapsilosis</i>	22	<i>C. parapsilosis</i> ; <i>C. glabrata</i> ^d	19; 0
<i>C. glabrata</i>	165	<i>C. parapsilosis</i>	20 ^e
<i>C. parapsilosis</i>	14	<i>C. albicans</i> ; unspecified yeast	28
<i>C. glabrata</i>	20	<i>C. dublimiensis</i> ; <i>C. tropicalis</i>	10
		<i>C. tropicalis</i>	37

1. *C. glabrata* with an FKS mutation
2. wild-type *C. parapsilosis* with elevated micafungin MICs

Pfeiffer CD et al: J Clin Microbiol 2010;48:2373-80

血流感染検出各カンジダ菌種における FKS mutationとカンディン前投与

Species	FKS mutation	Days of prior echinocandin exposure	Echinocandin Breakthrough
<i>C. albicans</i>	S645P	68	Yes
<i>C. glabrata</i>	D632Y	239	Yes
<i>C. glabrata</i>	F659del	46	No
<i>C. glabrata</i>	S663P	155	Yes
<i>C. glabrata</i>	F659S	7	Yes
<i>C. glabrata</i>	F659L	117	No
<i>C. glabrata</i>	R636S	450	Yes

Shields RK et al: Antimicrob Agents Chemother 2015 Sep 21 [Epub ahead of print]

- FKS mutations の予測因子: 60日 candin 使用歴 (OR, 19.9; 95% CI, 4.7-84.7; P ≤ .01)

Beyda ND et al: Clin Infect Dis 2014;59:819-25

広域抗真菌薬の時代における Breakthrough カンジダ血症

- Breakthrough : カンジダ血症の 37/409 episodes (9%)
- 前抗真菌治療: prophylaxis 26, fever-driven approach 11
- FLCZ 非感受性が独立した Breakthrough のリスク因子 (adjusted OR, 5.57; 95% CI, 1.45-21.37).
- Breakthrough感染の前治療**
- C. parapsilosis*: キャンディン 3/7 (42.9%),アゾール 7/36 (19.4%)
- C. glabrata*: キャンディン 0/7, アゾール 6/36 (16.7%)

	Breakthrough	Non-breakthrough	P値
<i>C. albicans</i>	24%	46%	0.010
<i>C. krusei</i>	16%	2.4%	<0.001
Appropriate empirical therapy	57%	74%	0.055

Cuervo G et al.: Clin Microbiol Infect 2015 Oct 9. [Epub ahead of print]

C. glabrata カンジダ血症のリスク因子 Multivariate analysis

Variable	OR (95% CI) [P-value]	c-statistic (95% CI)
Final multivariable model		
Days in hospital (approximately <7 days)	3.71 (1.81, 7.61) [<0.001]	0.727 (0.635, 0.775)
Abdominal surgery within 30 days	2.76 (1.49, 5.10) [0.001]	
Fluconazole use within 30 days	2.21 (1.03, 4.75) [0.043]	
Absence of renal failure	2.18 (1.18, 4.02) [0.013]	
Integrated risk-score model		
Score	2.14 (1.62, 2.84) [<0.001]	0.711 (0.661, 0.797)

Tapia GG et al: Mycoses.2012 May;55(3):228-36

- Age >60 yrs,
- recent abdominal surgery,
- interval from ICU admission to first positive blood culture ≤ 7 days,
- recent use of cephalosporins,
- solid tumor,
- absence of diabetes mellitus.

Cohen Y et al: Crit Care Med. 2010 Mar;38(3):826-30

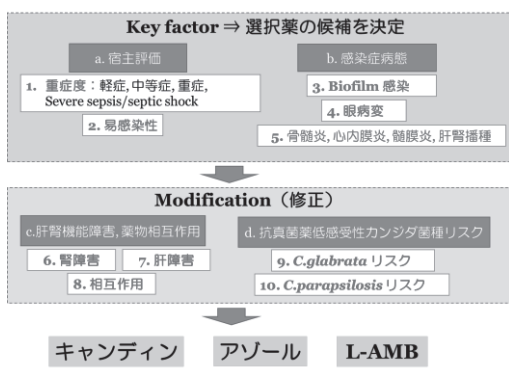
Breakthrough Invasive Candidiasis in Patients on MCFG

Breathrough Candida spp	MCFG exposure (d)	<i>C. glabrata</i>	
<i>C. parapsilosis</i> ; <i>C. krusei</i>	5	<i>C. glabrata</i>	21
<i>C. parapsilosis</i>	22	<i>C. glabrata</i> ; <i>C. parapsilosis</i>	8
		<i>C. parapsilosis</i> ; <i>C. glabrata</i> [†]	19; 0
<i>C. glabrata</i>	165	<i>C. parapsilosis</i>	20*
<i>C. parapsilosis</i>	14	<i>C. albicans</i> ; unspecified yeast	28
<i>C. glabrata</i>	20	<i>C. dubliniensis</i> ; <i>C. tropicalis</i>	10
		<i>C. tropicalis</i>	37

- C. glabrata* with an FKS mutation
- wild-type *C. parapsilosis* with elevated micafungin MICs

Pfeiffer CD et al: J Clin Microbiol 2010;48:2373-80

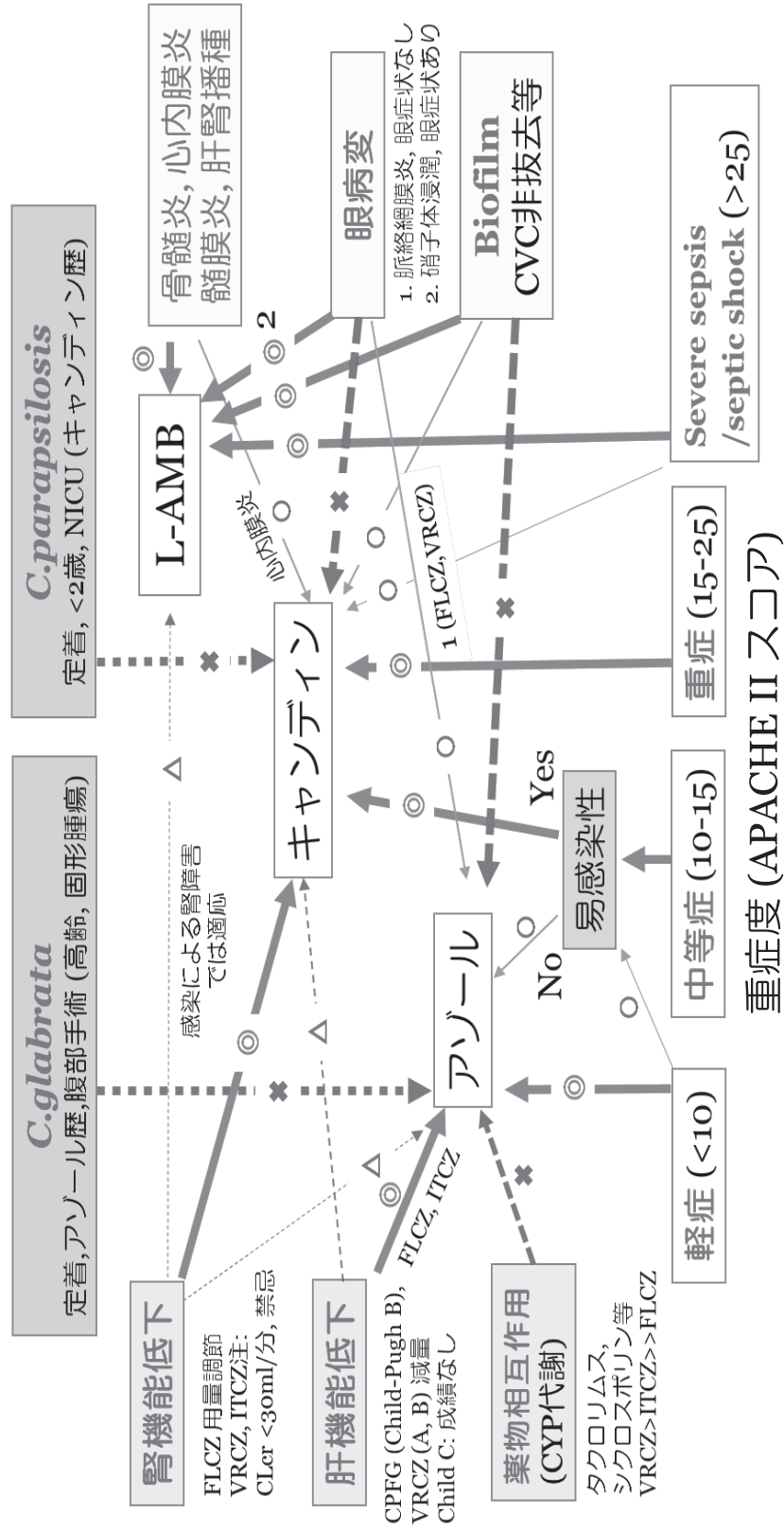
カンジダ血症に対する抗真菌薬選択: 非好中球減少患者, 真菌種不明時



カンジダ血症に対する抗真菌薬選択アルゴリズム

真菌種不明時

低感受性カンジダ菌種リスク



兵庫医科大学マニユアルー真菌症における診断と治療の実際、改変

追加発言「カンジダにおけるキャンディン耐性化」

国立感染症研究所 真菌部 宮崎義継

診断治療ガイドラインにおける抗カンジダ薬の推奨においても、重篤な場合や菌種不明時、*C.glabrata* が原因の場合などキャンディン系薬が第一選択薬となる状況は多い。特定のクラスの薬剤の使用頻度が増えるに従い耐性菌が出現することはよくみられる現象であり、わが国で 2004 年からキャンディンが使用されており、まずサーベイランスが重要となる。一方、薬剤感受性試験において耐性菌をスクリーニングするためにはブレイクポイントの設定が必要であるが、CLSI は各種キャンディン系薬と菌種毎のブレイクポイントを細かく再検討し、より臨床効果を反映するようブレイクポイントを改訂している。

世界的なサーベイランスプログラムの一つである SENTRY によると、世界的には東南アジアにおいて *C. glabrata* のキャンディン耐性化が数%であるが指摘されている。国内に目を向けると、JANIS による国内のキャンディン耐性化は顕在化してはいないものの、特定の菌種では治療失敗例からの耐性が報告されている。これらカンジダ属における薬剤感受性疫学や、実際の耐性菌の検出例について情報共有したい。

パネルディスカッション

初心者のための肺アスペルギルス症の診断と治療

司会 大阪市立大学 臨床感染制御学 掛屋 弘
神戸大学 感染制御部 時松一成

アスペルギルス症は、アスペルギルス胞子を吸入しておこる肺病変であるが、宿主の免疫状態や既存の肺病変の違いにより、侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA)、慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA)、単純アスペルギローマ (SPA)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) 等の様々な病型を示す。その確定診断は、気管支鏡検査などで病巣から採取された検体からアスペルギルス属が培養や病理組織学的に証明されることで行われるが、宿主の状態によっては積極的な検査が難しい症例も多い。そのため、特徴的な画像所見とガラクトマンナン抗原や β -D-グルカン、沈降抗体検査などの血清学的補助診断により臨床診断される症例が多い。

ガラクトマンナン抗原検査は、血液内科領域ではある程度の感度・特異度が報告されているが、偽陽性要因も知られており、血液内科領域以外では感度の低下などの問題点がある。アスペルギルス沈降抗体検査は CPPA や SPA の診断に有用であるが、未だに保険収載されていない。

肺アスペルギルス症に対しては、進行度や予後、カバーすべき他の病原微生物などから、血液内科領域と呼吸器/内科領域では、喀痰検査から検出された場合の臨床的意義や気管支鏡検査の適応範囲など、診断へのアプローチや、治療開始時期や選択すべき治療薬も異なってくる。本パネルディスカッションでは、実際の肺アスペルギルス症の症例をもとに、どのように診断や治療をすすめていくのか、各パネリストがそれぞれの専門領域の立場から、初心者でもわかりやすく基本的な考え方やピットフォールについて示してもらう。さらに、ICTの視点からアスペルギルスの院内感染のポイントについて議論する。また、一般的な医療施設では行われていないアスペルギルスの抗真菌薬感受性検査や隠蔽種 (Cryptic species) 同定のための遺伝子検査に対する各パネリストの考えを伺い、肺アスペルギルス症に対するより良い治療戦略について議論する。

MEMO

一般演題 抄録

演題番号：1～7

演題番号：1

キャンディン系薬耐性 *Candida glabrata* によるカンジダ血症 2 症例の報告

時松一成 1)、楠木まり 2)、中村竜也 1)2)、荒川創一 1)

1) 神戸大学医学部附属病院 感染制御部

2) 神戸大学医学部附属病院 検査部

【はじめに】キャンディン系薬はアゾール系薬耐性やその疑いによるカンジダ症において第一選択薬となる抗真菌薬とされており、日本においてはその耐性の報告は稀である。当院で過去 5 年間の血液分離カンジダ菌種の薬剤感受性を検討した結果、2 株がキャンディン系薬耐性であったことが判明、さらに FKS 遺伝子変異の存在が明らかになったので報告する。

【症例 1】63 歳、男性。肝不全による肝移植後、発熱があり、尿から *C. glabrata* が検出され、ミカファンギン 100~150mg が約 60 日間投与されていた。投与中、血液から *C. glabrata* が検出された。

【症例 2】75 歳、女性。心臓弁膜症手術後、発熱と β -D-グルカン陽性を認めたため、カンジダ血症を疑いミカファンギン 150mg を計 40 日間投与された。投与中に血液から *C. glabrata* 検出された。

【薬剤感受性試験】症例 1 株、症例 2 株の MIC を酵母様真菌 DP ‘栄研’ (栄研化学) を用いて検討した。AMPH に対してはそれぞれ 0.25、0.25、FLCZ には 32、8、VRCZ には 1、0.25、MCFG には 1、1、CPFG には 8、8 であり、両者とも CLSI のブレイクポイントでは MCFG、CPFG ともに耐性であった。

【耐性機序】国立感染症研究所に両株を送付し、解析を行なった結果、症例 1 株では FKS1 内に、症例 2 株では FKS2 内に遺伝子変異が存在した。

【まとめ】キャンディン系薬の耐性機序は FKS 領域の点変異とされており、今回の事例も FKS 領域の変異であった。2 症例とも MCFG が比較的長期に投与されており、耐性化に影響した可能性は否定できない。海外では *C. glabrata* のキャンディン系薬の耐性化が増加しているが、日本における疫学報告はほとんどなく、貴重な症例であると考え、詳細に報告する。

共同研究者 国立感染症研究所真菌部 田辺公一 (現龍谷大学)、宮崎義継

演題番号：2

マン托ル細胞リンパ腫の治療中に *Candida rugosa* による菌血症をきたした 1 例

関西電力病院 薬剂部・感染管理室 1)

関西電力病院 薬剂部 2)

関西電力病院 血液内科 3)

○眞継 賢一 1)、黒岩 勇人 2)、井尾 克宏 3)

緒言：*Candida rugosa* は、世界各国で検出される子囊菌酵母であり、カンジダ感染症の原因菌として分離頻度 0.1 から 1% と比較的まれなカンジダである。近年重症患者におけるカンジダ血症の原因菌として報告されており、その死亡率は 70% ともいわれている。アゾール系抗真菌薬に対しては耐性化傾向であり抗真菌薬の使用には注意を要する。今回、我々はマン托ル細胞リンパ腫の治療中に *Candida rugosa* による菌血症をきたした症例を経験した。

症例：80 歳代女性。マン托ル細胞リンパ腫の再発にて、R-BAC 療法施行目的で入院、3 クール施行した。経過は良好であったが、3 クール目終了後 3 日目に、38.5 度の発熱を認め SBT/ABPC による抗菌薬治療が開始された。真菌感染予防のため FLCZ 内服は継続していたが、同日に採取した血液培養から真菌検出の報告があり、エンピリカルに MCFG150mg/日 が開始された。2 日後発熱は持続していたが、 β D グルカンは陰性のままであった。菌種は *Candida rugosa* と同定され、この株の薬剂感受性はアゾール系抗真菌薬を含めいづれも感受性があった。MCFG で治療継続するも、発熱は改善せず血液培養は陽性を繰り返し、CV カテーテル抜去後も発熱を認めた。MCFG 効果不良のため MCFG 投与開始後 17 日目により殺菌性の高い L-AMB3mg/kg へ変更された。*Candida rugosa* の AMPH-B に対する MIC は 0.5 μ g/mL であった。翌日から解熱傾向となり、L-AMB は継続、以降の血液培養では真菌含め菌の検出はなかった。

考察：本症例は国内でも報告例の少ない *Candida rugosa* による菌血症であった。治療中の β D グルカンは基準値内であり、また血液培養の陰性化まで時間を要したカンジダ菌血症であった。文献的考察を含めて報告する。

演題番号：3

同種造血幹細胞移植後の *Scedosporium prolificans* による真菌性髄膜炎

玉置雅治 1)、野崎健司 1)、大西麻由 1)、山本和貴 1)、氏家秀敏 1)、菅原浩之 1)、林三千雄 2)

1) 一般財団法人住友病院血液内科、2) 一般財団法人住友病院感染制御部

【背景】同種造血幹細胞移植後には、免疫不全に伴って様々な深在性真菌症を来たしうる。中枢神経への真菌感染もその一つであり、脳膿瘍や髄膜炎として発症する。これらの多くは、*Aspergillus* 属や接合菌によるものである。糸状菌の一種である *Scedosporium* 属は、深在性真菌症の起因菌としては稀であり、*Scedosporium* 属による中枢神経感染のほとんどは脳膿瘍として発症するとされている。今回我々は、同種造血幹細胞移植後に髄膜炎として発症した *Scedosporium prolificans* 感染症の一例を経験したため報告する。

【症例】62歳男性。急性骨髄性白血病に対し同種造血幹細胞移植を施行されたが、2年後に再発し当院へ入院された。移植後に皮膚、口腔粘膜、結膜に慢性移植片対宿主病を来たしており、プレドニゾロン、タクロリムス投与を継続されていた。再寛解導入療法としてゲムツズマブオゾガマイシンを投与したところ、第19病日にβ-D-グルカンの上昇を伴う発熱を認めた。第20病日に意識障害を認め、髄液検査にて白血球増多を認めた。頭部CTにて明らかな占拠性病変を指摘できなかったことから、髄膜炎と診断した。血液培養、髄液培養で糸状菌を検出したことからリポゾーマルアムホテリシンB、ポリコナゾールの投与を行ったが、全身状態の改善を得られず第23病日に死亡された。死後、培養検査にて検出された糸状菌は *Scedosporium prolificans* と同定された。

【考察】同種造血幹細胞移植後の *Scedosporium* 症における中枢神経病変の頻度については、36.0%との報告がある。しかし中枢神経病変の報告は多くが脳膿瘍であり、更にそれらのほとんどは *Scedosporium apiospermum* によるものである。我々の検索し得た限り、本症例は同種造血幹細胞移植後の *Scedosporium prolificans* による髄膜炎として初めての報告である。*Scedosporium* 属による髄膜炎は稀な病態であるが、真菌感染が疑われるにもかかわらず抗真菌薬が無効な場合には考慮すべきである。なお、本演題の要旨については第38回日本造血細胞移植学会総会にて発表した。

演題番号：4

播種性ヒストプラズマ症の国内感染の1例

○山本剛 1)、田中康博 2)

西神戸医療センター臨床検査技術部 1)、同血液内科 2)

【はじめに】

ヒストプラズマ症は *Histoplasma capsulatum* および *H. duboisii* により起こる深在性真菌症の一つである。感染経路はコウモリまたは鳥類の糞で汚染された土壌からの感染で、急性と慢性呼吸器感染症から播種性感染を起こすことが知られている。菌は糸状菌状および酵母状形態を形成する二相性真菌という特徴的な形態を示す。主に本邦における発生事例の多くは輸入真菌症と考えられ、国内感染の報告は非常に稀である。今回我々は国内感染事例と考えられる播種性ヒストプラズマ症の1例を経験したので報告する。

【症例】

79歳、女性。主訴：舌の違和感。既往歴：舌結核(X-8年)、RA、高血圧、糖尿病。手術歴：耳下腺腫瘍切除、両膝人工関節置換術。渡航歴：なし。職業歴：農家。住居：2階建ての一戸建て住宅。現病歴：X-2年10月に左耳下腺部の腫脹を認め、ワルチン腫瘍と診断され手術施行。その後月2回外来フォローされていた。X年9月に舌の違和感が出現したため、耳下腺腫瘍のフォロー時に観察すると、舌表面に隆起性病変多数認められた。

【経過】

舌生検施行したが培養検査では特に検出菌は認めなかった、病理組織診にて肉芽腫性炎症を認め内部に酵母様真菌多数認めた。培養検査との不一致について考察するため16s rRNA シークエンスを実施したところ99.8%の相同性をもって *H. capsulatum* と同定された。以後12週間培養継続したが分離されることは無かった。*H. capsulatum* による播種性病変と考えITCZ内服開始し5ヶ月後の診察で舌腫瘍は消失した。

【考察】

今回は国内感染事例と思われる播種性ヒストプラズマ症と経験した。海外渡航および戦争疎開も無く、もともとRAで足が不自由なこともあり洞窟探索や山登りなどは困難な患者であった。そのため国内での感染以外に考えられるものは無かったが、職業が農業であるためその土壌からの感染が強く疑われた。現在ヒストプラズマ症の報告は79症例あるが、17.6%は海外渡航歴が無い。国内の洞窟調査をした結果では菌は検出されず、依然として国内での感染源は不明である。そのため今回の事例は非常に珍しく室温および37℃で培養を試みたが菌の発育は無く、今回は遺伝子診断にて *H. capsulatum* のみ確認が可能であった。通常は市中病院レベルでは培養が危険であり対応すべきで無いとあり、慎重に検査を進める必要があると思われる。

演題番号:5

喉頭クリプトコッカス症の一例

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

平岡政信、保富宗城、玉川俊次、湯浅純、池田頼彦、戸川彰久、山中昇

クリプトコッカスは直径 2～7 μm の酵母様真菌であり、日和見感染を引き起こす病原体である。肺への感染が多く報告されているが、喉頭へのクリプトコッカス感染は極めてまれであり現在までに 7 例の報告例を認めるのみである。今回、我々は喉頭クリプトコッカス症の一例を経験したため文献的考察を含め報告する。

症例は嚥下時痛にて受診した 82 歳の女性。既往に関節リウマチ、慢性閉塞性呼吸器、膠原病肺を認め、ステロイドを長期内服中であった。声帯の可動性は両側とも正常であったが、右披裂部と右仮声帯に表面不整な白色の隆起性病変を認め、悪性腫瘍を疑わせる所見であった。喉頭ファイバー下に 2mm 角の組織を生検し、粘膜下に炎症細胞の浸潤と間質浮腫を伴う病変を認めた。グロコット染色にて真菌の菌体構造が認められた。血液検査では β -D グルカン は正常値であったが、血清 *Cryptococcus neoformans* 抗原が 256 倍と高値を示し、喉頭クリプトコッカス症と診断した。以後、フルコナゾールの内服、アンホテリシン B の含嗽薬を処方し、約 1 ヶ月後に嚥下時痛は消失し、2 ヶ月後には喉頭所見も改善した。

演題番号:6

悪性リンパ腫 ML の化学療法中に発症した播種性 *Cryptococcus* 症の 1 例

林 邦雄¹、池亀和博²、覚野綾子³、大塚晶子⁴

1.明和病院 血液内科、2.兵庫医大 血液内科、3.明和病院 病理部、

4.明和病院 呼吸器内科

[序] *Cryptococcus* 症は、免疫低下者に日和見感染症として発症するが、一見健康な人にも発症する点では他の深在性真菌症と異なる点がある。ML 症例が、初めての R-CHOP 終了 1 ヶ月後に肺 *Cryptococcus* 症となり、精査の結果 *Cryptococcus* 敗血症、髄膜炎を確認。治療初期には良好な反応を認めるが、検査上 *Cryptococcus* の持続感染が続いている。

[症例] 76y, 女性、呼吸苦、胸水貯留で紹介来院、他病院で DLBCL との診断で Rituximab+Steroid 治療を受けたが、緩和医療を勧められた。積極的治療を希望する家族と意見が異なり当院に来院した。[診断] DLBCL、骨髄に浸潤を認めた。[画像] CT で両側胸水あり（血性胸水 sIL2R=5294 細胞疹で ML 細胞認めない）、骨盤腔にリンパ節累々とあり、縦隔、両側鎖骨上、両側腋窩 LN 腫大、脾臓腫大。PET-CT：全身骨に赤色髄に一致して FDG の高集積、胸膜に肥厚と FDG 集積ある。

[治療経過] R-CHOP1 コース終了 1 ヶ月後、両側縦隔側に浸潤陰影。b-D-glu=300 以上、血清学的に *Aspergillus*, *Candida* は否定。意識低下、絶食 1 週後、刺激に反応、呼びかけに笑顔。とろみ・流動開始できた。

[真菌学的検査と画像]血液培養、髄液培養で *Cryptococcus neoformance*、胸水にも *Cryptococcus* 認める。Head MRI:左基底核に DWI で高信号、T2WI, FLAIR で高信号。

[治療結果と今後] (1) L-Amb+5FC 1 週間、その後 (2) VRCZ+5FC、肺陰影は漸次改善し、治療 46 日目の Head MRI で左基底核病巣は消えた。退院して VRCZ 維持治療を継続、血液中の *Cryptococcus* は消えない。Fungal-Host Interaction 観点からこの感染症を考察する。

演題番号:7

キャスポファンギンによって β -D グルカンが低下したクリプトコッカス髄膜炎の1例

兵庫医科大学 内科学腎・透析科

○守上祐樹、水崎浩輔、木田有利、中西 健

【背景】一般に *Cryptococcus neoformans* の細胞壁は α -1.3-グルカンの含有が多く、 β -1.3-グルカンの含有が少ないため血清 β -D グルカン検査(BD)では陰性となることが多い。今回我々は *Cryptococcus* による髄膜炎で BD が高値を示しキャスポファンギンの投与によって BD が低下した症例を経験したので報告する。【症例】85歳、女性。慢性腎不全の急性増悪で入院となりステロイド加療、透析加療を行っていた。経過中に 39.2°C の発熱を認めた。血液及び中心静脈カテーテル先端より *Staphylococcus epidermidis* が検出され、バンコマイシンの投与を開始した。同時に BD 224.2 pg/mL と高値であったためキャスポファンギン(CPFG)も併用した。CPFG 投与開始5日目に BD 98.28 pg/mL まで低下したが8日目に再度炎症反応の上昇と発熱を認めた。血液培養から酵母様真菌が検出され、簡易検査から *Cryptococcus* 感染症が疑われた。ミカファンギンの MIC $>16\mu\text{g/mL}$ であったため抗真菌薬をホスフルコナゾール、リポゾーマルアムホテリシン B(L-AMB)と変更し集学的な加療を継続した。本症例では *Cryptococcus* 感染症でありながら BD は高値を示した。CPFG 加療により合成が阻害されたと考えられ BD は低下したが臨床的な効果は認められなかった。特徴的な経過を認めた症例に関し若干の文献的考察を含め報告する。

MEMO

一般社団法人日本医真菌学会，関西支部「深在性真菌症研究会」
会則

第1章 名称及

第1条 この支部は、一般社団法人日本医真菌学会（以下、「本学会」という。）関西支部「深在性真菌症研究会」（以下、「本支部」という。）と称する。

第2条 本支部の区域は、次の府県とする。
滋賀県、京都府、大阪府、兵庫県、奈良県、和歌山県。

第2章 目的

第3条 本支部は、本学会の下部組織として、深在性真菌症に関する診療や研究の促進を図ることを目的とする

第3章 事業

第4条 本支部は、前章の目的を達成するため、世話人会並びに年1-2回の支部学術集会の開催のほか、必要な事業を行う。

第4章 会員

(会員種別)

第5条 本学会の会員であって、第2条に掲げる本支部該当区域の府県に在住する者とする。

2 本支部の賛助会員：本支部の目的、事業を賛助する会社、団体等

第5章 役員等

第6条 本支部に次の役員を置く。

代表世話人（支部長）1名、当番世話人1名、世話人若干名及び監事1名

第7条 世話人会は、本学会会員をもって構成する

第8条 代表世話人は、本学会理事長が選任する。

2 代表世話人は、本支部の会務を統括する。

第9条 当番世話人は代表世話人が世話人の中から推薦し、世話人会の決議を経て選任する。

2 当番世話人は、本支部の支部学術集会を開催する。

第10条 世話人は、代表世話人が選任する。

2 世話人の選出にあたっては、地域、職種を考慮するものとする。

3 世話人は、代表世話人を補佐して本支部の庶務業務に当たる。

第6章 役員の任期

- 第11条 代表世話人、世話人、監事の任期は、選任された世話人会学術集会から3年間後の世話人会学術集会までとする。ただし、再任を妨げない。
- 2 補欠又は増員により選任された世話人の任期は、前任者又は現任者の任期の満了する時までとする。

第7章 会議

- 第12条 代表世話人は、世話人会に提案又は報告する事項のほか、本支部における重要事項について協議するため、支部世話人会を招集することができる。
- 2 支部世話人会の議長は、代表世話人がこれに当る。
- 第13条 支部世話人会は代表世話人が提案又は報告する議案について審議し、決議を行う。
- 2 支部世話人会は、当番世話人が開催する定時支部世話人会学術集会で招集するほか、必要な場合は、世話人会として召集することができる。
- 3 支部世話人会の決議は出席した代表世話人、世話人の過半数の同意をもって行う。

第8章 細則

- 第14条 本支部の経費は、本学会からの補助金、及びその他の収入をもってこれに充てる。
- 2 支部の経費に関する経理上の諸事項は、本学会の定款に定められたところに準ずる。
- 3 定期支部学術集会開催時に参加費として1000円を徴収し、会合運営費の一部とする。
- 4 会計は事務局があたり、監査を経て、毎年世話人会で収支報告を行ない、承認を得る

第15条 この会則を改定する場合は、支部世話人会の決議を経なければならない。

第16条 本規約は2015年4月17日より発効する。

第17条 事務局は兵庫医科大学感染制御学におく

役員

代表世話人：兵庫医科大学

竹末 芳生

世話人：

兵庫県立尼崎総合医療センター

遠藤 和夫

住友病院

幸福 知己

近畿大学

吉田 耕一郎

大阪市立大学

掛屋 弘

大阪市立大学

金子 幸弘

広島大学病院

志馬 伸朗

関西医科大学

宮良 高維

兵庫医科大学

池亀 和博

神戸大学

時松 一成

京都大学

高倉 俊二

宝塚市立病院

吉岡 睦展

兵庫医科大学

中嶋 一彦

奈良県立医大

笠原 敬

西神戸医療センター

山本 剛

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科

保富 宗城

住友病院 感染制御部

林 三千雄

神戸市立医療センター中央市民

竹川 啓史

監事：大阪医科大学

浮村 聡

事務局：兵庫医科大学

植田 貴史

第2回

日本医真菌学会関西支部
「深在性真菌症研究会」

事務局

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1
兵庫医科大学病院 感染制御部

TEL 0798-45-6689 FAX 0798-45-6769