

# 第55回日本医真菌学会学術集会抄録

基 調 講 演 1, 2, 3

特 別 講 演 1, 2

学 会 賞 記 念 講 演

基礎・臨床シンポジウム 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

基 礎 ・ 臨 床 セ ミ ナ ー 1, 2, 3, 4

ラ ン チ ョ ン セ ミ ナ ー 1, 2, 3, 4

イ ブ ニ ン グ セ ミ ナ ー 1, 2

I C D 講 習 会

## 基調講演 1

10月20日(木) 17:30～18:00 C会場 プラザ1F「ペガサス」

座長：安部 茂

**OK-1** **Hunting down the pathogen when fungal infection cannot be excluded**

Yuping Ran, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology, West China Hospital, Sichuan University

The site and clinical appearance of fungal infections depend on the fungal virulence, route of infection, and the host's immunological state. As a result, patients with mycoses may consult with different clinical departments in seeking treatment. The diagnosis of mycoses is based on the detection of fungal elements such as hyphae and/or yeast cells from the involved tissues. Isolation of the fungus is necessary for species identification and antifungal treatment. Thinking clinically and focusing on the mycology of the disease are the priorities in medical mycology research. Mycologists play a key role in the collaboration between the clinical (bedside) and laboratory (bench) by hunting down the pathogen when the possibility of fungal infection cannot be excluded. The clinician is mainly interested in the identity of the fungus and how to treat the mycosis. Fungal pathogens are often stealthy and difficult to detect in infected patients during the early stages of the disease, when therapy would be the most effective. Routine techniques commonly employed in the detection of fungal diseases, including microscopic examination, culturing, and serology are seriously hampered by lengthy waits for results and low accuracy. The clinician may want prophylaxis or to use empirical antifungal treatment to see the results. The problem is that some patients do not respond to antifungal treatment, because the doctor lacked sufficient evidence of fungal infection to have confidence in continuing treatment. Accurate and early diagnosis of fungal diseases is critical for managing mycotic diseases. In our experience, confirmation that the tissue has been invaded by a fungus is needed before starting antifungal treatment. This is usually done by direct microscopic examination (DME) of KOH preparations. Good specimen quality is crucial as it directly affects the quality of microscopic evidence and culture. It is very important to culture samples on different media with or without chloramphenicol and cycloheximide and to incubate them at room temperature and 37° C. No-culture techniques such as PCR based molecular identification, TEM, SEM, bio-chemistry tests, and histopathology are also necessary to confirm identification of the species, especially in the case where routine culture is negative. Early treatment could save a patient's life. We start treatment upon obtaining proof of fungal infection, i.e., KOH positive. Itraconazole, fluconazole, terbinafine, and amphotericin B or its liposome form can be used alone or in combination based on the fungal species involved and the site of infection.



## CURRICULUM VITAE

Yuping Ran, M.D., Ph.D.

Professor, Department of Dermatology, West China Hospital, Sichuan University

### ● Education/Training/Positions Held

1. **Completed the Course Medical Mycology**, The Centraalbureau voor Schimmelcultures, Fungal Biodiversity Centre, Amsterdam, Netherlands, March 20-April 7, 2006.
2. **International Union of Microbiological Societies (IUMS) Fellow**, Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA, UAS, September-November 2004.
3. **International Emerging Infectious Diseases (IEID) Fellow**, Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA, USA, August 2002-August 2004.
4. **Professor**, Department of Dermatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China, 1997-Present.
5. **Diploma of Dermatological Scientist**, Japanese Society for Investigative Dermatology. 1995.
6. **Ph.D.**, Juntendo University, Tokyo, Japan, 1989-1990, 1993-1995.
7. **Sasakawa Fellowship (1989-1990) and Sasakawa Special Researcher Fellowship (1993-1995)**, Department of Dermatology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.
8. **Residency, Lecturer and Associate Professor**, Department of Dermatology, First University Hospital, West China University of Medical Sciences, Chengdu, Sichuan, China, 1986-1997.
9. **Bachelor's and Master's degree, Medicine**, West China University of Medical Sciences, Chengdu, Sichuan, China, 1978-1985.

### ● Professional Duties/Membership/Awards

1. In charge of the annual course authorized by National Continue Medical Education Committee of China, with the title "Fungus Diseases: Technical, Clinical and Research". Totally 12<sup>th</sup> courses be operated, over 500 medical mycologic specialists were trained during the past decade.
2. Member of the board of directors of the Asia-Pacific Society for Medical Mycology (APSM), since May 27, 2009.
3. General Secretary of Satellite Symposia of the 17<sup>th</sup> International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), Beijing, China, 2009
4. Membership in the European Academy of Dermatology and Venereology 2008-.
5. Vice-chief of the Editorial Board of Journal of Dermatovenereology, Kunming, China, 2007-2012.
6. Vice-Chair of Skin Fungal Diseases Group, Dermatology Association of Chinese Medical Association. 2007-2012.
7. Full member, American Society for Microbiology, May 2003-2005.
8. Winner of American Society for Microbiology George McCracken Infectious Disease Fellow Travel Grant at the 44<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) in Washington DC, October 30-November 2, 2004, entitled: "Ultrastructural analysis of two morphotypes of *Penicillium marneffei* that differ in virulence".
9. First Prize Winner of Student Poster Presentation at the 2004 Annual Meeting of Chinese-American Microbiology Society in New Orleans, LA, May 23-27, 2004, entitled: "Discovery of two morphotypes of *Penicillium marneffei* that differ in virulence and proteinase production".
10. Prize Winner for Best Clinical Presentation Poster at the 15<sup>th</sup> International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) Congress in San Antonio, Texas, May 25-29, 2003, entitled: "A case of disseminated cryptococcosis with multiple cutaneous lesions and osteomyelitis: successful diagnosis and therapeutics".
11. Vice Chairman of the Chinese Medical Mycology Society, 2002-present.
12. Member of the Editorial Board of Journal of Clinical Dermatology (China), 2002-present.
13. Member of the Editorial Board of the Chinese Journal of Leprosy and Skin Diseases, 2001-present.
14. Member of the Editorial Board of the Chinese Journal of Dermatology, 1999-present.
15. Member of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), 1999-present.
16. Chairman of the Dermatovenereology Committee of Sichuan Province of China, 1998-present.
17. Vice-Chairman of the Chinese Society for Human and Animal Mycology, 1998-present.
18. Awarded Science and Technique Prize by Sichuan Province Government of China for my research entitled: "Clinical and Basic Research of the Diseases Caused by *Malassezia*" in 1998.
19. Diploma as Dermatological Scientist awarded by the Japanese Society for Investigative Dermatology, 1995.

### ● Research directions

1. Identification of *Malassezia* species and their relationship with pathogenesis.
2. Epidemiology and pathogenesis of *Penicillium marneffei*.
3. Fungal infectious diseases: pathogen identification and its treatment.
4. Evidence-Based Medicine in Dermatology

### ● Contact Information

**Permanent work address in China:** No. 37 of Guo Xue Xiang, Wuhou District, Chengdu, Sichuan, 610041 China. Department of Dermatology, West China Hospital, Sichuan University. 13980297369 (mobile), **Email:** ranyuping@gmail.com

## 基調講演 2

10月20日(木) 18:00～18:30 C会場 プラザ1F「ペガサス」

座長：Byung In Ro

## OK-2 “B to B to B”—What is the Role of a Medical Mycologist?

Ruoyu Li, MD.

Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Research Center for Medical Mycology, Peking University, Beijing, China

Medical mycology has undergone a great blooming in recent years, and its importance is now widely acknowledged. For example, we have seen a dramatic increase in the number and severity of cases of fungal infections caused by relatively uncommon (or at least heretofore uncommon) species, especially those involving opportunistic fungi found in immunocompromised patients. This has forced us to overhaul our established diagnostic procedures, and it has presented every clinician and researcher today with tremendous challenges. On the other hand, it must be admitted that this upsurge has also presented us with a great opportunity to expand our understanding of such pathogenic microbes. We need to be prepared for further difficulties in managing the fungal infections of the future. That goal can be achieved first, by providing a reliable flow of information from basic research; second, by discovering and disseminating new techniques to speed up early diagnosis, and third, by making the necessary investments in innovative treatments and new anti-fungal agents. As an apparent need for arising and the new technology becoming available, medical mycologist will play a key role in the translational study of diagnosis and management of fungal infection.



## CURRICULUM VITAE

CV of Dr. Li Ruoyu (李若瑜)

### 略 歷

Dr. Li Ruoyu is currently professor and chair of Department of Dermatology at Peking University First Hospital in Beijing, China. She is also the head of the Medical Mycology Lab, and director of Peking University Skin and STD center, deputy director of Research Center for Medical Mycology of Peking University.

Professor Li undertook her medical studies at Beijing Medical College and Beijing Medical University, and began her association with the Department of Dermatology of Peking University First Hospital in 1986 as a resident; she was appointed to the current professorial post in 1998. She also spent time as a foreign researcher at the Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, at Chiba University in Japan.

Dr. Li's key research interests are the pathogenesis of opportunistic fungal infection, non-culture diagnostic methods for fungal infection and antifungal resistance. She has published more than 300 papers in Chinese and English journals, and was the editor-in-chief of the Textbook of Dermatology and Venereology published in 2004, deputy editor in Chief of Medical Mycology-Guide to Laboratory Examination. In addition to being deputy editor-in-chief of the Chinese Journal of Mycology, she is also the member of editorial board of several medical and mycological journals.

Dr. Li is now the president of the Society of Mycology, Chinese Society of Microbiology, and the Medical Mycology Society, Chinese Mycological Society. She is also vice president of the Asia Pacific Society of Medical Mycology and a member of both the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society of Microbiology.

Dr. Li and her group are funded by the Key projects of Natural Science Foundation China, Ministry of Health and Ministry of Education. She won several awards from Chinese Medical Association and Beijing Municipal Science and Technology Advances.

## 基調講演 3

10月20日(木) 18:30～19:00 C会場 プラザ1F「ペガサス」

座長：二木芳人

OK-3 Management of Candidaemia and invasive *Candida* infections

Professor Dr. Markus Ruhnke

Department of Medicine  
 Div. Haematology & Oncology  
 Charité University Medicine,  
 Campus Charité Mitte  
 Charitéplatz 1,  
 10117 Berlin - Germany

Bloodstream infections caused by *Candida* species are increasingly recognized in critical ill adult and pediatric individuals, with significant associated morbidity and mortality. *Candida albicans* is the single most common fungal species causing nosocomial infections. However, non-*Candida albicans* spp., including fluconazole-less-susceptible *Candida glabrata* and *Candida tropicalis*, have become more common pathogens. Until the 1980s therapy for invasive candidosis was limited to amphotericin B, but with the advent of new antifungal agents, such as azoles and echinocandins, less toxic therapeutic options are possible and doors have opened towards prevention and optimised therapy in the case of documented *Candida* infections.

The attributable mortality in patients with candidemia is approximately 38%, the overall mortality 40 to 75%. By far the most frequently isolated *Candida* species is *Candida albicans* (more than 60% of isolates). However, a shift towards non-*albicans* *Candida* spp. has been observed during the past decade. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* are isolated increasingly frequent from blood cultures in European as well as in US centers. In a survey on secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit (ICU) patients in the United States during 1989 to 1999, there was a significant decrease in the incidence of hospital-acquired candidemia among ICU patients in NNIS system hospitals. This decrease was due to a decrease in the incidence of *C. albicans* blood stream infections (BSI). It also documented a significant increase in the incidence of *C. glabrata* BSI. Although *C. glabrata* was the fourth most common *Candida* species associated with BSI in 1989, it was the second most common *Candida* species during 1995 to 1999. Certain *Candida* species (e.g., *Candida krusei* and *Candida glabrata*) have a tendency toward decreased susceptibility to fluconazole. Therefore, the availability and increased use of fluconazole may be a factor in the emergence of *C. glabrata* infections reported from a hospital in the United States and from other countries. Moreover, a higher fatality rate has been reported for fungemia caused by non-*albicans* *Candida* spp. such as *C. glabrata* as compared with *C. albicans*. In addition, host factors such as severe neutropenia play an important role, whether the infection is refractory to standard antifungal treatment. Most recently, the Germanspeaking Mycological Society on the management of candidemia and invasive candidiasis has summarized the current information on this controversial subject and to give management guidelines<sup>(1)</sup>.

For invasive *Candida* infections and candidaemia, either fluconazole (400-800mg/d; i.v.), anidulafungin (200mg loading dose, followed by 100mg/d; i.v.) caspofungin (70mg loading dose, followed by 50mg/d; i.v.) or micafungin (100mg/d) represent antifungal agents of choice. Fluconazole should not be used for infections caused by non-*Candida-albicans* spp. (e.g. *Candida glabrata* or *Candida krusei*). In patients with sepsis or higher incidence of non-*Candida-albicans* spp., treatment should be initiated with an echinocandin and may be switched to fluconazole, if the patient responds to treatment with a susceptible pathogen. Treatment with amphotericin B desoxycholate is no more recommended as therapy of choice because the significant higher rate of adverse effects restricts its use to a second line drug.

## Reference List

- (1) Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glockner A, Heinz W, et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 2011 Jul;54(4):279-310.



## CURRICULUM VITAE

Markus Ruhnke M.D., DTM&H (London)

Charité Campus Mitte  
University Hospital,  
Department of Medicine  
Div. Oncology & Haematology  
Chariteplatz 1  
D-10117 Berlin, Germany  
Email: markus.ruhnke@charite.de

Markus Ruhnke, M.D., is a Professor of Medicine in the Department of Medicine, Division Oncology & Haematology at the Charité University Hospital Campus Mitte Berlin and currently serves as the vice-chairman of the Dep. of Medicine, Div. Oncology & Haematology. He graduated at the Free University Berlin in 1982, received a diploma in tropical medicine & hygiene (DTM&H London) in 1990 and has been trained in infectious diseases and haematology and oncology at the Charité University Medicine in Berlin. Since 1997 he is a consultant for clinical mycology and infectious diseases as well as a lecturer in haematology and oncology. In 2009 he became Professor for Mycology in Oncology of the “Deutscher Stifterverband”. Professor Ruhnke’s research interests include molecular diagnosis, pathogenesis and therapy of fungal infections in immunocompromised hosts.

Professor Ruhnke is principal and coordinating investigator of several clinical trials focusing on treatment and diagnosis of invasive fungal infections as well as member of several international advisory boards on antifungal agents.

Professor Ruhnke is a member of several national and international societies including the European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) and the European confederation on Medical Mycology (ECMM). He is past-president of the German-speaking Mycological Society (DMyKG e.V.).

He has edited and authored numerous book chapters on fungal infections as well as over 130 articles in leading peer-reviewed journals such as *Lancet*, *Blood*, *Clinical Infectious Diseases*, *Journal of Clinical Microbiology*, *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, and *Drugs* and has been a Journal reviewer for publications as the *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *Haematologica*, *European Journal Infectious Diseases* and *Clinical Microbiology*, *Clinical Microbiology and Infection*, *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. He serves as editor ex officio DMyKG for the journal “mycoses” and belongs to several editorial boards (“*Journal of Microbiology, Immunology and Infection*”, “*Current Fungal Infection Reports.*”, “*Open Mycology*”).

Berlin, October 2010.

特別講演 1

10月21日(金) 10:20～11:00 A会場 プラザ5F「オリオン1」

座長：河野 茂

SL-1 薬を患部に運ぶナノカプセル～医真菌学領域への応用の展望～

片岡一則

東京大学大学院工学系研究科／医学系研究科

近年、QOLの向上を含む医療技術の進歩は、持続社会の発展に向け、必要不可欠なものとして捉えられている。とりわけ、先端医療の分野においては、薬物や遺伝子の体内分布を時間的・空間的に正確に制御する事によって、「必要な時 (timing) に、必要な部位 (location) で、必要な薬物・遺伝子治療 (action)」を最小限の副作用で達成する高精度ピンポイント治療に対する関心が高まっているが、この目的を首尾良く達成する為には、ナノスケールで精密設計された高機能化薬物・遺伝子運搬体 (ナノカプセル) の開発が最重要とも言える課題である。この様なナノカプセルとして我々は、両親媒性ブロック共重合体の自己会合に基づいて形成される高分子ミセルに注目して検討を進めてきた。

親水性連鎖と疎水性連鎖とからなるブロック共重合体は、水中で会合することによって、疎水部を内核 (core)、親水部を外殻 (shell) とする会合体 (高分子ミセル) を形成する (Fig. 1)。高分子ミセルは、その直径が20～50nmであり、天然物で言えば、丁度、リポタンパク質やウイルスと同等のサイズである。また、高分子ミセルは低分子ミセルに比べてミセルを構築する高分子鎖のミセルからの解離速度が小さく、極めて高い構造安定性を実現することが可能である。

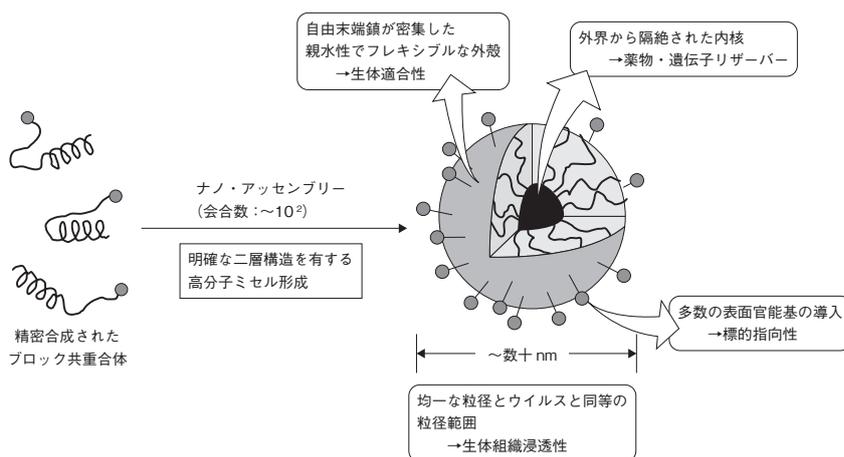


Fig. 1 Relevant features of polymeric micelles for gene and drug delivery

さらに、内核は外界から隔絶された非水的マイクロ環境を構成し、疎水性物質のナノ・リザーバーとしての機能が期待される。一方、外殻は親水性で、高分子ミセルの優れた安定性と溶解性を維持するのに役立つとともに自由端を有する高分子鎖の特徴として極めて高いフレキシビリティを示し、生体内において細網内皮系からの認識を免れるのに役立っている。この外殻を構成する高分子鎖の先端には、パイロット分子を連結することも可能である。

現在、我々が開発したポリエチレングリコール-ポリアミノ酸ブロック共重合体をベースに5種類の異なる制がん剤を内包した高分子ミセルが既に世界各国で臨床治験に入っており、高い制がん効果と副作用の低減が確認されている。さらに、最近では細胞への取り込み経路を制御する事によって薬剤耐性がんに対しても優れた効果を発現する事も動物実験で実証された。高分子ミセルの内核には、抗真菌剤を内包することも可能であり、副作用の無い効果的な治療が期待される。講演ではこれらの医真菌学領域への応用についても紹介していきたい。

**CURRICULUM VITAE**

片岡一則 (カタオカ カズノリ)

東京大学大学院工学系研究科／医学系研究科 教授

**学 歴**

1974年東京大学工学部合成化学科卒業、1979年東京大学大学院工学系研究科合成化学専攻博士課程修了。工学博士

**職 歴**

1979年東京女子医科大学医用工学研究施設助手、1988年同助教授、1989年東京理科大学基礎工学部助教授、1994年同教授を経て、1998年より東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻教授。2004年より東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター教授を併任。2005年より東京大学ナノバイオ・インテグレーション研究拠点リーダー。2008年よりグローバルCOE「学融合に基づく医療システムイノベーション」リーダー。2009年より最先端研究開発支援プログラム中心研究者。2010年より高分子学会会長並びに Controlled Release Society (USA) 副会長。この間、1992年、1996年とパリ大学客員教授。2008年ミュンヘン大学客員教授。2010年浙江大学客員教授。2001年より2004年まで独立行政法人物質・材料研究機構生体材料研究センターディレクター併任。

**主な受賞**

日本バイオマテリアル学会賞 (1993年)；高分子学会賞 (2000年)；Clemson Award, Society for Biomaterials (2005年)；Founder's Award, Controlled Release Society (2008年)；NIMS Award (2009年)；文部科学大臣表彰科学技術賞 (2010年)

**専門領域**

ナノバイオテクノロジー、特に薬物・遺伝子デリバリー

## 特別講演 2

10月21日(金) 11:00～11:40 A会場 プラザ5F「オリオン1」

座長：小川秀興

**SL-2 Azole-Resistance in *Candida* infections and induction by cytotoxic agents**

Professor Dr. Markus Ruhnke

Department of Medicine  
Div. Haematology & Oncology  
Charité University Medicine,  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1,  
10117 Berlin-Germany

*Candida* spp. infections have increased in incidence among immunocompromised patients in recent years and have now become the fourth most common bloodstream infection. This pathogen poses a serious threat to chemotherapy patients whose immune system is compromised by leukemia or other types of cancer. Some molecular processes are linked to the emergence of intractable fluconazole-resistant *Candida albicans* infections. The most important mechanisms associated with resistance development are: 1) upregulation of CDR1 and CDR2, genes encoding multidrug efflux transporters of the ATP-binding cassette (ABC) transporter family, 2) upregulation of MDR1, a major facilitator transporter gene, and 3) transcription increase of ERG11, a gene coding for the drug target enzyme sterol 14  $\alpha$  -demethylase or ERG11 point mutations. The transporter proteins increase active efflux of antifungal agents, and upregulation of ERG11 increases the amount of the target enzyme, making the intracellular azole concentration insufficient to inhibit the enzyme activity.

Multidrug resistance (MDR) of neoplastic tissues is a persistent problem in cancer chemotherapy. The main cause of MDR is overexpression of P-glycoprotein (P-gp), a member of the human ABC transporter family. This transporter family has broad substrate specificity for several substances, including anticancer drugs, linear and cyclic peptides, HIV protease inhibitors, and several other molecules.

We examined whether cytotoxic drugs commonly used for cancer treatment (doxorubicin and cyclophosphamide) could alter the expression of genes responsible for the development of fluconazole resistance in *Candida* cells in the way they can influence homologous genes in cancer cell lines. ABC transporters (CDR1 and CDR2) and other resistance genes (MDR1 and ERG11) were tested by real-time PCR for their expression in *C. albicans* cells at the mRNA level after induction by antineoplastic drugs. The results were confirmed by a lacZ gene reporter system and verified at the protein level using GFP and immunoblotting (1;2).

**Reference List**

- (1) Schulz B, Kai W, Schmidt A, Borg-von ZM, Ruhnke M. Difference in virulence between fluconazole-susceptible and fluconazole-resistant *Candida albicans* in a mouse model. *Mycoses* 2011 May 23.
- (2) Kofla G, Turner V, Schulz B, Storch U, Froelich D, Rognon B, et al. Doxorubicin induces drug efflux pumps in *Candida albicans*. *Med Mycol* 2011 Feb;49 (2) :132-42.



## CURRICULUM VITAE

Markus Ruhnke M.D., DTM&H (London)

Charité Campus Mitte  
University Hospital,  
Department of Medicine  
Div. Oncology & Haematology  
Chariteplatz 1  
D-10117 Berlin, Germany  
Email: markus.ruhnke@charite.de

Markus Ruhnke, M.D., is a Professor of Medicine in the Department of Medicine, Division Oncology & Haematology at the Charité University Hospital Campus Mitte Berlin and currently serves as the vice-chairman of the Dep. of Medicine, Div. Oncology & Haematology. He graduated at the Free University Berlin in 1982, received a diploma in tropical medicine & hygiene (DTM&H London) in 1990 and has been trained in infectious diseases and haematology and oncology at the Charité University Medicine in Berlin. Since 1997 he is a consultant for clinical mycology and infectious diseases as well as a lecturer in haematology and oncology. In 2009 he became Professor for Mycology in Oncology of the “Deutscher Stifterverband”. Professor Ruhnke’s research interests include molecular diagnosis, pathogenesis and therapy of fungal infections in immunocompromised hosts.

Professor Ruhnke is principal and coordinating investigator of several clinical trials focusing on treatment and diagnosis of invasive fungal infections as well as member of several international advisory boards on antifungal agents.

Professor Ruhnke is a member of several national and international societies including the European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) and the European confederation on Medical Mycology (ECMM). He is past-president of the German-speaking Mycological Society (DMyKG e.V.).

He has edited and authored numerous book chapters on fungal infections as well as over 130 articles in leading peer-reviewed journals such as *Lancet*, *Blood*, *Clinical Infectious Diseases*, *Journal of Clinical Microbiology*, *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, and *Drugs* and has been a Journal reviewer for publications as the *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *Haematologica*, *European Journal Infectious Diseases* and *Clinical Microbiology*, *Clinical Microbiology and Infection*, *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. He serves as editor ex officio DMyKG for the journal “mycoses” and belongs to several editorial boards (“*Journal of Microbiology, Immunology and Infection*”, “*Current Fungal Infection Reports*.”, “*Open Mycology*”).

Berlin, October 2010.

## 学会賞記念講演

10月21日(金) 9:30 ~ 10:10 A会場 プラザ5F「オリオン1」

座長：渡辺晋一

AW 1 アトピー性皮膚炎に関与する *Malassezia* アレルゲンの解析

西川朱實

明治薬科大学免疫生物学教室

アトピー性皮膚炎 (AD) は、患者の多くがアトピー素因をもつ多因子性の皮膚疾患である。*Malassezia* は、皮膚常在真菌であるが、皮膚バリア機能が低下している AD 患者では、本菌に対する特異 IgE 抗体が産生される。また、抗真菌薬の投与により AD の症状が改善する患者も存在するため、本菌は AD の増悪因子の一つと考えられている。これまでのわれわれの真菌学的解析から、AD 患者皮膚の主要構成菌叢は *M. globosa* と *M. restricta* であることが明らかにされている。本研究では、AD における *Malassezia* の役割を明らかにするために、*M. globosa* と *M. restricta* を中心にサイトカイン応答および新規アレルゲンタンパク質について検討した。

AD における *Malassezia* の役割を明らかにするために、AD 皮膚からの検出頻度の高い *M. globosa* と *M. restricta* を用いて、ヒトケラチノサイトのサイトカイン応答をプロファイリング解析した。*M. globosa* は、IL-5、IL-10、IL-13 の Th2 型サイトカイン、IL-6、IL-8 の炎症性サイトカイン、さらに IL-3、GM-CSF を産生したのに対して、*M. restricta* は、Th2 型サイトカインでは IL-4 のみを産生し、さらに MIP-3 $\alpha$ 、CTACK を産生した。これらのことから、両菌種は、ケラチノサイトを刺激して、相補的なサイトカインを産生することにより、AD の増悪に相乗的に寄与する可能性が示唆された。

これまで多くの *Malassezia* アレルゲンが同定されているが、上記主要菌種のアレルゲンについては、ほとんど報告が無いことから、*M. globosa* の主要アレルゲンのプロテオーム解析を試みた。AD 患者血清と高頻度に反応する *M. globosa* の主要アレルゲンとして 42kDa、pI 4.8 のタンパク質を同定した。さらに、プロテオーム解析により *M. globosa* アレルゲンのアミノ酸配列を明らかにし、RACE 法により全塩基配列を決定した。相同性解析の結果から *M. globosa* の主要アレルゲンは heat shock protein 70 (HSP70) の分解産物である事が明らかになった。この新規アレルゲンは、ヒト HSP70 とは交差反応性を示さないことから、AD 患者血清中の抗 *Malassezia* IgE 抗体検出のための診断抗原の候補となりうる。と考える。



## CURRICULUM VITAE

西川朱實

明治薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻教授

## 略 歴

- 1970年 明治薬科大学卒業  
1970年 明治薬科大学世田谷校微生物学教室（現免疫生物学教室）助手  
1980年 医学博士（東京大学）  
1982年 明治薬科大学田無校微生物学教室 講師  
1984年 米国 NIH Visiting Associate (NIADDK)  
1988年 明治薬科大学田無校微生物学教室 助教授  
1998年 明治薬科大学免疫生物学教室 教授  
1998年 明治薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻教授（微生物学特論）  
2011年 明治薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻教授（病態微生物学・免疫学特論）
- 2003年 日本医真菌学会理事  
2003年 第19期第6部日本学術会議微生物学研究連絡委員  
2007年 日本微生物学連盟理事  
2008年 日本微生物学連盟副理事長  
2010年 第54回日本医真菌学会総会長

## 基礎・臨床シンポジウム 1 真菌症の診断

10月21日(金) 13:30～14:55 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：安部 茂・望月 隆

### S1-1 FFPE 試料を用いた遺伝子補助診断法の開発と評価

篠崎 稔<sup>1</sup>、中山 晴雄<sup>2</sup>、大久保 陽一郎<sup>2</sup>、笹井 大督<sup>2</sup>、若山 恵<sup>2</sup>、  
村山 琮明<sup>3</sup>、根本 哲生<sup>2</sup>、渋谷 和俊<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東邦大医療センター大森病院 病理部、<sup>2</sup>東邦大病院 病理学、<sup>3</sup>日本大 分子細胞生物学

近年、適正に抗真菌化学療法を施行するという観点から深在性真菌症における病理診断でも、可及的な菌種の推定が求められ、またその重要性が増している。一方、病理組織内では必ずしも感染真菌が典型的な菌形態を示すとは限らず、菌種の推定は困難な場合が少なくない。そこで、ホルマリン固定パラフィン包埋組織 (FFPE) を試料とした高精度の遺伝子病理組織学的診断法の確立が急務となっている。しかし、これまでのところ、分子生物学的解析法を深在性真菌症の診断に応用する試みはなされてはいるものの、広く認知され普及するような診断法の確立には至っていない。

本シンポジウムでは FFPE 試料の特性と *in situ hybridization* (ISH) 法を基幹とした遺伝子病理組織学的診断法について、その応用の可能性と問題点およびその現状に関して言及したい。特に本法を *Aspergillus* 属はもとより、病理・細胞診断材料中において *Aspergillus* 属と形態学的に鑑別が難しい非 *Aspergillus* 性糸状菌である *Fusarium* 属や *Pseudallescheria* 属。また、相互に鑑別が問題となる *Candida* 属と *Trichosporon* 属などの二形性酵母。さらに、事実上補助診断法が存在しない接合菌などの判別に展開することが重要な課題である。

これまでの研究から、FFPE 試料の有用性と限界を把握し、ISH 法と病理形態学的診断とを関連づけた複合的判断により、病理診断領域における精度が高い真菌症診断の可能性が示唆されていることを示したい。

### S1-2 基礎領域から見た皮膚真菌症の診断法（原因菌同定法）の動向

山田 剛

帝京大学医真菌研究センター

真菌症の診断を行う場合、臨床所見の観察から始まり、診断を確定するために病変部から採取した検体の直接鏡検が行われ、また必要に応じて培養検査が行われる。演者の研究対象である表在性真菌症（白癬）の診断においても、KOH 染色による検体の直接鏡見とそれに加えて培養検査がしばしば実施される。菌学または形態学に基づくこれらの診断法は現在も変わらず真菌症診断の基本的な手法であり、KOH 直接鏡検は皮膚真菌症の診断の大半をカバーすることができる優れた手法である。ただし、KOH 染色で白癬菌陰性、培養で陽性というケースも少なくないようである。加えて、結果の信頼性が手技を行う臨床医や技師の熟練度合いに依存している。白癬の治療（および研究）における最重要課題である爪白癬では、直接鏡検や培養検査はしばしば困難をとめない、検体の採取にあたってそれなりの工夫が必要となる。このような欠点を補う意味も含めて、1980年代頃から徐々に遺伝子 (DNA) 検査に基づく分子生物学的診断法（原因菌同定法）が構築されるようになってきており、様々な応用例が報告されている。本シンポジウムでは白癬（および白癬菌）を中心に、その診断法（および原因菌同定法）の動向について基礎領域から述べてみたい。

## 基礎・臨床シンポジウム 1 真菌症の診断

10月21日(金) 13:30～14:55 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：安部 茂・望月 隆

### S1-3 皮膚真菌症領域における分子生物学的方法

牛上 敢、望月 隆

金沢医科大学環境皮膚科学部門

近年、皮膚真菌症領域において、分子生物学的手法が基礎、臨床に広く用いられてきている。今回、その手法を実際に使用した、スポロトリコーシスの迅速診断の試み、*Sporothrix (S.) schenckii* や皮膚糸状菌の分子疫学への応用について紹介する。

スポロトリコーシスは *S. schenckii* による深在性皮膚真菌症である。診断には、培養所見、病理組織学的所見、スポロトリキン反応が重要である。我々は、スポロトリコーシスが疑われた結節から膿汁を採取し、これから Direct PCR 法を行ない、培養結果より短時間で、菌の存在を確認した。しかし、PCR 法は感度が高いため、腐生菌の存在や偶然付着したための contamination に注意せねばならない。臨床像、病理所見、培養所見と矛盾しないか確認が必要である。

分子疫学への応用では、*S. schenckii* のミトコンドリア DNA による種内のタイプ分けが行なわれている。RFLP の結果、日本で分離された株は 24 タイプに分けられ、感染経路の推定などに役立っている。皮膚糸状菌では、いくつかの菌種でリボゾーム RNA 遺伝子の NTS 領域の多型をもとに種内変異の検出が試みられている。例えば、*Trichophyton (T.) mentagrophytes* var. *interdigitale* においては NTS 領域を 3 つにわけて、そのサイズの長さの差を組み合わせることで、15 タイプに分けられることが報告された。さらに現在、我々が行なっている *T. tonsurans*、*Arthroderma benhamiae* のタイプ分けの現状について紹介する。

### S1-4 真菌症の診断

吉田 稔

帝京大学医学部附属溝口病院第4内科

深在性真菌症は白血病などの血液腫瘍や、造血幹細胞あるいは臓器移植に合併することが多く、近年は外科救急領域でも増加傾向がある。起因菌はカンジダとアスペルギルスが多いが、接合菌やトリコスポロンなどに対しても注意が必要である。本症の確定診断は困難な事が多いため、宿主因子や臨床症状と画像診断、さらに菌の培養や鏡見あるいは血清診断などを含めた菌学的診断を総合して判定する診断基準が EORTC より提唱され、我が国においてもこの考え方が普及している。診断のカテゴリーとして確定診断例 (Proven fungal infection) と推定診断例 (Probable fungal infection)、さらに真菌症疑い例 (Possible fungal infection) に分類する事が臨床上有用である。確定診断には感染部位の菌学的ないし病理組織学的証明が必要であるが、実際には患者側の要因から血液培養以外は必要な組織検査が行えない事が多い。推定診断例は種々の宿主因子と真菌症を疑う臨床症状や画像所見があり、さらに菌成分や血清診断などが陽性の症例である。画像では侵襲性肺アスペルギルス症や慢性播種性カンジダ症における CT 所見が、血清診断ではガラクトマンナン抗原や  $\beta$ -グルカンが有用である。これらの条件が揃わない場合は真菌症疑い例となる。本講演では深在性真菌症の診断の基本的な考え方とそれに必要な診断方法を解説する。また我が国での診断の実情と各種検査法の限界についても考察する。

## 基礎・臨床シンポジウム 2 クリプトコックスとクリプトコックス症

10月21日(金) 13:30～14:55 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：川本 進・河野 茂

## S2-1 クリプトコックス症の臨床と分子疫学研究

泉川 公一、河野 茂

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座

クリプトコックス症はコクシジオイデス症などのいわゆる輸入真菌感染症を除き、唯一、健常人にも感染を起こす真菌症である。最もよく検出されるのは *Cryptococcus neoformans* であるが、近年、*C. gattii* が猛毒の真菌として世の中に取り上げられ注目を浴びている感染症である。*C. neoformans* は、環境菌として自然界に広く生息している酵母であり、ハトなど鳥類の糞や朽ち木などから分離され、ヒトへは経気道的に感染する。臨床的にクリプトコックス症の感染危険因子は細胞性免疫の低下であり、HIV 感染はその代表である。本邦では HIV 感染者が諸外国に比較して少ないこと、健診制度が発達していることなどから、non-HIV 患者で、健診で証明される肺クリプトコックス症も少なくない。従って、本邦の臨床データは諸外国と比較してユニークである。我々は non-HIV 患者のクリプトコックス症例を豊富に有しており、その臨床データを紹介したい。さらに、前述の *C. gattii* について、疫学研究が行われている。我々も、Multilocus Sequence Typing 法を用いて、当科に保存されている臨床分離 *C. neoformans* 株の分子疫学研究を行った。本邦同様に non-HIV 患者が多い韓国や中国、さらにはそれ以外の国との疫学データと比較を行っており、その結果についても示す。本シンポジウムでは、以上のような、本邦の、特に臨床的な面からのクリプトコックス症の特徴について概説する。

## S2-2 皮膚クリプトコックス症の臨床

菊池 信之、三浦 貴子、川上 佳夫、尾山 徳孝、山本 俊幸

福島県立医科大学附属病院 皮膚科

当科 2007 年以降に経験した皮膚クリプトコックス症の 3 例を供覧する。症例 1：47 歳男性。C 型肝炎、肝硬変の既往あり。右下腿に蜂窩織炎様の紅斑が出現し、その後両大腿、腹部に紅斑が拡大した。皮膚生検でクリプトコックスを認め、全身検索で肺炎および髄膜炎を認めた。症例 2：85 歳女性。紅皮症でプレドニゾロン 20mg/ 日内服中。四肢に多発性潰瘍が出現し、皮膚生検および培養検査でクリプトコックスを認め、全身検索で肺炎、脳膿瘍を認めた。症例 3：糖尿病、慢性腎不全の既往あり。肺炎の治療目的に内科に入院した。右下腿の潰瘍を認め、当科を受診し、皮膚生検および培養検査でクリプトコックスを認めた。3 例とも免疫抑制状態であった。2 例で遺伝子検索を行い、*Cryptococcus neoformans* var. *grubii* を認めた。

## S2-3 クリプトコックスにおけるリン酸代謝系

東江 昭夫<sup>1</sup>、西沢 正文<sup>2</sup>、清水 公德<sup>1</sup>、大楠 美佐子<sup>1</sup>、川本 進<sup>1</sup><sup>1</sup>千葉大学真菌医学研究センター 機能形態、<sup>2</sup>慶応大学 医学部

クリプトコックスの増殖の過程にヒトへの感染の必要性は無く、本菌の自然環境での増殖特性そのものが病原性を引き起こすと考えられる。このことは *in vitro* でのクリプトコックスの増殖機構の解明がクリプトコックス症の治療法の開発に有効であることを示唆している。リン酸はどの生物種にとっても必須な栄養素で、外界から摂取されなければならない。また、生物活性制御の観点からも重要な物質である。リン酸代謝の制御系 (PHO 系) はパン酵母をはじめ、アカパンカビ、アスペルギルスなどで研究されているが、クリプトコックスでは報告が無い。クリプトコックス細胞は感染細胞内外でどのようにしてリン酸を獲得するのか、感染菌と宿主との間でリン酸を介してどのような相互作用があるのか、さらに、リン酸代謝系は病原性発現に関係しているのか、今後解決しなければならない問題は多い。そのためには先ずクリプトコックスの PHO 系の基本的な構成を明らかにする必要がある。遺伝学および逆遺伝学の手法を用いて、我々はクリプトコックスでも他の真菌におけると同様に、PHO 系は CDK インヒビター、CDK、および、転写因子の 3 層からなることを明らかにした。現在、各階層の因子の機能解析を進めると同時に、各因子の病原性発現への関与についても検討を続けている。その結果と、クリプトコックスの PHO 系で中心的な役割を果たす CDK の特徴的な構造と機能について報告する。

## 基礎・臨床シンポジウム 2 クリプトコックスとクリプトコックス症

10月21日(金) 13:30～14:55 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：川本 進・河野 茂

## S2-4 C. neoformans 症の病態におけるパターン認識受容体の役割

石井 恵子、川上 和義

東北大学大学院医学系研究科保険学専攻感染分子病態解析学分野

免疫低下を基盤に発症する真菌症では、自然免疫における Toll-like receptors (TLRs) や C-type lectin receptors (CLRs) 等のパターン認識受容体が重要であることが明らかになってきた。実際、TLR4、TLR6、Dectin-1 やシグナル分子 CARD9 の遺伝子変異が真菌症の発症や重症化に深く関わることが示されている。*Cryptococcus neoformans* に対する感染防御免疫には、TLR2、TLR4 やそのアダプター分子である MyD88 の関与が報告されてきた。我々は、遺伝子欠損 (KO) マウスを用いることで TLR2、TLR4 についてその関与が低いことを確認する一方 (*FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2006)、*C. neoformans* DNA が TLR9 依存性に樹状細胞を活性化し、炎症性サイトカイン産生やコストイミュラトリー分子の発現を増加させることを明らかにした (*J. Immunol.* 2008)。この活性を担う DNA モチーフを探索し、既知の活性型モチーフとの相違点を認めた。また、*C. neoformans* を認識する CLRs に関しては、Dectin-1 及び Dectin-2 以外が関与することを示唆する結果を得ている。CLRs からのシグナルは Syk から CARD9 を介して伝達されるが、この経路による樹状細胞の活性化は Th17 細胞の分化に関与すると共に、クリプトコックス感染防御に重要な役割を担うことを示す結果が得られた。本シンポジウムでは、パターン認識受容体のクリプトコックス感染防御における役割を概説するとともに、その発症病態との関連についても議論したい。

S2-5 細菌接着に誘導される *Cryptococcus neoformans* のアポトーシス様細胞死

池田 玲子

明治薬科大学微生物学教室

*C. neoformans* と他菌種との相互作用を検討した結果、*Staphylococcus aureus* の *C. neoformans* への接着が、*C. neoformans* に死滅を誘導する現象を見出した。そこで、各々の表層に存在する接着分子の解析と *C. neoformans* の死滅機序について検討している。混合培養系での *C. neoformans* と *S. aureus* との接着に関わる各々の細胞表層分子を解析した結果、*C. neoformans* 側では莢膜多糖類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と考えられた。一方、*S. aureus* では解糖系酵素トリオースリン酸イソメラーゼ (TPI) が接着分子として同定された。混合培養系の *C. neoformans* には、塊状のアクチン構造、活性酸素種 (ROS) の蓄積および DNA 断片化が観察されたため、アポトーシス様細胞死が誘導されたと考えられた。細胞骨格に関わる Rho 結合キナーゼ (ROCK) の関与を推定し、ROCK 阻害薬 Y-27632 の効果を検討した。また、ミトコンドリア外膜の電位依存性イオンチャネル (VDAC) の発現上昇も示唆されたことから、その阻害作用を有する ruthenium red (RuR) の影響も検討した。その結果、Y-27632 により *C. neoformans* の死滅は有意に抑制され、RuR 添加でも死滅率は減少した。したがって、*S. aureus* の接着により Rho/ROCK 経路を介して、アクチンの形態と機能変化が引き起こされ、VDAC からの cytochrome c 放出促進とそれに続くアポトーシス様の死滅経路が示唆された。

**基礎・臨床シンポジウム 3 アスペルギルスとアスペルギル症**

10月21日(金) 15:00～16:25 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：宮崎義継・安藤常浩

**S3-1 *Aspergillus fumigatus* および関連種の分類と薬剤感受性**

矢口 貴志

千葉大学真菌医学研究センター

*Aspergillus fumigatus* および関連種において、複数の遺伝子の塩基配列を決定し系統解析を実施した。その結果、どの遺伝子ともほぼ同様の系統樹を示し、I. *A. fumigatus*、II. *A. lentulus*、*A. fumisynnematus*、III. *A. fumigatiaffinis*、*A. novofumigatus*、IV. *A. udagawae*、*A. viridinutans*、V. 他の菌種がそれぞれ属する5つの菌群に分類され、形態的には分生子の形、表面構造に違いが見られ、最高生育温度にも差がある。当センター保存の臨床分離株の多くはIに含まれたが、中には、II、IVに属する菌株があった。各種抗真菌薬に対する感受性は、*A. fumigatus*（真正株）では保存年度別、分離源別の明らかな傾向は認められずほぼ一定であった。一方、*A. lentulus*、*A. udagawae*、*A. viridinutans* は、アゾール薬特にVRCZに対して高いMICを示し、AMPHに対しても低感受性である傾向を示した。近年、*A. fumigatus* においてアゾール薬を中心に薬剤耐性株が増加しているという報告があり、臨床上前問題視されている。本検討から真正株ではアゾール耐性株の明らかな増加傾向は認められないことから勘案すると、*A. fumigatus* と同定された臨床株の中に関連種が含まれており、それらが高いMICを示すものと考えられる。よって、正確な菌種の同定の重要性が改めて認識されたとともに、関連種を含めた本菌のMICの動向に今後も注意する必要がある。

**S3-2 アスペルギルス属の病原性制御にむけたアプローチ**

梅山 隆、山越 智、宮崎 義継

国立感染症研究所生物活性物質部

深在性真菌症の中でも侵襲性アスペルギルス症や慢性肺アスペルギルス症は抗真菌薬を用いてもなお致死率が高く、アスペルギルス症の診断や制御法の開発は臨床上の大きな課題の一つとなっている。しかし、アスペルギルス属の生体内での動態に関する詳細は未だ不明な部分が多い。

通常、分生子は肺胞マクロファージにより排除され、菌糸は好中球によって制御されるが、白血病における抗癌化学療法に伴う好中球減少時などの状態では、環境中から吸入された分生子は肺胞に到達すると菌糸が容易に血管内に侵入し肺病変を来すとともに、全身臓器へ播種していく。この様なアスペルギルス症の感染から発症までの詳細な機序を解明するために世界中で様々なアプローチが取られ、感染機序を分子レベルで解明することにより新たな発病制御法が期待されている。*Aspergillus fumigatus* のゲノム情報が2005年に明らかになり、遺伝子破壊や発現抑制によって遺伝子の機能を解析する手法も開発され、遺伝子工学的アプローチが飛躍的に発展した。

当研究部では、様々な分泌蛋白・シグナル伝達や細胞周期に関わる遺伝子を中心に分子生物学的解析を行い、アスペルギルス症の有効な診断法・治療法の開発を目指している。本シンポジウムでは、我々の研究内容とともに最近話題となっているトピックを紹介したい。

**基礎・臨床シンポジウム 3 アスペルギルスとアスペルギル症**

10月21日(金) 15:00～16:25 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：宮崎義継・安藤常浩

**S3-3 慢性肺アスペルギルス症の臨床の実際**

鈴木 純子

国立病院機構東京病院 呼吸器疾患センター

かつて慢性肺アスペルギルス症は肺結核治療後の遺残空洞に続発する疾患と位置づけられ、呼吸器科医、とりわけ結核診療に携わる医師が治療に難渋しながら対応してきた。しかし、近年では結核症以外の COPD、間質性肺炎など様々な呼吸器疾患ばかりか、肺病変を合併する他臓器疾患にも本症がしばしば併発することが指摘されるようになり、その理解は呼吸器科医のみならず、広く臨床医家にとって重要なものとなってきている。この10年間、治療に関しては MCFG、VRCZ、L-AMB などの新規抗真菌薬が実地診療に導入され、治療の幅は広がったものの、その有効率はいずれも 60% 前後とされ、本症が今日なお難治性疾患であることに変わりはない。さらなる治療成績向上のため、早期診断、早期治療が重要であることは自明であり、早期診断のための検査方法や新規薬剤の開発などが期待される場所である。本シンポジウムでは結核隆盛の時代から長きにわたって本疾患の診療に関わってきた当院の経験に基づく知見を紹介しつつ、今後の課題について考えてみたい。

**S3-4 肺アスペルギルス症の診断法**

吉田 耕一郎

昭和大学医学部臨床感染症学

骨髄移植後の患者など免疫不全宿主において侵襲性肺アスペルギルス症は生命予後を左右する重要な合併症である。治療成功のためには、可能な限り早期に診断し適切な抗真菌薬を開始する必要がある。HRCT で確認できる CT halo サインなどの画像所見と、ガラクトマンナン (GM) 抗原や (1→3)-β-D-グルカンなどの血清診断、および真菌学的検査を駆使して診断を得る努力が肝要であるが、種々の診断法を組み合わせても早期に過不足のない診断が可能な症例は少ないのが現状である。一方、慢性型の肺アスペルギルス症は肺に既存の器質的病変を有する宿主に発症し、緩徐に進行することが多い。本症は特徴的な画像所見を呈するため、抗アスペルギルス沈降抗体を組み合わせることで臨床診断は比較的容易である。ただし肺アスペルギローマと、所謂、慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) の臨床的区別は困難な場合も少なくない。そのため両者の鑑別に GM 抗原を用いる試みもなされており、アスペルギローマでは抗原価が低値に抑えられ、CNPA では高値を呈する症例が認められている。しかし抗原価の上昇していない例もあり、両者を明確に鑑別するツールとしては能力に限界もあるようである。本シンポジウムでは肺アスペルギルス症の診断法の現状の再点検と今後の展望について意見を述べてみたい。

## 基礎・臨床シンポジウム 4 真菌と感染防御

10月21日(金) 15:00～16:25 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：大野尚仁・川上和義

## S4-1 真菌感染防御における好中球由来の活性酸素の役割

荒谷 康昭<sup>1</sup>、三浦 典子<sup>2</sup>、大野 尚仁<sup>2</sup>、鈴木 和男<sup>3</sup><sup>1</sup>横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科、<sup>2</sup>東京薬大 免疫、<sup>3</sup>千葉大 免疫発生

感染によって活性化された好中球は、食細胞 NADPH オキシダーゼの触媒によりスーパーオキシドを、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) の触媒により次亜塩素酸を生成する。これらの活性酸素の感染防御における役割を知るために、MPO と NADPH オキシダーゼの各ノックアウトマウス (MPO-KO マウス、CGD マウス) に、*Candida albicans*、*Aspergillus fumigatus*、*Cryptococcus neoformans* などを経鼻投与し、易感染性を解析した。その結果、MPO-KO マウスは野生型マウスよりも生存率や殺菌能が著しく低下し、重篤な肺炎を発症した。また、MPO-KO マウスと CGD マウスの *C. albicans* 易感染性を比較したところ、高量感染時には MPO-KO マウスは CGD マウスと同等の易感染性を示し、低量感染時の MPO-KO マウスは野生型マウスと同程度であった。すなわち、多量の菌が感染した際の感染防御には、MPO も NADPH オキシダーゼも等しく重要であることが示された。以上より、真菌感染防御における好中球由来の活性酸素の個体レベルでの重要性が明らかとなった。さらに、*C. albicans* の死菌やザイモザンを MPO-KO マウスや CGD マウスに経鼻投与しても、生菌投与時と同様の重篤な肺炎を発症するという興味深い知見も得られたので、併せて紹介する。

## S4-2 自然免疫の活性化による播種性カンジダ症マウスモデルの解析

金城 雄樹<sup>1</sup>、樽本 憲人<sup>1</sup>、大川原 明子<sup>1</sup>、上野 圭吾<sup>1</sup>、篠崎 稔<sup>2</sup>、渋谷 和俊<sup>3</sup>、宮崎 義継<sup>1</sup><sup>1</sup>国立感染症研究所生物活性物質部、<sup>2</sup>東邦大学医療センター大森病院病理部、<sup>3</sup>東邦大学医学部病院病理学講座

消化管の常在菌であるカンジダ属菌は菌血症をおこし、炎症反応を惹起する原因となりうる。カンジダ症が増悪し、播種性カンジダ症に陥るには、何らかの要因の関与が想定される。今回我々は、自然免疫に関与するリンパ球の Natural killer T 細胞を活性化する糖脂質を用いて、播種性カンジダ症マウスモデルを作成し、炎症反応の解析を行った。*Candida albicans* を感染させたマウスに、糖脂質を投与し、生存期間及び腎臓内菌数を調べたところ、対照群と比較して、生存期間の著明な短縮及び腎臓内菌数の著明な増加を認めた。また、糖脂質投与マウスでは腎臓内及び血中の炎症性サイトカインの著明な上昇を認めた。本発表では、このマウスモデルにおける病態の解析結果を紹介し、カンジダ感染の増悪機序について考察したい。

## 基礎・臨床シンポジウム 4 真菌と感染防御

10月21日(金) 15:00～16:25 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：大野尚仁・川上和義

S4-3 *Aspergillus fumigatus* にとっての宿主因子との正の相互作用、負の相互作用豊留 孝仁<sup>1</sup>、渡辺 哲<sup>2</sup>、亀井 克彦<sup>1,2</sup><sup>1</sup>千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野、<sup>2</sup>千葉大病院 感染症管理治療

アスペルギルス症の主要な原因真菌である *Aspergillus fumigatus* と宿主との相互作用についてこれまでに多くの報告がなされている。ヒトを含む宿主は病原体への対抗手段として多くの受容体を備えている。特に近年、パターン認識受容体 (PRRs) と呼ばれる自然免疫機構にかかわる受容体が多く報告されている。*A. fumigatus* においても *dectin-1* などの受容体によって認識を受けることがわかってきた。*Dectin-1* で認識されることにより、宿主の炎症応答が誘導されることから *A. fumigatus* にとっては「負」の相互作用と言えるかもしれない。興味深いことに我々の研究からこのような認識を受けるステージが *A. fumigatus* の生育において非常に限られたものであり、真菌-宿主の相互作用が非常に複雑であることが明らかとなってきている。一方、*A. fumigatus* にとって「正」の相互作用ともいえるような現象も明らかとなってきている。特に我々はヒト血清が *A. fumigatus* の生育を大いに促進し、バイオフィーム形成を強く誘導することを明らかとしてきている。これら正・負の相互作用について我々の研究を含めて最近の知見に触れ、また、臨床でどのように活かせるか? についても我々なりの提案をしてみたいと考えている。

## S4-4 皮膚真菌症と免疫反応

古賀 哲也

国立病院機構福岡東医療センター皮膚科

皮膚には真菌の侵入に対して、非免疫学的防御機構と免疫学的防御機構があり、後者はさらに自然免疫と獲得免疫に分けられる。白癬などの皮膚表在性真菌症においては、非免疫学的防御機構として、汗や皮脂成分中の抗菌物質、角層バリアー機能、常在細菌叢による増殖抑制作用が真菌排除に有用であり、さらに免疫学的防御機構として、補体、好中球、マクロファージ、表皮角化細胞 (皮膚特有の細胞で、TLRなどを介して真菌を認識、抗菌ペプチド、ケモカイン、サイトカインを産生) などによる自然免疫反応と、遅延型過敏反応 (一種の接触性皮膚炎、皮膚の *turn over* が亢進、真菌を角層より排除) などによる獲得免疫反応が重要な役割を担う。真菌の種類、感染部位により多少の違いはあるものの、真菌に対するこれらの免疫反応が臨床像形成にも関与し、また免疫反応を巧妙に回避できる原因菌種による感染症は慢性化しやすい。スポロトリコーシスなどの皮膚深在性真菌症においては、好中球、マクロファージ、樹状細胞などによる自然免疫反応と、遅延型過敏反応 (肉芽腫性反応、IFN- $\gamma$  活性化マクロファージは、皮膚での菌排除や全身への拡散防止に働く) などによる獲得免疫反応が重要な役割を担う。また内臓分離菌は皮膚分離菌に比べて IFN- $\gamma$  産生誘導能が低く、内臓侵襲要因の一つと考えられる。皮膚真菌症と免疫反応について、今日までのレビューと今後の展望を含めて概説する。

## 基礎・臨床シンポジウム 5 白癬菌と白癬

10月22日(土) 8:30～9:55 A会場 プラザ5F「オリオン1」

座長：渡辺晋一・福田知雄

## S5-1 動物病院で診られる動物の皮膚糸状菌症

大隅 尊史

ピジョン動物愛護病院

小動物の皮膚糸状菌症は、世界的に認められる疾患で、犬、猫、げっ歯類、兎類、さらに鳥類や爬虫類まで幅広く感染し、それらが飼い主に感染するため人獣共通感染症として問題となっている。そのため、皮膚糸状菌症は、現在でも動物病院で最も遭遇する真菌症である。原因菌としては、*Microsporum canis* がその大半を占めるが、近年では都市圏を中心に完全室内飼育の猫が多くなり、その罹患率は減少傾向にあると思われる。しかしながら、地域によってはまだまだ遭遇する機会が多い疾患であり、特にブリーダーや保護ボランティアなどの多頭飼育環境での集団感染が、蔓延する温床となっている。本疾患への対策として、早期診断と治療および隔離が重要であるが、すべてを徹底してできているわけではないのが現状である。近年は兎、げっ歯類、ハリネズミなどいわゆるエキゾチックアニマルの増加により、*Trichophyton mentagrophytes* による感染も増えている。この場合は、都市圏の室内飼育で発生するため、注意していないと誤診する恐れがある。本シンポジウムでは、このような動物病院の現状を紹介し、ヒトへの感染源としての問題を考え、動物の皮膚糸状菌症の背景や治療、予防の問題点について考察したい。

## S5-2 MAT 遺伝子解析から考える皮膚糸状菌の分類について

加納 壘

日大獣医臨床病理

皮膚糸状菌は、他の真菌と同様に国際植物命名規約に従い、完全時代が発見された種は、子囊菌類の *Arthroderm* 属に分類されている。しかし、完全時代が発見されていないため、半数の種は未だ不完全菌類に便宜的に分類されている。特に、皮膚科学において重要な *Trichophyton interdigitale*、*T. tosulans*、*T. rubrum* などの人好性菌は、臨床分離株のほとんどが一方の交配型に偏っているか、交配能力を欠損していると考えられている。一方、完全世代が発見されている土壌好性菌や獣好性菌の存在から、人好性菌へ進化する過程で交配に関与する遺伝子である MAT 遺伝子に何らかの変異が起り、そのことが病原性に関係しているものと推察される。そこで、獣好性菌と人好性菌の両方が含まれる *Trichophyton mentagrophytes complex* の交配遺伝子を特定し、さらに国内で分離された *T. interdigitale* の各種菌株についてその系統関係を検討した。その結果、獣好性 *T. interdigitale* においては交配遺伝子の変異が存在するが、人好性 *T. interdigitale* においては分離された地域が異なっても遺伝子変異が認められないことが確認された。このことから土壌好性菌や獣好性菌は多系統であって、過去にその 1 系統の菌が人に寄生し、蔓延したものと推測された。

## 基礎・臨床シンポジウム 5 白癬菌と白癬

10月22日(土) 8:30～9:55 A会場 プラザ5F「オリオン1」

座長：渡辺晋一・福田知雄

S5-3 *Trichophyton tonsurans* 感染症の現状と対策

小川 祐美

順天堂大学医学部皮膚科

*Trichophyton tonsurans* 感染症が、日本で流行し始めて10年が経過する。現在、本菌は、日本における白癬の原因菌として頭部白癬は1位、体部白癬は、*T. rubrum* に次いで2位であり、重要な菌種である。症状については、体部白癬は軽微であることが多いが、軟毛内に菌が寄生し難治な症例も見られる。頭部白癬は black dot のみが大部分を占め診断が難しい。毎年行ってきた柔道連盟加入の選手の集団検診でも、本症の80%は無症候性キャリアーで、その割合は年々増加している。一方、無症状であるがゆえに、患者に治療を勧めるのも難しくなっている。我々は、本症の診断・治療の指針を発刊し、感染対策に努めてきたが、患者数はまだまだ多く、全国の診療所まで普及しているとは言いがたい。また、格闘技選手ばかりでなく、一般市民に拡大している可能性も否定できない。このまま放置すると、さらに大きな問題に発展することが予想される。この講演では、本症のブラシ検査・治療・予防の指針を再度確認するとともに、最近の見聞も紹介する。

## S5-4 爪真菌症の新しい臨床分類

佐藤 友隆

国立病院機構東京医療センター 皮膚科、慶應義塾大学 皮膚科

爪真菌症 (onychomycosis) の臨床分類は1972年に Zaias が提案し、その後改変された4つの臨床型、すなわち、distal and lateral subungual onychomycosis: DLSO, proximal subungual onychomycosis: PSO, totally dystrophic onychomycosis: TDO および、superficial white onychomycosis: SWO が教科書的である。2010年に爪甲への感染経路や新しい原因菌の同定、病的感染爪の新しいバリエーションなどを考慮して Hay RJ と Baran R によって新分類が提唱された (J Am Acad Dermatol 10. 1016)。具体的には爪真菌症を distal and lateral subungual, superficial, endonyx, proximal, mixed, totally dystrophic, and secondary onychomycosis に分類し、さらに色調と爪床の変形のパターンで細かく分類するというものである。今回、本邦でもこの分類に当てはめていくことが妥当かどうか自験例を含めた臨床写真を提示して検討する。

## 基礎・臨床シンポジウム 6 カンジダとカンジダ症

10月22日(土) 10:30～11:55 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：渋谷和俊・坪井良治

## S6-1 真菌の ABC 輸送体と薬剤排出ポンプ阻害剤の相互作用

新見 昌一

ニュージーランド オタゴ大 口腔科学

真菌の細胞膜に局在する ABC ならびに MFS 輸送体はアゾール剤を基質とする薬剤排出ポンプであるため、ポンプを高発現した真菌はアゾール耐性となる。我々は真菌の耐性獲得を防ぐための手段を探る目的で、排出ポンプ発現酵母耐性株を用い排出ポンプとポンプ阻害剤 (FK506、enniatin B、milbemycins、beauvericin) との相互作用を調べた。これらの阻害剤をアゾール剤と併用すると耐性株によってはアゾール剤に感受性化し生育が障害されるものとそうでないものがあり、阻害剤の耐性株 (ポンプ) に対する作用スペクトルに相違がみられた。そこで、*C. albicans* Cdr1p とポンプ阻害剤の関係についてさらに検討した。Cdr1p 発現耐性株は上記の阻害剤をアゾール剤と併用すると感受性化するが、稀に非感受性変異株も出現した。これらの変異株では Cdr1p の膜貫通部分や膜外のループ部分に単一アミノ酸置換が見られ、変異部位には阻害剤特異的なものと複数の阻害剤に共通のものがあつた。非感受性変異株はいずれも薬剤排出機能を維持しており、阻害剤の作用のみを回避する変異であると推定された。従って、Cdr1p ポンプには個々の阻害剤に特有な認識部位と、複数の阻害剤に共通する部位があると考えられる。これらの知見はポンプ阻害剤の探索、更にはポンプ蛋白の構造を解明する上で重要な情報となる。

## S6-2 C 型レクチンによる真菌感染防御機構

西城 忍

千葉大 感染免疫、JST さきがけ

C 型レクチンは膜タンパク質で、細胞外の carbohydrate-recognition domain (CDR) と呼ばれる領域で糖鎖を認識する。C 型レクチンファミリーのうち、Dectin-1 (*Clec7a*) および Dectin-2 (*Clec4n*) の欠損マウスを作製し、真菌感染防御における役割を解析した。その結果、Dectin-1 KO マウスの DC は  $\beta$  グルカン刺激によるサイトカイン産生や、活性酸素種 (ROS) の産生が見られないこと、Dectin-2 KO マウスの DC では、*Candida albicans* (*C. albicans*) 細胞壁由来の  $\alpha$  マンナン刺激によるサイトカイン産生がほぼ完全に消失していることなどから、Dectin-1 は  $\beta$  グルカン、Dectin-2 は  $\alpha$  マンナンの機能的レセプターであることが明らかとなった。In vivo では、Dectin-1 KO マウスは *Pneumocystis carinii* の感染に対して易感染性になっていること、Dectin-2 KO マウスは *C. albicans* に対し易感染性になり、WT マウスと比較し感染後の生存率が有意に低下していることがわかった。興味深いことに、Dectin-2 による *C. albicans* 認識は、Th17 細胞の分化を優先的に促進すること、さらに *C. albicans* の感染防御には IL-17A が重要な役割を果たしていることがわかった。以上の結果から、Dectin-1 と Dectin-2 はともにサイトカイン産生や ROS 産生を介し真菌感染防御に重要な役割を担っていることが示された。

**基礎・臨床シンポジウム 6 カンジダとカンジダ症**

10月22日(土) 10:30～11:55 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：渋谷和俊・坪井良治

**S6-3 カンジダ血症に関する最近の臨床研究の進歩～自験例を中心に～**

山岸 由佳、三鴨 廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学

カンジダ血症は、一旦発症すると死亡率は30～40%と高く、初期治療が遅れるにつれて予後が悪くなるため、早期診断と早期の治療開始が重要である。過去にもカンジダ血症のリスク因子の検討は多いが、当院でのカンジダ血症のリスク因子を解析したところ、80%以上が低アルブミン血症を伴っていた。このように、低栄養状態はカンジダ血症のリスク因子の一つであったことから、我々は、栄養管理はカンジダ血症を予防する手段の一つであると考えている。カンジダ血症の補助診断として $\beta$ -D-グルカン値は重要であるが、当院での後方視的検討によれば、深在性真菌症の発症リスク因子を有する症例では、 $\beta$ -D-グルカン値がカットオフ値以下であっても段階的に上昇傾向にある場合は、侵襲性カンジダ症の発症リスクが大きいことが判明している。一般に、カンジダ属のブレイクポイントに関しては、CLSI M27-A3が参考にされているが、当院での臨床研究の結果を参考に、ITCZのブレイクポイントは、CLSI基準の「S:  $\leq 0.125$ , I: 0.25-0.5, R:  $\geq 1$ 」から当院独自の「S:  $\leq 1.0$ , I: 2.0, R:  $\geq 4.0$ 」の基準に変更して、抗真菌薬の適正使用が図れるよう努力している。また、カンジダ血症の治療においては、step-down therapyや静注薬から経口薬へのswitch therapyの概念の導入も積極的に行っている。

**S6-4 慢性皮膚粘膜カンジダ症の現状**

加藤 卓朗

済生会川口 皮膚科

皮膚（粘膜も含む）カンジダ症は白癬の次に多い皮膚真菌症で、その診断、治療方法はほぼ確立され、他の難治性の皮膚疾患に比べると、日常診療では対応しやすい疾患といえる。実際、直接顕微鏡検査により即座に診断可能で、鑑別を必要とするもっとも多い湿疹とは治療法が全く異なり、適切な治療により速やかに軽快することも多いので、皮膚科医の評価を高めてくれる疾患ともいえる。しかし、爪カンジダ症、口腔カンジダ症など難治性の病型もあり、頻度は少ないが慢性皮膚粘膜カンジダ症はその代表といえる。本症は皮膚、爪甲、粘膜に慢性で再発性のカンジダ感染を繰り返すが、内臓病変は少ない特殊な病型である。特徴的な臨床所見は、中心治癒傾向のある体部白癬様の紅斑、爪の混濁、肥厚と爪囲の発赤、腫脹、口腔粘膜の厚い白苔を付着した発赤などである。また臨床症状、遺伝形式、発症年齢、合併症などにより複数の病型に分類されている。本シンポジウムでは自験例を供覧しながら、治療の問題点などを含め、本症の現状について報告したい。

## 基礎・臨床シンポジウム7 病原真菌と抗真菌剤

10月22日(土) 13:30～14:55 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：新見昌一・二木芳人

S7-1 病原性酵母 *Candida* に対する抗真菌剤標的候補探索：分子生物学的アプローチ

宮川 洋三

山梨大院 生命工学

近年、病原性酵母 *Candida* に関するゲノム情報は、カンジダ症の主要な原因菌である *C. albicans* およびゲノムが一倍体で遺伝子の解析が比較的容易とされる *C. glabrata* の全ゲノム塩基配列が決定されて以来、急速に蓄積しつつある。われわれはこれらの知見を背景に、臨床から求められている新規抗真菌剤の開発を目指した基礎的研究を試みている。従来から遺伝子の解析手段としてよく用いられてきた手法の一つとして Reverse Genetics があるが、通常、出芽酵母についての膨大な遺伝情報が重要な役割を果たしてきた。また、大腸菌や枯草菌といった原核生物や出芽酵母に代表される真核生物に関する研究でとくにすぐれた Tool とされてきたものに、温度感受性変異株 Temperature-Sensitive (TS) Mutant がある。TS 変異株は一般に、低温では正常に生育するが、高温（発育制限温度）ではコロニー形成能を失い生育不能となる。通常、必須遺伝子の ORF（タンパク質の読み枠）領域内に点突然変異が生じ、それにより当該遺伝子産物が高温条件で本来の機能（活性）を維持できなくなった結果、高温で生育不能となったものと考えられている。これらの手法において分離・同定された遺伝子群およびその遺伝子産物群は、抗真菌剤開発における有力な分子標的となる可能性が期待される。ここでは、わたしどもがこれまで手がけてきたこれらの手法の一端を紹介したい。

S7-2 *Candida glabrata* における体系的遺伝子組換え体ライブラリーを用いた抗真菌薬の標的探索

知花 博治

千葉大学真菌医学研究センター カンジダフェノームプロジェクト

*Candida glabrata* は、アゾール系抗真菌薬に対して低感受性であるために、日和見感染菌として問題になっている。その一方で本菌は遺伝子数が 5,300 と少なく、一倍体であることから病原真菌の中では遺伝子操作が最も容易である。そこで我々は、本菌の研究を通して病原真菌の遺伝子機能データベースの構築を目指しており、体系的な一遺伝子組換え体ライブラリーの構築を進めている。本ライブラリーを用いた研究では、病原因子の網羅的探索等の様々な計画があり、今回はその中から抗真菌薬の標的探索について紹介する。抗真菌薬の分子標的は菌体のタンパク質であることが多いが、真菌にはアミノ酸配列レベルでヒトとの類似性が高いタンパク質が多い。その結果、抗真菌活性を持つ化合物の多くがヒトに対しても作用（副作用）してしまうために、新たな抗真菌薬の開発が困難な状況にある。そこでまず我々は、病原真菌とヒトゲノムデータベースを利用し、病原真菌に高く保存されヒトには類似性の低いタンパク質の選抜を行った。次にこれらタンパク質をコードする遺伝子について *C. glabrata* の組換え体を構築し、これらの組換え体を用いることによって、各遺伝子の菌体における重要性を解析し薬剤標的としての可能性を検討した。今後これらの遺伝子について、他の病原真菌における重要性を調べ、抗真菌薬の新しい標的として提示したい。

## 基礎・臨床シンポジウム7 病原真菌と抗真菌剤

10月22日(土) 13:30～14:55 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：新見昌一・二木芳人

## S7-3 真菌のステロール恒常性の薬剤耐性への関与

中山 浩伸

鈴鹿医療大 医薬品開発学研究室

病原真菌 *Candida glabrata* は、宿主体内において細胞外ステロールを取り込み、生育に利用すると考えられている。そのため、エルゴステロール合成に関わる因子について、本真菌の変異株を作成すると、これらの株のほとんどが、血清依存的な生育を示す。これは、ステロール合成阻害薬であるアゾール系薬剤の投与患者で治療成績の芳しくない症例からしばしば *C. glabrata* が分離されることと符合する。そこで、*C. glabrata* でみられるステロール取り込みの制御機構を明らかにすることが、新たなアゾール耐性機構の提唱につながると考えた。これまでの研究から、このステロールの取り込みは、ABC (ATP-binding cassette) トランスポーターに属する *CgAUS1* を介し、血清刺激によって誘導されることが明らかになった。しかしながら、このトランスポーターを恒常的に発現させた条件でも *in vitro* ではステロールの取り込みは観察されないため、宿主体内における何らかのストレスが *CgAUS1* のトランスポーター活性を活性化すると考えられた。現在、宿主体内におけるステロール取り込み活性化機構を明らかにするために、*in vitro* でステロール取り込みを活性化する因子や生育条件の同定を試みている。本発表では、これまでに同定した *CgAUS1* の補助因子や血清添加以外の発現誘導条件を紹介し、ステロールの取り込みとアゾール耐性との関連や宿主体内でのステロール取り込みの役割について議論したい。

## S7-4 臨床における抗真菌薬の課題

前崎 繁文

埼玉医科大学感染症科・感染制御科

抗真菌薬はかつての amphotericinB など副作用が強く、臨床的に投与することが難しかったが、fluconazole の登場とともに、有効性および安全性に優れ、臨床で広く用いられるようになった。さらに micafungin や AmBisome などの新しい薬剤が使用可能となり、治療は飛躍に進歩した。現在臨床医は有効な武器を多くて手にしている。しかし、どの薬剤が、どの病態の治療に最も有効であるか否かの結論が導かれていない。有効性および安全性の比較には、Randomized Controlled Trial (RCT) が最もエビデンスに優れた手法である。しかし、深在性真菌症は患者数が限られているため、統計学的は解析に耐えうる患者数を対象とした RCT が困難である。さらに、その RCT の結果をもとに治療における羅針盤として、各国から「ガイドライン」が提唱されている。但し、ガイドラインは限られた RCT から導かれており、多くは専門家の意見に基づくエビデンスレベルの低いものを根拠としている。その中で、慢性肺アスペルギルス症の治療における RCT がわが国から発信されたことは大きな意義を持つ。また、細菌感染症では、近年薬剤耐性菌が問題となっている。その背景には、新規の抗菌薬開発の著しく停滞が原因の一つである。未だに薬剤耐性真菌は顕著ではないが、耐性機序を明らかにし、有効な薬剤の開発を模索する努力が必要となる。

## 基礎・臨床シンポジウム 8 マラセチアとその関連疾患

10月22日(土) 15:00～16:55 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：西川朱實・清 佳浩

## S8-1 マラセチアの菌叢解析に関する up to date

杉田 隆

明治薬大 微生物

われわれが、初めて非培養法を用いて皮膚マラセチア叢を明らかにしてから10年が過ぎた。この間、次世代高速DNAシーケンサーが開発され、さらに米国でHuman Microbiome Projectが開始されたことにより皮膚の菌叢解析は急速に進歩してきた。マラセチアはアトピー性皮膚炎の増悪因子の一つとして知られているが、真菌叢をrRNA遺伝子クローンライブラリーを用いて主成分分析(PCA)を行うと、重症度ごとに異なるクラスターを形成する。一方、細菌叢を次世代シーケンサーを用いて解析すると真菌叢に比べて著しい個人間の多様性が観察される。少なくともアトピー性皮膚炎においては、真菌叢の方が細菌叢よりも病態を反映していると考えられる。これは真菌叢の大部分(>80%)がマラセチアで構成されていることに起因する。マラセチア属は14菌種が存在するが、疾患にかかわらず病変部の主要構成菌種は、*M. globosa*、*M. restricta*あるいは*M. sympodialis*である。通常、鼻腔、外耳や足底部はあまりマラセチアの菌叢の解析対象とはならないが、ここでは特異な菌叢が形成され、かつ多数の新規なphylotypeが検出される。本シンポジウムでは、菌叢解析技術の進歩と解析の意義について述べる予定である。

## S8-2 犬のマラセチアとその関与が予想される皮膚疾患

永田 雅彦

ASC 皮膚科

マラセチアは様々な動物の皮膚に分布し、犬では*Malassezia pachydermatis*の分離率が圧倒的に高い。マラセチアの関与が予想される犬の皮膚疾患として、脂漏部位に痒みを伴う紅斑を認めるいわゆる脂漏性皮膚炎(マラセチア皮膚炎とも呼称されている)があげられる。本症はケトコナゾールの投与により皮表のマラセチアが消退し、これに併せて皮疹が改善することを特徴としている。またクロルヘキシジン・ミコナゾール配合シャンプーによる洗浄もきわめて有用であることが明らかにされた。本症では脱脂作用を有したシャンプー洗浄に一定の治療効果を認めるがその改善率は低く、さらに皮表から皮脂やマラセチアが排除された後も皮膚炎が持続することもある。このような事例はマラセチア抽出液を用いた皮内反応が陽性反応を示すことが多い。また犬では脂漏性皮膚炎と明らかに異なる皮膚疾患として、脂漏部位に限定しない皮膚炎の発症、さらに毛包に局限した炎症を認めることもある。以上より、マラセチアの関与が予想される犬の皮膚疾患はヒトにみられる疾患と共通点があり、今度その相違点を明らかにし、マラセチアおよびその関連疾患が有する普遍的病態の相互理解を深めることが可能と推察された。

## 基礎・臨床シンポジウム 8 マラセチアとその関連疾患

10月22日(土) 15:00～16:55 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：西川朱實・清 佳浩

## S8-3 マラセチアとそのヒト関連皮膚疾患

齋藤 磨美

東京医科大学皮膚科学講座

マラセチアは増殖に脂質を必要とする二形成（菌糸形-酵母形）常在真菌である。顔面、頭部、前胸部などの脂漏部位に多く分布し、脂漏部位に生じる皮膚疾患の発症・増悪と関連が深い。マラセチアが関与するヒト皮膚疾患としては、癬風、マラセチア毛包炎、脂漏性皮膚炎、アトピー性皮膚炎などが挙げられる。癬風では直接鏡検でマラセチアの菌糸形が観察され、健常皮膚および他疾患ではマラセチアの酵母形が観察される。脂漏性皮膚炎ではマラセチア菌の増殖が皮膚炎の発症・増悪因子となっている。成人の頭頸部アトピー性皮膚炎では、菌叢は健常人と同じであるがマラセチア特異 IgE 抗体が高値で、マラセチアが増悪因子の一つとして注目されている。マラセチアは現在では 14 菌種に分類され、ヒトに定着するのは 9 菌種である。日本人においては、*M. globosa* と *M. restricta* が主要菌種で、癬風では *M. globosa*、脂漏性皮膚炎では *M. restricta*、マラセチア毛包炎、アトピー性皮膚炎では *M. globosa* と *M. restricta* が主たる菌種である。本シンポジウムでは日本人健常皮膚に分布するマラセチア菌叢について述べるとともに、マラセチア関連皮膚疾患の臨床的特徴と治療、検出されるマラセチア菌種について、我々の現在までの見解を中心に報告する。

## S8-4 脂漏性皮膚炎の臨床

清 佳浩

帝京大 溝口病院

脂漏性皮膚炎は脂漏性の鱗屑を有する紅斑局面が皮脂腺の豊富な頭部、顔面、前胸部、上背部に左右対称性に認められるという臨床症状を一番の特徴とする。乳児脂漏性皮膚炎：生後 2-3 週に発症する症例が多い。頭部と顔面特に額と眉毛周囲に乳痂と呼ばれる柔らかく湿った鱗屑が付着する紅斑局面として認められる。本症の原因は母親由来の Androgen による皮脂分泌の亢進に起因する。成人脂漏性皮膚炎：本症は多くが 40 歳代になって発症する。脂漏部位である頭部・顔面・前胸部・上背部さらには間擦部に左右対称性に生じるという臨床上的特徴がある。脂漏性皮膚炎患者では皮脂の成分のうちスクアランと遊離脂肪酸が多いことが判明した。癬風菌は、皮膚の常在真菌であり、部位によりその数や種類は異なっている。*M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. dermatis*, *M. yamatoensis*, *M. japonica*, *M. nana*, *M. caprae*, *M. equina*, *M. cuniculi* と 14 菌種が認められている。14 種の菌種から構成されるマラセチア属真菌のうち、癬風は *M. globosa* が主たる起因菌である。*M. restricta* は脂漏性皮膚炎の主な悪化因子であろう。脂漏性皮膚炎は癬風菌による感染症ではないが本症の 70-80% は癬風菌が直接、間接に悪化因子となっている。

## 基礎・臨床セミナー 1 環境真菌と健康障害

10月22日(土) 8:30～9:30 B会場 プラザ5F「オリオン2」

座長：杉浦義紹・村山琮明

## BS1-1 人と動物周辺にみる環境真菌

高鳥 浩介

NPO 法人カビ相談センター

## 1. 人と動物周辺—対象動物

人と動物環境をみた場合限りなくその動物環境は広く、ペット、エキゾチックアニマル、実験動物、野生動物、産業動物、野獣など含まれるが、本セミナーではペット、産業動物を中心にまとめる。

## 2. 人と動物にかかわる環境真菌

生活環境の場として室内、室外がある。前者では人とのかかわりが強く乾燥系真菌、後者では土壌とのかかわりが強く湿性系真菌を含めた広範な真菌となる。

## 3. 室内にみる環境真菌

人の生活の場であり、衣食住全てが直接的にかかわる。また動物の生活範囲も限りなく人とかかわってくる。環境真菌は、人、ダスト、食品、室内空気、被毛、寝具、衣類、床に生息する真菌が多く、比較的乾燥系真菌が主体となり、例えば、*Aspergillus*、*Penicillium*、*Eurotium*などがみられる。

## 4. 室外にみる環境真菌

人より直接的には土壌とかかわる。そのため環境真菌は、土壌、植物、動物体表に生息する真菌が多く、比較的広範であるが、湿性系真菌が主体となり、例えば、*Fusarium*、*Mucor*、*Rhizopus*、*Cladosporium*、酵母、好ケラチン性真菌などがみられる。

## 5. 人と動物周辺にみる“有害”真菌

人と動物周辺では、その環境に依存してさまざまな真菌が特異的に生息する。そこで、感染性、毒性、アレルギー性など“有害”とされる真菌の生息分布を(1)環境依存する真菌(2)好ケラチン性真菌(3)動物常在性真菌(4)人獣共通感染症としての真菌の視点からまとめたい。

## BS1-2 環境真菌と健康障害：地上と宇宙の有人閉鎖環境における問題

槇村 浩一<sup>1,2</sup><sup>1</sup>帝京大 院 宇宙環境医学、<sup>2</sup>帝京大 医真菌研

日本実験棟「きぼう」が国際宇宙ステーション (ISS) に設置され (2008 年)、初めて我が国にも有人宇宙環境が開かれた。これは、有人宇宙計画の当事者となった我が国として、ISS 施設とその乗員の健全性を、自国の科学と技術によって担保する責任を負ったことを意味する。ISS にヒトがいる限り、宇宙にあっても常在菌として、あるいは環境菌としての真菌との関係を断ち切ることは出来ない。事実、過去の宇宙ステーションにおける真菌叢は、都市的環境における真菌叢と類似していたことも知られている。これら真菌叢が、宇宙におけるヒト生活環境において機器の健全性に影響を及ぼす事例が報告されており、宇宙飛行士に対する影響も懸念される。そこで、まずは「きぼう」を中心とした ISS 内設備における微生物叢の形成とその変遷を明らかにし、その管理を可能にする手段が求められている。宇宙ステーション環境は管理された人工的有人閉鎖環境であり、ここで開発した技術は宇宙に限らず、地上における気密の居住環境、プラント管理と共に、臓器移植、血液疾患等の免疫抑制患者を臨床的に管理 (診断と治療の指標と) する際の技術に直接的・間接的に応用できるものと期待する。

**基礎・臨床セミナー 2 黒色真菌と黒色真菌感染症**

10月22日(土) 9:40～10:40 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：西本勝太郎・五十棲 健

**BS2-1 黒色真菌とその感染症—黒色真菌症原因菌の分離・同定—**

佐野 文子

琉球大 農学部

黒色真菌症原因菌の分離には抗生物質を添加したサブロー培地、マイコセルアガーなどを用い、室温もしくは25℃、可能ならば35℃で4週間以上観察し、環境からの混入か原因菌であるかを見極める事が重要である。同定は形態学的観察と分子生物学的手法を組み合わせるのが一般的である。

おもな黒色真菌症原因菌として約30属60種ほどの菌種がヒトやほ乳類、両生類、魚類、甲殻類などで知られている。これらのうち重要な菌種は *Fonsecaea pedrosoi* と *F. compacta*、*Cladophialophora bantiana* と *C. carrionii*、*Exophiala dermatitidis*、*E. moniliae*、*E. spinifera* 及び *E. xenobiotica*、*Hortaea werneckii*、*Phialophora verrucosa*、*Alternaria alternata* などである。これらの他に *Aureobasidium pullulans*、*Bipolaris spicifera*、*Exserohilum rostratum*、*Ochroconis gallopava*、*Phialophora parasitica*、*Phialophora repens*、*Ph. richaridiae*、*Veronaea botryosa* などがあげられる。

今回は *Ochroconis gallopava* と *Exophiala xenobiotica* を中心に紹介する。

**BS2-2 岐阜県下で経験した黒色真菌症（クロモミコーシス）**

前田 学

岐阜県総合医療センター皮膚科

いわゆる黒色真菌症は黒色分芽菌症（chromoblastomycosis）と黒色菌糸症（phaeohyphomycosis）及び菌腫（mycetoma）に分類される。黒色分芽菌症は病理組織内菌要素形態が石垣様細胞（multiform cells、sclerotic cells）が特徴で、黒色菌糸症は菌糸・円形細胞（toruloid hyphae、spherical cells）が特徴とされる。黒色分芽菌症は4属5種（*F. pedrosoi*、*F. compacta*、*P. verrucosa* 等）、黒色菌糸症は60属100種以上（*E. jeanselmei* など）が知られている。今回、岐阜県下のクロモミコーシス6例の問題点を挙げる。症例1）56歳女（事務員）、3年来の右上腕の爪甲大紅斑をボーエン病疑として全摘；病理組織像で分芽した石垣様細胞（+）。培養未。症例2）82歳女、3ヶ月前に松葉で外傷後左上腕部に紅斑局面出現；*F. pedrosoi* 分離。症例3）59歳男（銀行員）、1年来背部に紅斑局面出現；*F. pedrosoi* 分離、全摘出。症例4）79歳男、1年来右前腕部に鶏卵大疣状局面出現；*E. spinifera* 分離（本邦初）、温熱療法単独で有効。症例5）81歳男、2ヶ月前竹串で外傷後右手背部に皮下膿瘍多発；*E. jeanselmei* 分離、75歳より膠原病（UCTD）と間質性肺炎でPSLパルス療法後PSL15mg/日とMTX6mg/週で加療、ITCZ、温熱療法無効、1年後、間質性肺炎悪化し、死亡。症例6）77歳女、非ホジキンリンパ腫でPSL5mg/日内服中、左前腕に2個結節出現、ITS領域RNA配列分類で *E. xenobiotica* と診断、ITCZ6ヶ月内服無効で切除。再発なし。

## 基礎・臨床セミナー3 プロトテカと医藻類学

10月22日(土) 11:00～12:00 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：松本忠彦・加納 暉

BS3-1 環境微生物化学分野における *Prototheca* の特徴

上野 良平

山梨県 環境科学研

1. 環境微生物化学からみた *Prototheca* の特徴：*Prototheca* は、クロレラの一種 *Auxenochlorella protothecoides* が光合成能を消失、従属栄養微生物として進化した緑藻である。*Prototheca* の存在が下水処理場の菌叢解析に及ぼす影響や、耐熱性 *Prototheca zopfii* の石油分解特性とエンジニアリングプラスチックの関係など、興味深い現象を紹介する。

2. *Prototheca* の化学的性質と分子進化：これまでに調べられた *Prototheca* の表現形質のうち、「種の分類同定に役立たない」とみなされた形質の全てが、本属藻種の rDNA 塩基配列に基づく分子進化を反映することを明らかにした。この結果は、*Prototheca* の rDNA 塩基置換速度がきわめて速いことを示唆している。

3. *Prototheca wickerhamii* の分子生物学的研究：*Prototheca wickerhamii* 特定株の rRNA 遺伝子群は、複雑な組換え体であることを見出した。その rRNA 遺伝子の分子構造と転写様式は、遺伝子再構成によって多様な抗原を提示する免疫グロブリン重鎖遺伝子可変領域に酷似した。このような組換え rRNA 遺伝子群をもつことの生理学的意義を、長期間継続して行ったゲノムと転写産物の定性・定量解析と、組換え頻度解析等の結果を交えながら考察する。また、このように複雑な組換え rRNA 遺伝子群をもつ *P. wickerhamii* であるが、当該分子を標的として、分子生物学的手法による本種の特異的検出は可能であるか展望する。

## BS3-2 プロトテコーシスの臨床

山元 修

鳥取大 皮膚科

プロトテコーシスは、無葉緑素藻類に分類されるプロトテカによる感染症である。プロトテカの典型的な生育環境としては、樹液、牧草地、河川、真水や塩水、汚水、畜舎、動物の排泄物、動物（ウシ、シカ、イヌ）、食物（バター、ジャガイモの皮、牛乳、バナナ）、魚の内臓などが挙げられる。このように自然界に広く分布しているプロトテカが、主に外傷によりヒトや動物の体内に侵入することで、本症が引き起こされる。外傷以外にも、外科・整形外科的手技や、虫さされによっても感染が成立しうる。動物では、ウシに流行する乳腺炎を引き起こすことが知られ、またネコでは皮膚粘膜に限局するものが、またイヌでは全身感染が多いといわれる。ヒトのプロトテコーシスは1) 皮膚・皮下型、2) 関節嚢・滑膜型、3) 全身型の3型に分類される。Lass-Flörlによると、2007年までに117例の報告があり、皮膚・皮下型66%、関節嚢・滑膜型19%、全身型15%であったという。通常プロトテカの病原性は弱く、関節嚢・滑膜型を除き、多くの症例は全身性免疫抑制状態や局所の免疫不全を背景にした日和見感染で生じる。まれな疾患であるが、徐々に報告例が増えてきている。本邦では皮膚・皮下型は30例近く報告があるが、我々の施設でも1例を経験した。本講演では、この症例の供覧も交えて、皮膚・皮下型を中心に、プロトテコーシスの臨床像について概説する。

## 基礎・臨床セミナー 4 接合菌と接合菌症

10月22日(土) 13:30～14:30 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：亀井克彦・磯沼 弘

## BS4-1 接合菌の分子生物学的分類法の進歩と接合菌症診断への応用

三川 隆<sup>1</sup>、堤 寛<sup>2</sup>、佐藤 雄一<sup>3</sup><sup>1</sup>三菱化学メディエンス、<sup>2</sup>藤田保健衛生大 第一病理、<sup>3</sup>北里大 臨床検査

近年の分子生物学的手法の進歩により DNA 配列を用いた同定が容易となり、接合菌においても形態に基づく分類体系との整合性を考慮しながら、分子系統に基づく分類法が構築されつつある。接合菌の高次分類体系については多遺伝子塩基配列に基づく多相的な解析が行なわれた結果、伝統的に用いられてきた接合菌門が多系統であるとして5つの亜門に解体された。一般に接合菌症の原因菌はケカビ亜門、クサレケカビ亜門とハエカビ亜門の3つの系統群に大別され、それぞれ異なった進化の道筋をたどった菌群と考えられている。接合菌症は、基礎疾患を伴う宿主側の要因、診断の難しさ、効果的な治療薬がないことなどから難治性の病原菌として世界的に発症率は増加しており、確実に迅速な診断法の開発が必要とされている。欧米や南米ではケカビ亜門の *Rhizopus oryzae* および *Lichtheimia corymbifera* の分離頻度が高いと報告されている。一方、日本では感染菌種の分離報告例は少なく接合菌症の実態は明らかでない。

本セミナーでは1) rDNA シークエンスに基づく *Absidia* 属、*Lichtheimia* 属および *Rhizopus* 属の分子同定法、2) 凍結組織からの接合菌の検出、同定法、3) パラフィン組織からの *in situ* hybridization 法を用いた接合菌の検出、同定法および4) Multilocus microsatellite typing (MLMT) 法による株レベルの識別法について紹介し、診断上の意義についても考察する。

## BS4-2 接合菌症の診断と治療

掛屋 弘、河野 茂

長崎大学病院 第2内科

接合菌症は、接合菌を原因とする稀な真菌症である。近年、接合菌症は欧米で増加していることが報告されているが、我が国でも同様な傾向がみられる。久米らによる日本剖検輯報の疫学調査では、深在性真菌症の総数は、近年やや横ばいに転じているにもかかわらず、接合菌症は増加傾向を示している。また、亀井らによる全国調査によれば、対象施設の約半数が、接合菌症を経験していたが、基礎疾患としては血液悪性疾患が最も多く、次いで糖尿病、血液疾患以外の悪性腫瘍であった。従来は糖尿病が最も多い基礎疾患として知られていたが、近年は臓器移植や悪性腫瘍に伴うものが増加しており、医療の高度化がその発症に強く関連していることが示唆される。接合菌症を克服できない一つの原因は、患者の全身状態が不良で、積極的な検査ができないことに加え、血清診断検査が未だ開発されていないことにある。他の真菌症では血清診断が早期診断に有用であるが、その診断は従来の培養や病理組織学的検査に頼らざるを得ないのが現状である。その治療には、我が国では唯一アムホテリシン B 製剤（従来型のアムホテリシン B デオコシコール酸 (D-AMB) とそのリポソーム製剤 (L-AMB)）のみが使用可能であり、早期に本症を疑い、適切な抗真菌薬を選択するかが予後を左右させる。本講演では、接合菌の診断・治療に関する臨床側の問題点について、up-to-date な話題を交え、本症へのアプローチを考える。

## ランチオンセミナー 1 皮膚真菌症の基礎と臨床：最近の進歩

10月21日(金) 12:15～13:15 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：小川秀興・渡辺晋一  
共催：株式会社ポーラファルマ

### LS1-1 日常診療における表在性皮膚真菌症について

北見 由季

昭和大学病院皮膚科

皮膚真菌症は皮膚科の日常的な診療において高頻度に遭遇する疾患群である。皮膚真菌症の診断に最も重要な検査は直接鏡検法で、皮膚科医にとって是非習得したい検査法の1つである。しかし実際の臨床の場では、直接鏡検という“ひと手間”をつい省いてしまうことで誤診につながる例もある。また真菌症が鑑別として考えられず、結果として様々な治療の修飾を受け、典型的な臨床像を呈さない症例もしばしば見られる。

菌学的検査として直接鏡検と同時に真菌培養検査も重要と考える。近年では真菌培養を実際に自分で行っている施設は少ないように思える。真菌培養で菌種を同定することは、感染経路の特定、日常生活の対応、治療の見通しを患者に伝えられる点で非常に有意義である。当院では全例には及ばないが頭部、体部白癬の症例は積極的に真菌培養検査を行うようにしている。具体的には抗生剤添加あるいは無添加のサブロー・ブドウ糖寒天培地を自ら制作し、菌種によって培地を変更して平板培養、スライド培養などを行っている。近年、当院でも格闘技選手間の感染が問題視されている *Trichophyton tonsurans* 感染症が数例続いている他、動物からの感染が示唆される *Microsporum canis* なども時折分離されている。こうした白癬の傾向などを交えながら表在性皮膚真菌症について臨床を中心に述べてみたい。

### LS1-2 抗真菌薬による human $\beta$ -defensin-3 の産生

神田 奈緒子

帝京大学医学部附属病院皮膚科

ケラチノサイトの産生する抗菌ペプチド human  $\beta$ -defensin-3 (hBD-3) は殺真菌作用を示す。抗真菌薬は、ケラチノサイトの hBD-3 産生を促すことにより、抗真菌作用を発揮する可能性がある。Prostaglandin D2 (PGD2) は、ケラチノサイトの CRTH2 レセプターに結合し、hBD-3 の産生を促す。ケラチノサイトも PGD2 を産生するため、自己由来の PGD2 が、自己の hBD-3 産生を促す可能性がある。PGD2 の前駆体 PGH2 は PGD2 synthase により PGD2 に変換される一方、thromboxane A2 (TXA2) synthase により TXA2 にも変換される。TXA2 synthase の活性が低下すると、PGD2 synthase の活性が優位になり、PGD2 の産生が増強する。したがって、TXA2 synthase 阻害薬は PGD2 放出を増強し、内因性の PGD2 を介して hBD-3 の産生を促す可能性がある。抗真菌薬 itraconazole (ICZ)、terbinafine (TBF)、luliconazole (LCZ) は CRTH2 依存性にケラチノサイトの hBD-3 産生、AP-1 の転写活性、c-Fos の産生とリン酸化を増強した。ICZ、TBF、LCZ はケラチノサイトの PGD2 放出を促し、TXA2 代謝産物 TXB2 の放出を抑制した。ICZ と反応させたケラチノサイトの培養上清は hBD-3 依存性に *Candida albicans* の増殖を阻止した。したがって ICZ、TBF、LCZ は、ケラチノサイトの TXA2 合成を抑制し、PGD2 放出を促す結果、内因性の PGD2 を介して hBD-3 の産生を促すと考えられる。抗真菌薬による hBD-3 産生の誘導は、抗真菌作用の新たな機序として重要である。

## ランチョンセミナー2 アスペルギルス症：最近の進歩

10月21日(金) 12:15～13:15 B会場 プラザ5F「オリオン2」

座長：二木芳人・亀井克彦

共催：ファイザー株式会社

## LS2-1 深在性真菌症診療における今後

河野 茂

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座

2011年3月の東日本大震災により未曾有の被害が生じている。一方、欧州では腸管出血性大腸菌に感染症が猛威を振っている。自然災害や新種の感染症の脅威に晒されるにつれ、ヒトの弱さを思い知らされる。先進的な高度医療によって、ヒトの寿命は益々長くなってきているが、まだまだ解決できない問題は多く残されている。感染症の歴史を振り返ると、ペニシリンが世の中に出てきてわずかに70余年、一般細菌による感染症は耐性菌の出現と新規抗菌薬の開発が急速な勢いで進み、いまや星の数ほどの抗菌薬がある。しかし、最近はいよいよそれも底をついてきた感がある。一方、深在性真菌症に目を転じると、アムホテリシンこそ、ペニシリンにわずかに遅れて実用化されたものの、その後の抗真菌薬の開発は抗菌薬に比較すると極端に少ない。深在性真菌症に関する基礎研究や臨床研究が少ない点についても、細菌にくらべて真菌は難しい。といった意識が先行しているのではないだろうか。医療はある意味、想定外の進歩を遂げているものの、進歩のスピードについて行けず取り残されている大きな問題も存在する。まさにそれが深在性真菌症ではないだろうか？ 劇的な予後の改善は難しいとしても、臨床、基礎を問わず、なお、一層の発展が望まれる。このような視点から、改めて今後の深在性真菌症診療がどうあるべきなのか、本セミナーで皆さんと一緒に考えてみたい。

## LS2-2 アスペルギルス症の成立と進展メカニズムの解明を目指して

渡辺 哲

千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野

兵法の古典的名著である「孫子」計篇には、敵が備えをしていないところを攻め、その不意を衝け、とある。抗真菌薬の選択肢がある程度広がった現在においてもアスペルギルス症は極めて重篤であり、骨髄移植患者、臓器移植患者、慢性呼吸器疾患患者においてしばしば致死的な転帰を辿る。およそひとつの疾患を制御するためには診断法・治療法の開発はもちろんのこと、「彼を知る」(同・謀攻篇)ことが重要であるが、残念なことにアスペルギルス症の成立・進展のメカニズムについてはまだ不明な点が多い。近年、本症の原因菌として最も頻度の高い *Aspergillus fumigatus* の病原性についての知見が少しずつ集積され、ようやく感染メカニズム解明に向けて歩み始めたばかりである。本菌が持つ能力の不備を十分に理解し、彼らの意表を衝くような作戦を研究しそれを実用化することが本症に関わる研究者にとっての最終目標の一つといえる。

本セミナーでは本症の原因菌として最も頻度の高い *A. fumigatus* の二次代謝産物などの病原因子候補物質、防御に働く可能性があると推定されるバイオフィームなどについて、我々のグループの研究成果を交えながら話してみたい。さらに本症の原因菌の疫学的状況として近年いわゆる *A. fumigatus* 関連菌の新興が話題となっているが、そのことについても触れる予定である。

**ランチョンセミナー3 表在性皮膚真菌症の診断と治療：最近の進歩**10月22日(土) 12:15～13:15 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：安部 茂・西本勝太郎  
共催：マルホ株式会社**LS3-1 表在性皮膚真菌症－新たな診断法の展望**

望月 隆

金沢医大 皮膚科

近年の生化学、分子生物学の進歩にともない、医真菌学にも多くの新しい技術が導入された。皮膚真菌症の診療でもいくつかの方法が実際に使用され、迅速診断や、培養や同定ができなかった例への対策の一翼を担っている。さらに治療評価などに応用される道も開かれてきた。一方、臨床の現場ではそれらの技術を使用できない場合も少なくないので、今後これらが外来や検査室で使用可能になるようキット化され、また保険収載されることで診療レベルの向上に繋がると考えられる。しかし現在このような先進的な技術はセンター的施設のみで行われており、これら施設の運営の問題、施設や情報にアプローチしにくいという問題、経費の問題、結果への責任問題などが生じている。さらに、皮膚科医は診断技術がすなわち診断法でないことを認識しておく必要がある。皮膚真菌症の診断は真菌症を疑って適切な検査を行うことを基本に、皮膚所見や検査結果を統合して患者に最も適した治療法を提示することまでを含む。新しい診断技術を用いる前提として個々の皮膚科医の臨床力が求められているのである。それを踏まえた上で分子生物学的技術ならびに臨床の現場で有用と考えられるいくつかの診断技術について言及する。

**LS3-2 表在性皮膚真菌症の治療の最前線－高齢者の足・爪白癬の有効な治療戦略を考える－**

藤広 満智子

揖斐厚生病院 皮膚科

足白癬の患者は高温多湿の夏季に集中している。その他の季節には自覚症状が少なく、治療の継続のモチベーションが下がるためと考えられる。とりわけ自立度の低下しつつある高齢者は、家族や介護にかかわる人たちが目を光らせる必要がある。高齢患者は一般にかゆみを感じにくく、冷えのため夏でも靴下を2枚も履き、浮腫のため趾間が浸軟化している。これらは白癬菌の増殖に最適な環境であり、症状の悪化は避けがたいのにもかかわらず、自分では外用剤の塗布が十分できない。このような患者は下腿の蜂窩織炎を繰り返すことが多く、予防的治療が欠かせない。一方寝たきりになってしまうと、靴を履かないため足白癬の悪化はほとんどみられないが、夏季に数か所もの病巣を形成する体部白癬や、手の爪を含む白癬が問題となる。足や爪に白癬がある場合には患者のシーツ上には年間を通して白癬菌が多量に存在することがわかっている。そこで、予防的に週2回の爪や足への抗真菌剤の塗布を行うことによって、シーツ上の白癬菌の量が変化するのか、体部白癬の発生を防止できるかということを検討した。その結果とともに、今後増え続ける高齢者の白癬の対策や治療について考える。

## ランチョンセミナー 4 抗真菌剤とカンジダ感染症：最近の進歩

10月22日(土) 12:15～13:15 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：渋谷和俊・竹末芳生  
共催：アステラス製薬株式会社

LS4-1 *Candida glabrata* のエキノキャンディン耐性機構

新見 京子

ニュージーランド オタゴ大 口腔科学

真菌細胞壁成分 $\beta$ -1,3-グルカンの合成阻害剤エキノキャンディンに対する耐性菌の出現頻度は低いが、耐性分離菌の $\beta$ -1,3-グルカン触媒サブユニット (*FKS*) 遺伝子には特有の変異が見られ、耐性との関係が示唆されている。我々はミカファンギン耐性 *Candida glabrata* 臨床分離株の *FKS1* と *FKS2* 遺伝子のそれぞれに単一塩基変異を認めた。これらの変異により *FKS1* のエキノキャンディン耐性領域と呼ばれる部位にアミノ酸置換が、また *FKS2* の読み取り枠内に終止コドンが生じると予想された。そこで我々は変異と耐性の関係を調べる目的で、*C. glabrata* のミカファンギン感受性栄養要求株の *FKS1* と *FKS2* に、部位特異的変異導入法によって臨床分離株で見られた塩基変異を再現した。その結果、*FKS2* に終止コドンを導入した変異株はミカファンギンに感受性のままであるが、*FKS1* にアミノ酸置換を導入した株は中等度の薬剤耐性を、両方の遺伝子にそれぞれの変異を導入した株は臨床分離株と同等の高い耐性を示すことが分かった。また *FKS1* と *FKS2* は機能的に重複しており、同時破壊は致死的事であることも確かめられた。以上のことから、ハプロイドの *C. glabrata* においてはこれら二つの遺伝子が機能的に対立遺伝子として働き、両遺伝子に変異が生じると臨床的に顕著なエキノキャンディン耐性を示すものと考えられる。

## LS4-2 カンジダ症の臨床的問題点と当科の取り組み

泉川 公一

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座

カンジダ感染症は、日常臨床で比較的良好に経験される真菌症である。HIV 感染や高齢者における粘膜、食道カンジダ症、腹膜透析患者におけるカンジダ腹膜炎、カテーテル感染による尿路カンジダ症やカンジダ血症まで幅広い病型を示す。臨床的に最も重篤なカンジダ血症は、血流感染症の原因菌の4位を占める予後不良な感染症である。カンジダ症に限らず深在性真菌症の治療は原疾患の治療ならびに、誘因を除去することはいうまでもない。しかしながら、基礎疾患が重篤なために、感染門戸であるカテーテルを抜去出来ないといった症例も少なくない。抗真菌薬の役割は重要となるが、一般抗菌薬に比較して、抗真菌薬はきわめて少ないのが現状である。カンジダ感染症の主要な原因菌種は、*Candida albicans* であるが、近年、*non-albicans Candida* と呼ばれるアゾール系抗真菌薬に低感受性の菌種の分離頻度が増加してきている。これらの薬剤耐性カンジダの台頭は、予後の増悪と直結する憂慮すべき問題であり、抗真菌薬に頼らない治療がクローズアップされる。我々はカンジダの病原因子を抑制し感染をコントロールするといった新しい治療法に注目している。ストレス応答などに関与し、カルシウム依存性に活性化されるタンパク質脱リン酸化酵素のカルシニューリンについてその情報伝達経路を解析、新たな治療標的分分子の検索をおこなっている。本セミナーでは、我々が取り組んでいる研究の一端を紹介したい。

## イブニングセミナー 1 真菌関連各種皮膚疾患の治療～基礎と応用～：最近の進歩

10月21日(金) 16:40～17:40 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：原田敬之・東 禹彦  
共催：ヤンセンファーマ株式会社

### ES1-1 経口抗真菌薬のさらなる活用を！

常深 祐一郎

東京女子医科大学皮膚科学教室

爪白癬治療の基本が経口抗真菌薬であることは明らかである。しかし経口抗真菌薬は爪白癬治療のためだけにあるのではない。例えば外用のみでは難治な角化型足白癬には経口抗真菌薬の併用が有効である。眼や耳、口などに接する顔面白癬、広範囲に多発した体部白癬、背部の癬風、外陰部の複雑な部位に及んだ股部白癬などは完全に塗布し尽くすことは困難で、再発が多くなり、治療まで長期間を要する。ここに経口抗真菌薬を上乗せすればこの問題を解決できる。また真菌症であっても抗真菌薬の外用が困難または禁忌である場合がある。頭部白癬は外用抗真菌薬の刺激でケルスス禿瘡のように炎症を起こしうる。また、びらんや接触皮膚炎といった合併症を伴った趾間型の足白癬は、外用抗真菌薬により刺激性皮膚炎を起こして悪化するため使用しづらい。この場合局所はステロイド外用薬や亜鉛華軟膏などで治療し、白癬菌に対しては経口抗真菌薬で対応することになる。合併症消失後は外用抗真菌薬による治療に切り替えることができる。さらに外用という作業は手間と時間を要するため、コンプライアンスが低下しがちである。コンプライアンスの低い人には、経口抗真菌薬を主とした治療を組み立てることも有用である。このように経口抗真菌薬をうまく利用すれば、より効率がよく、治療率の高い治療が実践できるのである。経口抗真菌薬の積極的な活用を期待する。

### ES1-2 皮膚常在微生物叢と抗真菌薬

杉田 隆

明治薬科大学微生物学教室

ヒト皮膚には、> 100 種の真菌と > 1,000 種の細菌が常在している。この様な著しい多様性が明らかになった背景には、解析技術の進歩によるところが大きい。皮膚真菌叢の > 80% はマラセチアが占めるため、常在菌の制御による疾病克服は本菌が対象となる。例えばアトピー性皮膚炎患者の菌叢を主成分分析すると重症度により異なるクラスターが形成される。マラセチアに対する薬剤感受性はイトラコナゾール (ITZ) あるいはケトコナゾール (KTZ) が良好である。本薬の投与によりマラセチアの定着率が > 90% 低下する。これは菌量的には、重症から軽症へ変化するレベルである。アトピー性皮膚炎については、さらに遺伝子型解析により悪玉マラセチア株が推定できる。母から子への水平伝播をマラセチアを指標として調べると、同一の遺伝子型が伝播していることも観察できる。アゾール薬は主作用以外にも興味深い作用を有する。カルシニューリン阻害薬タクロリムスはアゾール薬と *in vitro* で相乗効果を示すため、臨床での効果が期待できる。ITZ と KTZ は、皮膚常在細菌 *Propionibacterium acnes* に対して濃度依存的に増殖抑制効果を示す。本セミナーでは、皮膚常在微生物叢の解析意義と抗真菌薬の新規な作用について論じる予定である。

**イブニングセミナー2 非好中球減少患者における深在性真菌症の診断と治療：最近の進歩**10月21日(金) 16:40～17:40 B会場 プラザ5F「オリオン2」 座長：二木芳人・宮崎義継  
共催：大日本住友製薬株式会社**ES2-1 病院検査室における真菌症検査の問題点～検査オーダーと抗真菌薬感受性試験結果の解釈～**

大塚 喜人

亀田総合病院臨床検査管理部

近年、各種感染症の認識が高まっているものの、真菌感染症は免疫不全に伴って発症することが多いため、既に様々な抗微生物薬が投与されていることで、培養法によって検出された真菌はコロナイゼーションした真菌と、真菌感染症起炎菌との鑑別が困難なことが多い。真菌感染症診断における臨床検査には微生物学的検査法として染色法と培養法、免疫学的検査法として抗原検出法と抗体検査法、分子生物学的検査法、病理学的検査法として特殊染色法と免疫染色法などがあるが、決定的な検査法が存在しないのが現状である。治療に役立つ情報を得るための臨床検査としては、確実に起炎病原体を含む検査材料を採取する努力と適切な培養法の選択が必須である。本セミナーでは検査オーダーを行う際に必須となる検体採取の重要性、検査室への情報提供、検査結果の解釈を中心に解説したい。特に抗真菌薬感受性試験の結果解釈は難解な部分が多く、一般臨床医には適切な解釈がなされていないのが現状ではないだろうか。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) は酵母様真菌に対する抗真菌薬感受性試験法として M27-A3 を提示しているが、病院検査室での測定上と解釈の問題点についても整理したい。

**ES2-2 侵襲性カンジダ症の診断・治療に関する新しい知見と問題点**

三嶋 廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学

侵襲性カンジダ症の多くは易感染性宿主に発症し、診断も決して容易ではなく、一般的に臨床転帰は良くない。近年、いくつかの抗真菌薬が臨床応用され治療の幅は広がった一方で、多くの問題点が基礎的および臨床的検討から明らかになってきた。

アゾール系薬の抗真菌作用は AUC/MIC に依存することが知られているが、ITCZ の目標ターゲット値に関する我々の検討では、AUC/MIC が 14.1 ～ 24 以上であれば臨床的に有効となる。VRCZ 血漿中濃度はばらつきが大きく、CYP2C19 の遺伝子多型からだけでは血中濃度の上昇は予測できないため、TDM が重要である。

キャンディン系薬 MCFG の臨床効果は Cmax/MIC に依存するが、カンジダ血症における我々の検討では Cmax/MIC が 4 以上で高い臨床効果が得られることが判明している。しかし、MCFG の絶対的使用量とトリコスポロン属の検出頻度には相関を認める傾向があり、抗真菌薬の適正使用が重要であると同時に、使用し易い MCFG 一辺倒にならないよう antifungal heterogeneity も考慮する必要がある。

AMPH-B は濃度依存的、殺真菌的に作用するが、Cmax/MIC に依存し、カンジダ血症における我々の検討では Cmax/MIC が 4 以上で効果を示すことが判明している。

本講演では、抗真菌薬に関する新しい知見と問題点について自施設データを中心に示したい。

**ICD 講習会 院内感染における病原真菌と真菌感染症**

10月22日(土) 15:00～17:00 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：菊池 賢・前崎繁文

**ICD-1 真菌症診断の現状と課題**

大野 秀明、宮崎 義継

国立感染研 生物活性

侵襲性アスペルギルス症や播種性カンジダ症など多くの侵襲性真菌症は日和見感染症の性格を持つのは周知のことであろう。一方、様々な基礎疾患や薬剤投与などによる極めて易感染性の集団が存在する医療施設内は、これら侵襲性真菌症が最も起こりやすい環境であり、発症に細心の注意を払うとともに、速やかな診断・治療が行われなければその予後は不良となることを心得るべきである。

真菌感染症の診断においても細菌感染症などと同様、診断においては感染巣局所から原因真菌を証明するのが基本であるが、培養は現実的には満足できる成績ではなく、特に侵襲性アスペルギルス症例では、基礎疾患により侵襲的検査が制限されることもあいまって原因真菌の証明は困難である。一方、血清診断法は検体取得も容易で補助的診断法として有用な検査法であり、実際の臨床現場では臨床所見や画像所見とこの検査法の結果をもとに、治療の是非を決定することが多いと考えられる。さらに、遺伝子診断法も標的とする病原体によっては極めて有用な検査法ではあるが、標準的な方法が示されていないことや、例えばアスペルギルス症においては原因真菌と環境からの混入菌をどう鑑別するのかなど、その標準化に向けては解決しなければならない課題も多い。

本演題では真菌症診断法の基本的事項をまとめ、各種検査法の有用性やその限界について述べてみたい。

**ICD-2 呼吸器真菌症の基礎と臨床**

吉田 耕一郎

昭和大学 臨床感染症学

院内感染症の1つとして呼吸器系に発症する真菌症は臨床上、極めて重要である。特に高度な免疫抑制状態にある宿主に日和見的に発症し、急速な進行を遂げる侵襲性肺アスペルギルス症やニューモシスチス肺炎(PCP)などは、早期診断と早期治療開始が予後の鍵となる。特にPCPはヒト-ヒト感染も確認されているので、一層の注意を要する。また、宿主の基礎疾患によっては抗真菌薬の予防投与が必要な場合もあり、一定の効果が得られているようである。しかし、その一方で、ブレイクスルー感染症として播種性トリコスポロン症や肺接合菌症の増加も指摘されており、院内発症肺真菌症の病態は多岐にわたる。他方、重篤な基礎疾患を有する宿主の喀痰からカンジダ属が分離されることもしばしば経験される。このような場合、抗菌薬不応性の肺炎をカンジダ肺炎と診断し、抗真菌薬が開始されることもあるが、カンジダ肺炎の頻度は高くないとされる。また、血清診断法の結果のみで抗真菌薬開始の判断がなされている症例も少なくない。院内感染症としての肺真菌症診断では、喀痰培養や血清診断法の成績を鵜呑みにすることが不必要な抗真菌薬使用につながることもあるので、気管支鏡を用いた無菌的検体や組織検体採取の努力が重要となる。本シンポジウムでは、院内呼吸器真菌症の診断と予防・治療について、現状の問題点と今後の展望について考察してみたい。

**ICD 講習会 院内感染における病原真菌と真菌感染症**

10月22日(土) 15:00～17:00 A会場 プラザ5F「オリオン1」 座長：菊池 賢・前崎繁文

**ICD-3 血液疾患領域の真菌感染**

高田 徹

福岡大学医学部腫瘍血液感染症内科

侵襲性真菌感染症（IFI）のリスクを規定する最大の因子は宿主因子である。血液悪性疾患では抗癌化学療法による好中球減少の程度と期間が最も重要である。同種造血幹細胞移植例においては細胞性免疫、液性免疫も含めたより複合的な免疫不全を生じやすい。重度好中球減少症を伴う状態では効果的な治療もしばしば困難を伴うため、状況によっては抗真菌薬予防投与が考慮される。特にカンジダによる IFI に対してはフルコナゾールによる予防のエビデンスが確立している。

一方、アスペルギルス等の環境中に普遍的に存在する糸状菌は主として吸入により感染する。そのため、感染防御策としては1) 空気環境中の孢子量を増やさない事、2) 孢子量の吸入を減らした環境に患者を入室させる事、が柱になる。前者としては、建築物工事への注意、後者としては HEPA フィルターの整備された空気環境、陽圧環境が基本となる。糸状菌の付着しやすいカーペットの使用やドライフラワーや生花の持ち込みは避ける。また、糸状菌は湿潤な環境を好むため、湿気の高い環境・器材の管理も重要である。感染対策の効果判定にはサーベイランスが必要であるが、血液疾患患者においては血球減少等から侵襲的検査が困難な場合が少なくない。そのため、胸部 CT 画像所見やガラクトマンナン、 $\beta$ -D-グルカン等の非侵襲的診断マーカーを駆使しながら、施設内における IFI の頻度をモニタリングする事も有用である。

**ICD-4 臓器移植における真菌症**

光武 耕太郎

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

真菌症の発症に関係する要因として、固形がんや造血器悪性腫瘍、移植、抗がん化学療法、長期のステロイド投与などがあげられる。

臓器移植（脳死移植）は、これまで年に高々 10 例ほどの限られた例数であったが、昨年法律改正により提供者数は増加し、おそらく年間でみれば数倍に増えていると思われる。国内では、1 人のドナーから 5 件程の移植が行われており、移植件数もかなり増えることになる。

移植後の真菌症は、移植臓器によってその頻度や原因真菌の内わけは異なっている。真菌症は、グラフトの機能不全や拒絶反応治療により感染防御能が低下した状況で発症したり、市中で日和見的に発症したりするとしても、比較的まれな合併感染症である。また、最近の周術期管理や免疫抑制療法の進歩、さらには抗真菌薬の予防投与により以前に比べ発生頻度は減少しているとされる。しかしながら発症した場合、診断や治療は概して難しく厄介な感染症である。本セミナーでは、予防を含めて臓器移植における真菌症について概説する。



# 第55回日本医真菌学会学術集会抄録

一 般 演 題  
ポ ス タ ー 発 表  
( 口 演 発 表 )

## P-001

## 皮膚糸状菌検出試験紙の臨床応用について

○田邊 洋、東前 和奈  
兵庫県立塚口病院 皮膚科

皮膚糸状菌検出試験紙（日祥（株））は、白癬菌群を、簡単に短時間で検出することを目的に作られた研究用試薬である。2011年4月12日から、インターネット販売が開始され、医家のみでなく一般も購入可能である。本試験紙はあくまで研究用試薬であり、診断には用いることはできないとされている。その検出感度については、製作メーカーの資料によると、白癬に対して本試験紙の相対感度は95%、相対特異性は94.1%、一致率は94.5%とされている。その臨床応用についてはいまだ未知な点が多く、日常皮膚科診療にどの程度役立つのか、とくに白癬の診断や、治療の効果判定に使用しうるのは不確定なのが現状である。当院では、数名の足白癬、爪白癬患者に本試験紙を使用し、KOH直接鏡検法、真菌培養と菌検出の頻度を比較した。現時点ではデータは開示できないが、足白癬ではKOH直接鏡検法と陽性率はほぼ一致した。爪白癬では治療期間に比例してKOH直接鏡検法と糸状菌検出試験紙の陽性率は解離した。皮膚糸状菌検出試験紙は、その臨床的意義や販売方法など諸々の問題があり、専門的臨床的評価を学会や臨床家に求められる可能性がある。今後引き続きその臨床的意義について検証する必要があると考える。

## P-003

## 外用抗真菌薬の殺菌活性の検討—標準化微量液体希釈法に準じた Neutral red 法の検討—

○南條 育子<sup>1</sup>、古賀 裕康<sup>1</sup>、坪井 良治<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>日本農薬株式会社総合研究所、<sup>2</sup>東京医科大 皮膚科

はじめに：抗真菌薬の最小殺菌濃度（MFC）測定法は標準化がなされていない。我々は、最小発育阻止濃度（MIC）の標準化微量測定法に準じた条件で Neutral Red（NR）を用いた MFC 測定を検討し、外用抗真菌薬の評価を試みた。方法：Trichophyton rubrum 保存株 3 株を使用した。試験条件は本学会の標準法に準じた。24 穴プレートに薬剤含有 alamar blue 添加 RPMI1640 培地を添加後、トランスウェルを設置し、内部に菌分生子を接種、培養（27℃、4-10 日）して MIC を求めた。直ちにトランスウェルを NR 添加プレートに移して染色後、細胞内に取り込まれた NR 量を定量した。NR の非特異的染色を補正するために、次亜塩素酸処理した殺菌対照区を設けた。薬剤非添加の発育対照区の NR 取り込みを 95% 阻害する薬剤濃度を MFC とした。結果および考察：ルリコナゾール、ラノコナゾール、ビホナゾール、テルビナフィンおよびリラナフタート調べた結果、MIC は従来の報告値と一致した。各薬剤の MFC（7 日後）はそれぞれ 0.002-0.0078、0.002-0.016、> 1、0.031-0.063 および 0.031-0.063 μg/mL となり、ルリコナゾールとラノコナゾールに強い活性がみられた。本法は標準化条件下で MIC と MFC を同時に測定できる有用な方法と考えられた。

## P-002

## ゲンチアナ紫の Trichophyton spp. に対する抗菌力

○山田 俊彦<sup>1</sup>、近藤 成美<sup>1</sup>、三澤 成毅<sup>2</sup>、川上 剛明<sup>2</sup>、小栗 豊子<sup>1</sup>、大坂 顯通<sup>3</sup>、三井田 孝<sup>1</sup>

<sup>1</sup>順天堂大 臨床検査医学、<sup>2</sup>順天堂医院 臨床検査部、<sup>3</sup>順天堂大 輸血・幹細胞制御学

【目的】ゲンチアナ紫（GV）は、グラム陽性菌に強い抗菌力を有している。我々は、本剤の MRSA や酵母に対する抗菌力や、爪白癬に対しても有用であることを報告してきた。今回は GV の Trichophyton に対する抗菌力を検討した。

【材料および方法】使用菌株は、当院臨床検査部で保存の臨床分離株 8 株である。抗菌力の測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の方法（M38-A）に準じ、寒天平板希釈法にて行った。接種菌液は、サブロー寒天培地（SDA）で 35℃、7 日間培養した集落をかきとり Tween 20 加減菌蒸留水に懸濁し、濁度を 0.09～0.13 に調整した。薬剤含有培地は SDA とポテトデキストロース寒天培地（PDA）を使用し、GV の濃度は 0.06～128 μg/ml とした。菌液はマイクロプランター（佐久間製作所）で各培地へ 10 μl を接種し、35℃、7 日間培養後に判定した。

【結果】使用 8 株の接種菌液の生菌数は 10<sup>5</sup>～10<sup>6</sup>CFU/ml に分布し、培地への最終接種菌量は 10<sup>2</sup>～10<sup>3</sup>CFU であった。GV の MIC 値は SDA では 1～2 μg/ml、PDA では 0.5～2 μg/ml に分布し、菌の発育性や MIC の判定において両培地で差は認められなかった。過去の我々の検討では、GV の酵母に対する MIC 値は 0.12～8 μg/ml に分布し MIC90 値は 4 μg/ml であったことから、GV は Trichophyton spp. に対しても抗菌力を有しているものと考えられた。現在、RPMI 1640 培地にても検討中、あわせて報告する予定である。

## P-004

## Arthroderma benhamiae の NTS 領域の多型性に基づく分子疫学的検討

○竹田 公信<sup>1</sup>、望月 隆<sup>1,2</sup>、安澤 数史<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>金沢医大 皮膚科、<sup>2</sup>金沢医大 総合医学研究所皮膚真菌学研究部門-ノバルティスファーマー、<sup>3</sup>金沢医大 総合医学研究所皮膚真菌学研究部門-ノバルティスファーマー

【目的】日本における Arthroderma benhamiae 感染症は、ペットなどの小動物から生じることが知られているが、これらの感染経路を解明するための簡便な手法はまだない。そこで今回、NTS 領域を用いた種内変異の検出法を開発した。【方法】A. benhamiae 2 株（RV30001, KMU6113：本邦の臨床分離株）の rDNA の NTS 領域の塩基配列から、これら 2 株間で差の大きい領域を選定し、この領域を増幅するプライマーを設計した。本邦分離株 22 株を含む 63 株について ITS1+2 の塩基配列で同じクラスターに属すると考えられた 46 株内に本邦分離株は全てこれに含まれたため、以降この 46 株について NTS 領域の RFLP 分析を行なった。【結果・考察】46 株を 11 タイプに分類することができた。本邦分離株 22 株は 4 タイプに分類された。このうち最大のタイプは 10 株を含み、分離地域も東北から九州まで広範囲にわたっていた。同一人物の異なった病変、家族内、ペットとその飼い主の分離株はいずれも同じタイプを示した。本法は従来の Southern blot 法による検討に比較して迅速で、明瞭な結果が得られるため、本菌の分子疫学検討に有用である。

## P-005 (O1-1-1)

## Arthroderma vanbreuseghemii の核型解析

○村山 琮明<sup>1</sup>、山田 剛<sup>2</sup>、榎村 浩一<sup>2</sup>、星野 泰隆<sup>3</sup><sup>1</sup>日本大 分子細胞生物学、<sup>2</sup>帝京大 医真菌研、  
<sup>3</sup>国立感染症研 生物活性物質

【目的】 主要な皮膚糸状菌である *Trichophyton mentagrophytes sensu lato* は有性ならびに無性世代名の異なる複数の菌種を含むことが知られているが、本菌種の分類に関する議論は現在も続いている。ゲノムレベルの情報は、このような生物種の分類を行う上で有益な情報を提供してくれると考えられるが、本菌種に含まれる皮膚糸状菌の中でゲノムレベルの情報が得られているのは *Arthroderma benhamiae* のみである。我々はゲノムレベルの情報を本菌種より精確な分類ならびに分子遺伝学的な解析に役立てていくために、新たに *A. vanbreuseghemii* の核型解析を行ったので報告する。

【方法】 *A. vanbreuseghemii* TIMM2789、TIMM3092、TIMM3093 および CN01090901 株を用いた。改変型サブロー・デキストロースプロスで発育させた菌糸から調製したプロトプラストでプラグを作製し、CHEF Mapper (Bio-Rad) を用いて、Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) 法により解析した。

【結果および考察】 種々の泳動条件を検討した結果、2～3本の染色体を確認した。大きさはいずれも 5Mbp 以上であった。染色体のパターンが菌株により大きく異なることから、さらなる解析が必要である。

会員外共同研究者 石川 淳 (国立感染症研)

## P-006 (O1-1-2)

## 白癬菌の菌糸伸長の自動解析の試み

○八田 順子<sup>1,2</sup>、畝田 道雄<sup>3</sup>、安澤 数史<sup>1</sup>、望月 隆<sup>1</sup><sup>1</sup>金沢医大 皮膚科、<sup>2</sup>医王病院 皮膚科、  
<sup>3</sup>金沢工大 機械工学科

【目的】 抗真菌剤投与下における真菌菌糸の抑制効果を定量的に評価するために菌糸伸長の自動解析を行う画像解析ソフトウェアの開発を試みる。

【方法】 0.4 μg/ml 濃度のイトラコナゾール (ITCZ)、テルビナフィン (TBF) 添加培地上における *Trichophyton rubrum* の発育を位相差顕微鏡下で 48 時間連続撮影した。この画像をもとに、Moving Target Indicator 処理に基づく解析アルゴリズムを応用し、菌糸伸長量の自動計測を行った。

【結果】 無処置の際の菌糸量は S 字カーブ状に増加し、48 時間後の画像処理面積に対する菌糸面積の割合は 43.5% であった。薬剤添加群での増加は直線状で、また対照群と比較して少なく、TBF 群は 7.0%、ITCZ 群は 11.7% であった。これらの菌糸量とその増加のパターンは、同一画像を菌糸交差点計測法によって目視下に計測した先の結果 (Hatta et al, Mycoses, 2011) とよく関連していた。また薬剤の効果により抑制され、死滅した菌糸と活発に生育する菌糸は目視下では色調の変化で鑑別できたが、このソフトウェアでも閾値の調整により両者の鑑別が可能であった。

【結論】 菌糸伸長計測の自動化を試み、目視による交差点法との整合性が認められたことより、このソフトウェアの有用性が確認された。(共同研究者 株式会社アイカム 宮川 進、北原幸夫、広田 剛)

## P-007 (O1-1-3)

主要抗真菌薬に対する各種爪・皮膚真菌症起因菌の *in vitro* 感受性と併用効果に関する検討○田村 俊<sup>1</sup>、浅原 美和<sup>1</sup>、林 美佳智<sup>4</sup>、松村 充<sup>2</sup>、  
後藤 一雄<sup>2</sup>、榎村 浩一<sup>3,4</sup><sup>1</sup>帝京大 大学院 医療技術学専攻、<sup>2</sup>帝京大 医療技術学部 臨床検査学科、<sup>3</sup>帝京大 医真菌研究センター、<sup>4</sup>帝京大 大学院 宇宙環境医学研究室

爪・皮膚真菌症の起因菌に対して主要抗真菌薬のうち標的 / 系統が異なるモルフォリン系、アミン系、およびアゾール系抗真菌薬の薬感受性を微量液体希釈法にて測定を行なった。また、抗真菌薬化学療法での併用の有用性をアモロルフィン、ブテナフィン、テルビナフィンの各々の薬剤とイトラコナゾールの組み合わせでチェッカーボード法によって測定を行なった。抗真菌薬感受性の測定は、米国 CLSI による M38-A2 に準じて測定した。各種抗真菌菌に対する感受性は菌種・菌株毎に異なり、少なくとも *in vitro* 実験系においては、薬剤間、菌種間、および菌株間における MIC の差異が認められたことから、白癬菌をはじめとする起因菌による爪・皮膚真菌症治療上においても抗真菌薬感受性を測定の上、適切な薬剤選択が行われる必要が示唆された。また、本症治療における各抗真菌薬の外用に加え、内用薬として併用使用が想定される薬剤との併用相互作用をチェッカーボード法によって測定したところ *in vitro* 実験系において明らかに相乗効果が認められる組み合わせが確認できた。

## P-008 (O1-1-4)

## 表在性白癬からのセロファン粘着テープによる簡易培養法

○金子 健彦<sup>1</sup>、三関 信夫<sup>2</sup><sup>1</sup>同愛記念 皮膚科、<sup>2</sup>同愛記念 検査科

従来より白癬からのセロファン粘着テープを用いた簡易培養が試みられてきたが、従来法と比較した検討は乏しい。今回、我々は足白癬 63 例、体部白癬 9 例、股部白癬 5 例より、マイコセル斜面培地に鱗屑を接種する従来法と、4~5cm のセロファン粘着テープを病変部に 3~4 回圧着した後にマイコセル平板培地上に静置する簡易法の両方を同時に施行し検討した。足白癬では 63 例中 17 例 (27.0%) で従来法と簡易法の両方で培養成功、10 例 (15.9%) で簡易法のみ成功、3 例 (4.8%) で従来法のみ成功し、分離菌株の内訳は *T. rubrum* 16 株、*T. mentagrophytes* 14 株であった。体部白癬では、9 例中 5 例 (55.6%) で従来法と簡易法の両方で培養成功、1 例 (11.1%) で簡易法のみ成功し、分離菌株は全て *T. rubrum* であった。股部白癬では、5 例中 2 例 (40.0%) で従来法と簡易法の両方で培養成功、従来法と簡易法のどちらかのみで成功した症例は 1 例ずつ (20.0%) であり、分離菌株は全て *T. rubrum* であった。

## P-009 (O1-1-5)

## ポリプロピレン製小物収納用ケースを用いた簡便なスライド培養法

○藤田 繁

藤田皮膚科クリニック

真菌培養は全ての真菌症の診断治療に必須ではないが、原因菌によって、治療法、患者への説明や予防対策などが異なるので、頭部白癬、顔や露出部の体部白癬、手白癬では行うべきである。真菌を分離培養することは市販のマイコセル斜面培地を用いれば、比較的容易である。しかし、真菌の同定に用いる従来のスライド培養法は難しい。既報<sup>1)</sup>より更に簡便な方法を報告する。【方法】内径 24mm のポリプロピレン製小物収納用ケース（ヒノデワシ）に 24×24mm のカバーグラスを入れる。被検菌が白癬菌であればカバーグラスの端を指で挟んで持ってもしつかえない。平板培地を菌種に応じて、7～10mm の四角形に切り出して置き、真菌を四辺に接種して、カバーグラスを被せ、ケースの蓋を閉める。これをシャーレに 4 個入れて、シャーレのふちをビニールテープで閉じて、ポリプロピレン製円筒形容器に入れて、フラン器で培養する。【結果】本法は密閉度が高く加湿用の水を使う必要はない。さらに、カバーグラスが固定されて動かないので、シャーレを傾けても問題はなく、従来法より持ち運びが容易である。小物収納用ケースを顕微鏡のステージに載せれば培養途中の真菌を観察できる。適切な時期にラクトフェノール・コットンブルー液で封入して観察する。本法により多数の標本を容易に作製可能で、診断価値が高い良い標本ができやすくなるので、ぜひ試みて頂きたい。

<sup>1)</sup>藤田繁：MB Derma, 179:17-23, 2011.

## P-010 (O1-1-6)

飼い猫 8 匹中 7 匹からも *Trichophyton mentagrophytes* が分離された、右胸の体部白癬○藤田 繁<sup>1)</sup>、望月 隆<sup>2)</sup><sup>1)</sup>藤田皮膚科クリニック、<sup>2)</sup>金沢医大 環境皮膚科

【症例】55 歳、女。【初診】平成 23 年 3 月 25 日【既往歴】甲状腺機能亢進症、高血圧。【家族歴】長男に体部白癬。【生活歴】猫を 8 匹飼育している。【現病歴】4～5 日前から右胸に落屑性紅斑が出現した。【現症】右胸の痒みを伴う 21×18mm の境界明瞭な、やや盛り上がった落屑性紅斑。【菌学的所見】鱗屑の直接鏡検で菌糸と分節分生子が認められた。鱗屑の真菌培養、テープ培養で同一形態の真菌が分離された。サブロー培地による巨大培養では中央淡褐色辺縁白色粉状、裏面黄褐色のコロニーが、スライド培養では葉巻型大分生子、ブドウ状に配列する球状小分生子、ラセン器官が認められたことから、*Trichophyton mentagrophytes* と同定した。飼い猫 8 匹中 7 匹からブラシ培養で患者分離株と似た *T. mentagrophytes* が分離された。分子生物学的には全て *Arthroderma vanbreuseghemii*。分離されなかった猫はふだんは他の猫とは行動を共にしていない。猫エイズに罹患した猫と猫白血病の猫には脱毛斑が認められ、ブラシ培養でそれぞれ、102 コロニー、57 コロニーが分離された。この 2 匹から他の猫と患者に感染したと考えられた。猫からヒトへの感染は子猫や老猫が原因となることが多いが、猫エイズや猫白血病の猫も原因となるので注意が必要と考えられる。

## P-011

女兒に発症した *Trichophyton rubrum* によるケルスス禿瘡の 1 例○竹之下 秀雄<sup>1)</sup>、安澤 数史<sup>2)</sup>、望月 隆<sup>2)</sup><sup>1)</sup>白河厚生総合病院、<sup>2)</sup>金沢医科大学

6 歳、女兒。初診の 2 ヶ月前より頭頂部に皮疹が出現したため、近医で加療されていた（頭部皮膚炎としてステロイド外用薬を塗布）が改善せず、当科紹介された。初診時、頭頂部にびらんを伴う紅斑があり、わずかに毛孔一致性の膿疱も散在し、一部で脱毛していた。初診時に、頭部白癬を疑い頭部の毛幹を KOH 直接鏡検したが、毛幹に真菌要素を確認できなかった。念のため、初診時に頭部の毛幹をサブロー寒天培地で培養しておいたところ、白色のコロニーが得られた。このため、再診時にあらためて頭部の毛幹を KOH 直接鏡検した結果、毛幹の内部と周囲に菌糸がみられた。得られたコロニーをテープ同定法で観察し丸い粒状の小分生子を確認した。このコロニーを用い PCR-RFLP 法を施行した結果、原因真菌は *T. rubrum* の泳動パターンを示した。膿疱部の生検で、毛包周囲の真皮膿瘍内に PAS 染色および Grocott 染色陽性の円形または連鎖状の形態を示す孢子の存在が確認された。以上より、本例を *T. rubrum* によるケルスス禿瘡と診断し、イトラコナゾール 50mg/day の内服を開始したところ、4 ヶ月後に軽快した。

## P-012 (O1-2-1)

ウサギから感染した *Arthroderma vanbreuseghemii* による白癬の家族例○榮 仁子<sup>1)</sup>、野口 博光<sup>2)</sup>、市之川 悠子<sup>3)</sup>、比留間 政太郎<sup>3)</sup><sup>1)</sup>寺尾病院 皮膚科、<sup>2)</sup>のぐち皮膚科、<sup>3)</sup>順天堂練馬病院 皮膚・アレルギー科

38 歳女、左頬部に径 16mm の落屑を伴う紅斑を認め、直接鏡検が陽性、白癬と診断した。マイコセル寒天培地 25℃ の培養で集落を分離し、巨大培養とスライド培養の形態学的特徴から *T. mentagrophytes* と同定した。さらにリボゾーム RNA 遺伝子の internal transcribed spacer 1 領域の塩基配列の解析により *A. vanbreuseghemii* と同定した。6 人家族で 5 歳男児も右下腿外側に径 25mm の落屑紅斑を認め、*A. vanbreuseghemii* を分離同定した。2 ヶ月前から生後 1 カ月のウサギ 2 匹を飼育しており、1 匹の耳の付け根に脱毛斑があった。体毛の培養検査で 2 匹から同様に *A. vanbreuseghemii* が分離同定され、ウサギが感染源である可能性が示唆された。治療はリナフタート外用を 2 ヶ月間行い、母子ともに症状は消失し、菌は陰性化した。2000 年以降、わが国で分子生物学的に *A. vanbreuseghemii* と同定された白癬の報告は自験例を含めて 19 件 30 例あり、感染動物としてはネコ、チンチラ、モルモットの報告がある。ウサギから感染した症例は本邦 1 例目であり、今後、注意を要するべきと考えた。

## P-013 (O1-2-2)

高齢女性に生じたステロイド外用歴のない *Trichophyton rubrum* によるケルスス禿瘡の1例

○小林 彩華、畑 康樹

済生会横浜市東部病院 皮膚科

症例：84歳女性。初診の約1か月前より頭部に皮疹が出現。市販のオロナイン®軟膏（ステロイドは含有せず）外用するも症状改善せず近医受診。ワセリン、抗菌剤含有軟膏を外用するも改善しないため、当科紹介受診。前頭部に12×14mm大の軽度隆起する脱毛を伴った紅斑局面を認めた。局面に小膿疱も伴い、易脱毛性であった。毛髪の鏡検で毛周囲に孢子連鎖を確認。組織では、真皮浅層から深層まで稠密な細胞浸潤を認め、特に毛囊周囲に高度なリンパ球、好中球主体の細胞浸潤を呈し、外毛根鞘部に好中球が入り込んでいる像もみられた。グロコット染色、PAS染色において、毛囊内外に菌糸および分節孢子連鎖を確認。サブローブドウ糖寒天培地を用いた培養で *Trichophyton rubrum* と思われる真菌の発育を認め、スライドカルチャーにて同定。同菌によるケルスス禿瘡と診断した。両足爪の白濁、肥厚を認め、同部の鏡検にて菌糸を確認し、爪白癬と診断。足爪白癬が感染源と思われたが、培養は不成功。テルビナフィン塩酸塩内服にて2週間で紅色局面は消退し、2ヶ月後には発毛も認め経過良好。確認した限り患部にステロイド外用の既往はなかった。

## P-015 (O1-2-4)

ネフローゼ症候群患者に生じた *Trichophyton rubrum* による白癬菌性膿瘍の1例

○福山 國太郎

JAとりで総合医療センター皮膚科

58歳男性。2010年2月23日初診。既往歴：ネフローゼ症候群（54歳）プレドニゾロン15mg/day、シクロスポリン100mg/day内服中。現病歴：数年前から陰部の掻痒。2010年1月から右鼠径部に皮下結節を認めた。近医皮膚科で股部白癬に対してルリコナゾールクリーム外用して略治。その後、結節を摘出し膿瘍であったため、精査目的に紹介。病理組織は膿瘍様であり、内部に好中球性膿瘍を入れ膿瘍壁は肉芽腫である。膿瘍壁近くの膿瘍に菌糸形菌要素を認めた。右鼠径部皮下に数個の皮下結節を認めた。CTでは最大17×10ミリ大。穿刺して得た膿から *Trichophyton rubrum* が培養された。テルビナフィン125mg/日2ヶ月内服にて軽快し以後再発を認めない。

## P-014 (O1-2-3)

ギニア人に生じた *T. rubrum* var. *raubitschekii* による頭部白癬の家族内感染例○比留間 翠<sup>1</sup>、市ノ川 悠子<sup>1</sup>、舟串 直子<sup>1</sup>、貞政 裕子<sup>1</sup>、比留間 政太郎<sup>1</sup>、杉田 隆<sup>2</sup><sup>1</sup>順天堂大 練馬病院 皮膚・アレルギー科、<sup>2</sup>明治薬科大学 微生物学教室

症例1. 1歳8か月、男児、ギニア人。約2か月前より頭部のふけが増加し、近医で治療を受けたが、治らないため初診。頭皮全体に痒みを認め、枇糠様の厚い鱗屑、丘疹を認め、鏡検にて真菌陽性。培養にて白色綿毛状の集落を認め、スライド培養で、洋梨状小分生子、腸詰様の分生子を認め、ITSとCHS1遺伝子解析で、*T. rubrum* var. *raubitschekii* と同定。イトリゾール内服と抗菌剤シャンプーで治癒。症例2. 11歳、女兒、小学生、症例1の姉。1-2年前より、ふけが増加。頭皮全体に枇糠様の厚い鱗屑を認め、鏡検にて真菌陽性。培養にて、同様の菌を分離。家族は、父、母、子供3人（11歳女兒、1歳8か月男児、2か月女兒）で、2006年にギニアより日本へ移住、父は印刷工。家族全員のブラシ検査で、症例1、2のみ菌陽性。本菌の分離は、欧州、アフリカ、ブラジル、ベトナム、中国から報告されているが、日本では犬の症例が1例あるのみである。症例2が、アフリカより持ち込んだものと考えられる。

## P-016 (O1-2-5)

## 白癬菌性肉芽腫の1例

○保母 彩子、張 恩実、坪井 良治

東医大 皮膚科

65歳男性。17歳時に全身の皮疹、両腋窩の膿瘍に対して某大学病院でグリセオフルビンの内服加療をうけるも薬剤による副作用で加療を自己中止していた。初診の1年前より左第2指と左前腕に腫瘤を自覚し皮膚科を受診。初診時、両手指爪甲が黄白濁、肥厚しており、手掌に角化と鱗屑を認めた。左第2指背DIP関節部にゴム様硬の1cm大の腫瘤があり、左前腕には表面に痂皮と瘻孔を有する約5cm大の弾性軟の腫瘤を認めた。トリコフィチン反応陰性、ツベルクリン反応陽性（発赤22×23mm、硬結なし）であった。直接鏡検では爪甲と手掌は糸状菌陽性、左前腕の腫瘤表面の鱗屑は糸状菌陰性。皮膚生検時に膿汁を認めたが顆粒はなく、組織学的に肉芽腫と膿瘍を認め、grocott染色で真皮深層と膿瘍部分に一致して桿棒状の菌要素を多数認めた。繰り返し実施した前腕の生検組織からの培養と菌DNAシーケンスにより原因菌を *Trichophyton rubrum* と決定し、白癬菌性肉芽腫と診断した。治療はイトラコナゾール100mg/dayの内服で腫瘤は縮小化した。治癒に至らず近傍に再発を繰り返している。本演題は2010年開催の第54回日本医真菌学会総会で「皮膚真菌性肉芽腫の1例」として発表したが、原因菌が特定されたため再度発表する。

P-017 (O1-2-6)

白癬疹の2例

○竹中 基<sup>1</sup>、吉崎 麻子<sup>1</sup>、西本 勝太郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>長崎大学病院 皮膚科・アレルギー科、  
<sup>2</sup>日本海員救済会会長崎病院

症例1：73歳女性。2009年10月頃から軀幹・四肢に紅斑や丘疹が多発するようになったが、ストロンゲストクラスのステロイド外用剤にて緩解していた。2010年9月前から急に足背に掻痒を伴う紅斑や丘疹が出現した。ストロンゲストクラスのステロイド外用剤を再開するも増悪、全身に紅斑、丘疹が多発するようになったため、当科を受診した。受診時、足背に落屑を付す紅斑を認め、下腿、足背、背部、手背などに小紅斑、丘疹の多発を認めた。足背の真菌検査陽性であり、培養結果から *Trichophyton rubrum* と同定された。下腿や背部からは真菌陰性であった。テルピナフィン内服を開始したところ、ステロイド外用剤の使用なしに、症状は治癒した。症例2：34歳女性。境界性パーソナリティ障害。2010年8月から踵に皮疹が出現し、近医皮膚科にて加療するも増悪するため、当科受診。踵に紅斑、落屑と軀幹四肢にも水疱、紅斑、丘疹を認めた。踵からの真菌検査陽性であったため、テルピナフィン内服と真菌検査陰性であった軀幹四肢にはステロイド外用を併用するもかえって増悪してきた。ステロイド外用剤を中止し、テルピナフィン内服のみを継続し、外用剤を非ステロイド系外用剤に変更したところ、比較的速やかに軽快した。

P-019

一大学女子柔道部における *Trichophyton tonsurans* 感染症

○坂元 とも子<sup>1</sup>、安澤 数史<sup>1</sup>、田邊 洋<sup>1</sup>、望月 隆<sup>1</sup>、  
豊本 貴嗣<sup>2</sup>

<sup>1</sup>金沢医大 皮膚科、<sup>2</sup>済生会高岡病院 皮膚科

2010年4月北陸地方の大学女子柔道部員において *T. tonsurans* 感染症が集団発生した。以降、指導者の依頼により2010年度4回、2011年度2回(6月現在)の検診を行なった。検診では部員全員に問診と頭部のヘアブラシ培養(HB法)を行い、また皮疹のある部員では患部よりセロハンテープを用いた培養(テープ法)を行った。

2010年4月、19人中6人からいずれかの方法で *T. tonsurans* が培養され、培養陽性者にはガイドラインに基づいた治療を行った。その後2010年5月、9月には感染者は1人のみであり、集団発生は終息したと考えられた。

2011年4月、新入生の加入後、皮疹の新生が認められ、検診では14人中6人から *T. tonsurans* が培養された。治療により6月には陽性者は1人に減少していた。本年度得られた6株のNTS領域のRFLP法(Mochizuki et al, Jpn J Infect Dis 60:188, 2007)のタイプは全株NTS I型であった。

2011年度の検診では、HB法、テープ法に加え、頭部の病巣の検出に皮膚糸状菌抗原検出キット(法木左近 真菌誌 51(Suppl.1):50, 2010)を試用したので、その結果を報告する。

P-018

Trichophytin より誘導されたマウス接触皮膚炎の解析

○中村 知矢<sup>1</sup>、西部 明子<sup>2</sup>、望月 隆<sup>2</sup>

<sup>1</sup>株式会社 池田模範堂 研究所 薬理グループ、  
<sup>2</sup>金沢医科大学 環境皮膚科

【背景】白癬菌感染症の動物モデルは、マウスでは白癬菌がほとんど生着出来ないため、専らモルモットを用いて行われてきた。しかしモルモットでは免疫学的解析、遺伝学的解析が困難であり、動物モデルにおける白癬菌炎症に関わる自然免疫系の発動や獲得免疫系への影響の調査は困難であった。そこで私たちは、白癬菌(*Trichophyton mentagrophyte*)の培養ろ液より抽出したTrichophytinをマウスに複数回塗布することで、白癬菌による炎症モデルを作成することを試みた。

【結果・考察】Th1優位なC57BL/6においては、炎症部位の耳介皮膚ではIFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-23の発現が、所属リンパ節ではIFN- $\gamma$ 、IL-17Aの発現が高まり、Th1細胞だけでなくTh17細胞が誘導されていることが示唆された。Th2優位なBALB/cにおいては、IL-4の産生や細胞をTh2に誘導するTSLPの発現が高まった。またC57BL/6では、Dectin-1の中和抗体によりIFN- $\gamma$ の産生亢進が抑制され、TrichophytinによるIFN- $\gamma$ の産生にはDectin-1が重要な働きをしていることが明らかになった。

【結論】Th1優位あるいはTh2優位な個体差間で白癬菌感染に対する免疫応答が異なる可能性が示唆された。

P-020

頭部白癬診断のためのHairbrush培養法とCytobrush培養法の比較検討

○市之川 悠子<sup>1</sup>、比留間 翠<sup>1</sup>、舟串 直子<sup>1</sup>、貞政 裕子<sup>1</sup>、  
比留間 政太郎<sup>1</sup>、小川 祐美<sup>2</sup>、廣瀬 伸良<sup>3</sup>

<sup>1</sup>順天堂大 練馬、<sup>2</sup>順天堂大 皮膚科、  
<sup>3</sup>順天堂大 健康スポーツ

わが国では *T. tonsurans* 感染症は、格闘技選手の間で蔓延し、最近では保菌者が増加している。頭部白癬のスクリーニング検査として、Hairbrush培養法は極めて優れた検査法であるが、ブラシの大きさが大きく、頭部白癬の多数の患者を検査するには、広い検査スペースが必要でしかも煩雑であり、検体の運搬にも費用がかさむなどの欠点がある。今回は病院であれば簡単に入手できる子宮頸部細胞採取用の八田式頸管ブラシ(Cytobrush)を用いて、頭部白癬患者を培養し、Hairbrush培養法と比較した。対象と方法：2011年度東京学生柔道連盟選手のうち、Hairbrush培養陽性者71名に対して、再度Hairbrush培養法とCytobrush培養法を行った。Hairbrush培養法は従来の方法で行い、Cytobrush培養法では、頭皮全体を100回程良く擦るように指示した。結果：Hairbrush培養法で10~20コロニー以上の患者で、Cytobrush培養法は陽性となった。両者での培養菌量はほぼ相関がみられた。考案：頭部白癬のスクリーニング検査として、Cytobrush培養法は、手軽に施行でき、有用な検査となり得ると考えた。

## P-021 (O1-3-1)

**Trichophyton tonsurans の NTS 領域の多型性に  
基づく分子疫学的検討**○安澤 数史<sup>1,2</sup>、望月 隆<sup>1,2</sup>、坂元 とも子<sup>1</sup>、田邊 洋<sup>1</sup>、  
石崎 宏<sup>2</sup><sup>1</sup>金沢医大 皮膚科、<sup>2</sup>金沢医大 皮膚真菌 (ノバルティスファーマ)

格闘技競技者間における *Trichophyton tonsurans* 感染症は未だ流行の収束にはほど遠く、現在も多くの患者の新生や再発が見られる。これらの患者から 2006 年以降 2010 年末までに新規に分離された菌株についてリボソーム RNA 遺伝子の NTS 領域の RFLP 分析法 (Mochizuki et al. Jpn J Infect Dis 60:188-192, 2007) によりタイプ分けを行った。使用菌株は 263 株で、ほとんどが全国各地の施設から分与された株である。由来は柔道 185 株、レスリング 32 株、相撲 30 株、その他 16 株で、この 16 株は散発例、家族、友人からの感染が疑われた例からの株を含む。タイプ分けでは 4 つの遺伝子型が認められ、NTS I 243 株、NTS II 13 株、NTS III 6 株、NTS VII 1 株であった。柔道由来株は 185 株中 180 株 (97.3%) が NTS I、レスリング由来株は NTS I が 32 株中 19 株 (59.4%)、NTS II 株が 12 株 (37.5%) であり、この割合はともに 2002-2006 年度に分離された菌株における結果 (Mochizuki et al. Jpn J Infect Dis 60:188-192, 2007) とほぼ同じであった。相撲由来の 30 株は全て NTS I であった。家族例では NTS II 株による父子例が 1 例見られたが、他は NTS I による例であった。次いで NTS I、NTS II の分離株の各 10 株、NTS III の 4 株について微量液体希釈法により TBF、ITCZ、FCZ、GRF の MIC を求めた。この 24 株の MIC は TBF 0.064-0.004 μg/ml、ITCZ 0.13-0.001、FCZ 16-0.5、GRF 4-0.25 で、NTS I 株と NTS II 株で大きな差はなかった。

## P-023 (O1-3-3)

**東京学生柔道連盟における *T. tonsurans* 感染症への  
取り組みとその成果**○廣瀬 伸良、菅波 盛雄、田村 昌大、小川 祐美、  
比留間 政太郎

順天堂大 柔道

わが国で *T. tonsurans* 感染症が流行して約 10 年が経過したが、競技現場における散発的な感染例はいまだ治まる状況にない。東京学生柔道連盟では 2008 年度から 4 年間にわたり、ブラシ培養検査と治療、罹患状況の質問紙調査を継続的に実施している。本研究では過去 4 年間の調査結果をもとに活動の成果と今後の課題について言及する。【対象と方法】2008 年度～2011 年度における連盟登録約 50 大学チームの柔道選手 (約 1300 名) を対象に同感染症の啓発活動をおこない、質問紙と頭部ブラシ培養検査による調査を試みた。頭部陽性者には専門医での治療を指導し、3 ヶ月後に再ブラシ検査をおこなった。【結果】2009 年度から 3 年間の頭部ブラシ培養検査による陽性者数は 2008 年度に比較して低下傾向を示した。また、陽性者はガイドラインに沿った治療により毎年 85% 以上が陰性化した。2011 年度における学年別の陽性者数では 1 年生 (新入生) が 67% を占め、他の 3 学年と比較して非常に高い罹患率を示した。2009 年度～2011 年度における陽性者の 90% 以上が「現在、白癬無し」と回答しており、*T. tonsurans* 感染症に感染している大学柔道選手の大部分が無症候キャリアであることが推察された。【検討】2011 年度の検査では頭部陽性者の 70% 近くが新入生であったことから若年層の柔道選手を対象にした啓発の強化と競技組織としての定期的な頭部ブラシ検査の必要性が示された。

## P-022 (O1-3-2)

**Trichophyton tonsurans 感染症 10 年の推移**

○笠井 達也

笠井皮膚科

2011 年 6 月初めて *T. tonsurans* の感染を確認してから本年 4 月までの 10 年間に当院を受診した本症例は 64 例、再感染例を数えると延べ 71 例である。年次別には 2003 年が 14 例と最多で、次いで 2005 年が 12 例。当初は柔道強豪校の学生の集団発生が多かったが、その後は指導の結果当初多発した施設では散発的な発生に止まり、近年は一般の高校からの症例が主体となった。罹患年齢は 16～19 歳が 35 例と過半数を占め、20～24 歳 16 名、11～15 歳 8 例、30 歳以上 2 名、5 歳以下は 1 歳 5 か月女児の 1 名で、症例の大半は高校、大学及び専門学校生が占める。また本人が直接競技に関与しない例は 2 名に止まり、格闘技 2 名、レスリング 5 名以外は全て柔道競技者であった。非競技者 2 例中 1 例はレスリングコーチの父親から感染の幼児、1 例は高校柔道部員の弟からの感染でいずれも女性。女性例は他には大学柔道部員 2 例の計 4 例に止まる。罹患部位では上肢 32、顔面 22、頸項部 14 例、躯幹 10 例、耳介とその周囲 9 例で、頭部白癬は 12 例に止まり、柔道選手の場合競技時の露出部位に多い。治療は当初外用を主体としていたが、外用のみでは毛内に菌が残存する例を経験してから内服併用例が多い。初診のみで以後受診しなかった症例も少なくない。再感染例は 5 例で全く異なる部位に生じており、多くは対外試合後に出現していた。主な症例を供覧する。

## P-024 (O1-3-4)

**Trichophyton tonsurans による急性深在性生毛  
部白癬の 1 例**○下山 陽也<sup>1</sup>、鈴木 智香子<sup>1</sup>、篠田 大介<sup>1</sup>、清 佳浩<sup>1</sup>、  
横村 浩一<sup>2</sup><sup>1</sup>帝京溝口 皮膚科、<sup>2</sup>帝京大学医真菌センター

症例は 41 歳、男。4 ヶ月前よりわずかにそう痒を伴う皮疹が出現。近医を 2 か所受診するも真菌陰性のためステロイド外用剤を処方されたが症状改善せず、2010 年 6 月 14 日当科初診となる。週 2 回少年柔道のコーチをしている。初診時臨床所見：右前腕部に径 1cm ほどの円形、鱗屑を付す紅斑局面。浸潤を触れ、一部にびらんを形成し、黄色痂皮が付着する。KOH 直接鏡検は陽性。生毛内に菌要素は認めなかった。培養して得られたコロニーより DNA シークエンスを行ったところ、*Trichophyton tonsurans* と判定された。テルビナフィン 125mg 内服加療を開始したところ、約 1 ヶ月後に皮疹は改善した。2011 年 6 月の時点で再発や他部位に臨床症状は見られない。

P-025 (O1-3-5)

ウサギが関与した *Microsporum canis* による  
頭部および体部白癬の1例

○山口 さやか、宮里 仁奈、平良 清人、細川 篤、  
高橋 健造、上里 博  
琉球大 皮膚科

症例は9歳女児、初診の2か月前より頭部のかゆみを伴う皮疹が出現し、腹部にも皮疹が拡大した。近医でステロイド軟膏による治療を受け症状が悪化した。当科初診時、頭部には鱗屑を伴う紅斑が散在し、脱毛と5~10mm程度で切れた毛髪がみられた。毛髪に虫卵の付着がみられ、頭シラミを合併していた。また、体幹、四肢にも鱗屑を伴う環状の紅斑が散在していた。患児の頭部毛髪を直接鏡検したところ、毛髪の周囲に胞子が多数みられ、体部皮疹の直接鏡検では菌糸を確認した。患児は2年前より室内ペットとしてウサギ1羽を飼っており、また野良猫との接触があった。患者頭部とウサギのヘアブラシ培養(マイコセル培地)では、ともに *Microsporum canis* (*M. canis*) が培養された。PCR検査で、ITS領域を調べたところ、患者頭部およびウサギから分離培養された真菌が *M. canis* の塩基配列と一致した。これらの結果より、ウサギが関与した *M. canis* による頭部、体部白癬と診断した。治療はイトラコナゾール130mg/日(5.0mg/kg/日)を2か月間内服し、皮疹は治癒した。

P-026 (O1-3-6)

野良ネコから感染した *Microsporum canis* による  
体部白癬の1例

○室 繭子、張 恩実、坪井 良治  
東京医大 皮膚科

44才女性。7匹のネコを飼育している。数週間前に脱毛のある野良ネコを拾ってきて飼育を始めた。約1週間前より両上肢、腹部に掻痒性皮疹を生じたため近医皮膚科を受診した。受診時、両前腕および腹部に、径1cm大の境界明瞭で辺縁に鱗屑を伴う紅斑が5個認められた。足には皮疹は認められなかった。左前腕病変の直接鏡検は陽性であった。ネコを飼育していることから *Microsporum canis* による体部白癬を疑い、塩酸テルビナフィン125mg/日内服、ルリコナゾール液外用にて治療を行い、3週間略治した。菌種同定を当科にて行った。患者の落屑およびネコの毛をサブローデキストロール寒天培地(SDA)にて培養したところ、両者とも糸状菌が発育した。SDAによる巨大培養では辺縁が放射状で中心部がやや隆起した、黄白色絨毛状のコロニーが観察された。同培地でのスライドカルチャーでは、紡錘形で両端がこぶ状を呈し、6~10個の細胞からなる大分生子を認めた。患者の落屑から分離培養された真菌よりDNAを抽出し、シーケンスを行ったところ *M. canis* と100%一致した。以上の結果から、*M. canis* による体部白癬と診断した。

P-027

*Microsporum canis* による白癬の3例

○小林 憲<sup>1</sup>、石崎 純子<sup>1</sup>、洲崎 玲子<sup>1</sup>、澤田 美月<sup>1</sup>、  
二宮 淳也<sup>1,2</sup>、田中 勝<sup>1</sup>、原田 敬之<sup>1</sup>、畑 三恵子<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>東京女子医科大学東医療センター 皮膚科、<sup>2</sup>ながせ皮フ科、  
<sup>3</sup>高野医科クリニック

症例1:5歳女児。主訴:頭部の脱毛。軀幹、下腿の皮疹。現病歴:2010年12月初旬より右側腹部、右下腿に皮疹が出現、頭部に脱毛を生じた。ステロイド外用にて増悪。現症:左側頭部に痂皮を付着し浸潤をふれる脱毛巣。顔面、右側腹部、右下腿に膿疱を混じる紅斑ないし膿痂疹が多発。掻痒あり。ケルスス禿瘡、体部白癬と診断。治療経過:イトラコナゾール(ITCZ)内服(4mg/kg/日)にて9週で治癒。

症例2:7歳女児。症例1の姉。主訴:軀幹の皮疹。現病歴:2010年12月下旬より背部に掻痒を伴う皮疹が出現。抗アレルギー薬内服、ステロイド外用にて増悪。現症:軀幹に境界明瞭の落屑性紅斑が散在、多発。体部白癬と診断。治療経過:ITCZ内服(4mg/kg/日)にて7週で治癒。

症例3:75歳女。主訴:前腕の皮疹。既往歴:肝機能障害。現病歴:2011年2月中旬より右前腕伸側に皮疹が出現。現症:右前腕伸側に境界明瞭な落屑性環状紅斑。体部白癬と診断。治療経過:テルビナフィン内服(125mg/日)にて8週で治癒。

菌学的所見:全症例とも直接鏡検で菌要素陽性。培養、スライドカルチャーにて *Microsporum* (*M.*) *canis* を分離、同定した。また症例1、2の祖母宅の猫、症例3の飼い猫の毛からも *M. canis* が分離された。

最近、本菌に対する認識や啓発が低下していることが危惧される。感染原となる猫はペットの主流であり今後も継続的な注意が必要と考える。

P-028

猫からの感染が考えられた *Microsporum canis* による  
体部白癬の姉妹例

○前田 修子、佐藤 麻紀、河野 克之、毛利 忍  
横浜市立市民病院

症例1は7歳、女児。初診の1か月前より顔面、頸部、軀幹にそう痒を伴う落屑性紅斑が多数出現し、徐々に増大した。症例2は1歳、女児(症例1の妹)。同時期より、顔面、頸部にそう痒を伴う落屑性紅斑が出現した。症状出現1か月前から猫を飼育しており、脱毛斑があった。両症例とも、患者皮疹部鱗屑からのKOH直接鏡検では多数の真菌要素を認めた。患者鱗屑をサブロー寒天培地で培養したところ、淡黄色の絨毛状コロニーを形成した。以上より、症例1、2を猫から感染した *Microsporum canis* による体部白癬と診断した。症例1は初診時よりブテナフィン塩酸塩クリームを外用した。初診4週後より、頭部に境界明瞭な紅斑を認め、紅斑表面は鱗屑が付着しており、一部脱毛もあったため、イトコナゾール内服治療を併用したところ、内服10週間で治癒した。症例2はブテナフィン塩酸塩クリームを外用した結果、症状は略治となった。患者、家族ともに治療し、室内の十分な掃除や感染に関与すると思われる寝具やマットの洗濯などの居住環境の整備を行い、再発なく経過している。患児より遅れて父母にも同様の症状がみられた。猫などペットからの感染に注意すべきだと考えた。

## P-029

膿皮症様の外観を呈した *Microsporum canis* による Celsus 禿瘡の 1 例

○辻本 友高

長岡赤十字病院皮膚科

89 歳女性。家族歴・既往歴に特記すべきことなし。初診 1 ヶ月前にパーマをかけた後、頭部に紅斑が出現。近医皮膚科を受診しステロイド外用、抗生剤内服を処方されたが軽快せず、膿疱・痂皮が拡大しほぼ全頭性に脱毛をきたした。激しい疼痛、夜間不眠、食欲低下もきたすようになったため、当科を紹介され入院。入院時血液検査では CRP 11.17 mg/dl、WBC 16100/μl と強い炎症所見を認めた。KOH 直接鏡検は陰性。膿瘍からの培養ではグラム陽性球菌が少数検出されたのみで真菌は認められなかった。サブロー寒天培地培養では絨毛状で表面が黄白色、裏面が黄色を呈するコロニーを認め、スライドカルチャーでは隔壁のある直線状の菌体と先端の細い紡錘形で厚い隔壁を有する多房性の大分生子を多数認めた。以上より *Microsporum canis* による Celsus 禿瘡と診断し、局所は連日洗浄後ゲーベン Cr 外用とし、ITCZ 200mg/日 7 日間のパルス療法を計 2 回施行した。治療後数ヶ月で毛髪の新生を認め、脱毛斑はほぼ認められなくなった。イヌ・ネコの飼育歴はなかったが、野良猫が自宅に侵入することがあり、感染源の可能性が示唆された。高齢者の頭部に脱毛を来す疾患としては、多発性円形脱毛症、細菌や梅毒による感染あるいは SLE 等に伴う瘢痕性脱毛症、尋常性乾癬、悪性リンパ腫など多岐にわたる。近年報告例が少なくなっているものの頭部に脱毛を来す疾患として真菌感染症は常に念頭に置く必要がある。

## P-031 (O1-4-2)

*Aspergillus sydowii* による爪真菌症の 1 例○野口 博光<sup>1</sup>、山田 理子<sup>1</sup>、杉田 隆<sup>2</sup>、市之川 悠子<sup>3</sup>、比留間 政太郎<sup>3</sup>

<sup>1</sup>のぐち皮ふ科、<sup>2</sup>明治薬科大 微生物、  
<sup>3</sup>順天堂練馬病院 皮膚・アレルギー科

*Aspergillus sydowii* による爪真菌症はまれであり、診断が難しい。今回、本症を分子生物学的手法により診断し得たので報告する。53 歳女性。既往歴は特になし。2010 年 6 月、約 4 年前に右第 1 趾爪の混濁に気づいていたが、爪の周囲にかゆみを生じて来院した。右第 1 趾爪に混濁肥厚があり、正常爪に占める混濁部の面積は 57.3% であった。直接鏡検で隔壁がある太い菌糸と黒色の胞子を認め、サブロードウ糖寒天培地 25℃ の巨大培養で中央赤褐色、周囲は灰青緑色の集落、スライド培養で分生子頭に放射状に配列した分生子を認め、*Aspergillus* 属による爪真菌症が考えられた。血算・生化学検査に異常はなかった。爪から直接 DNA を抽出し、リボゾーム RNA 遺伝子の internal transcribed spacer 1 および 2 領域の塩基配列の解析を行った結果、*A. sydowii* と同定した。イトラコナゾール (ITCZ) の最小阻止濃度 (MIC) は 0.25 μg/mL で有用と考えられたため、ITCZ 400mg/日 7 日間を 1 カ月に 1 回、3 回のパルス療法を行った。治療終了 6 か月後に正常爪に占める混濁部の面積は 17.9% に縮小し、症状は改善したが、現在も経過観察中である。

## P-030 (O1-4-1)

## 爪白癬動物モデルを用いた肉眼的所見と病理組織所見との相関における検討

○鈴木 琢<sup>1</sup>、久保田 信雄<sup>2</sup>、島村 剛<sup>2</sup>、渋谷 和俊<sup>3</sup><sup>1</sup>東邦大学医療センター大橋病院・皮膚科、<sup>2</sup>(株) ポーラファルマ 医薬研究所、<sup>3</sup>東邦大学医学部病院病理学教室

過去に爪白癬症を病理組織学的に検討した報告は散見するが、爪甲表面からの肉眼的所見と病理組織学的所見についての詳細な検討を行った報告は少ない。我々は爪白癬モデルを用いて肉眼的所見と病理組織学的所見との相関について画像解析を用いて解析した。材料と方法：日本白色種ウサギ (Kb: JW、雄) に *T. mentagrophytes* (TIMM2789) を接種した爪白癬モデルを作製し、馴化 3 週間、感染 2 週間を実施後、0 週間、2 週間、6 週間放置した 3 群について両後足の爪甲の肉眼的所見と PAS 反応を施行した病理組織標本各 90 検体の観察を行った。感染爪の画像は Photoshop LE (Adobe 社) にて CASMATCH<sup>®</sup> (ベアーメディック社) を用いて色調補正を行い、爪甲表面の 3 地点 (爪上皮基部、中間部、爪上皮末端部) での RGB 値を測定し感染爪と非感染爪を比較した。結果：R、G 値は放置期間が長期化するほど正の相関があったが感染爪と非感染爪との比較において明らかな差はなかった。一方病理組織学的に爪甲内での菌の占拠率を求めたところ放置期間に依存して菌が増加しており、肉眼的な爪甲の白濁 (色調) と爪白癬の重症度は必ずしも一致していなかった。よって爪白癬の治療効果の評価は肉眼的検討よりむしろ菌学的検索が必要であり、菌学的確認の重要性を再認識する結果となった。

## P-032 (O1-4-3)

*Fusarium verticillioides* による爪真菌症の 2 例○宮里 仁奈<sup>1,2</sup>、山口 さやか<sup>2</sup>、細川 篤<sup>2</sup>、上里 博<sup>2</sup><sup>1</sup>沖縄赤十字病院 皮膚科、<sup>2</sup>琉球大 皮膚科

症例 1: 79 歳、男性。膀胱癌・前立腺癌の既往がある。初診の数ヶ月前に左足趾爪甲の白濁を自覚し、増悪傾向のため 2011 年 6 月に近医皮膚科を受診した。左 1~4 趾爪甲の白濁と軽度の肥厚を認めた。症例 2: 57 歳、男性。初診の半年前より右 1 趾爪甲の一部が白濁し、拡大傾向のため近医皮膚科を受診した。爪半月まで及ぶ爪甲の白濁と軽度の肥厚を認めた。2 症例とも直接鏡検で多彩な形状の真菌要素が観察され、SDA 培地に紫色の色素産生を伴う灰白色絨毛状集落が純培養された。スライド培養で卵形~円柱形の小分生子と三日月型~カーブした円筒形で隔壁を有する大分生子が観察された。本菌を分子生物学的に *F. verticillioides* と同定した。症例 1 は塩酸テルピナフィンを外用中である。症例 2 はイトラコナゾール (パルス療法) が無効であった。同真菌の抗真菌剤に対する感受性は低く、爪真菌症では物理的な除去が有用ではないかと考えられた。症例 1 は免疫不全を伴う基礎疾患があり環境中からの経気道感染の注意が必要と考えられた。

## P-033 (O1-4-4)

## 足、爪白癬患者の生活背景アンケート調査

○田宮 久詩<sup>1</sup>、小林 裕美<sup>1</sup>、柳原 茂人<sup>1</sup>、金山 美恵<sup>2</sup>、  
中西 健史<sup>1</sup>、石井 正光<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学、  
<sup>2</sup>池田回生病院皮膚科

＜背景＞足白癬は皮膚表在性真菌症のうちで最も多い病型である。また足白癬に続発して爪白癬も合併している例も少なくない。それらの罹患については、患者の生活背景が大きな影響を与えられ考えられるが、それについて詳細に調べた報告は少ない。＜目的＞足、爪白癬患者を対象に、独自に作成した患者アンケートを用いて生活背景の違いを調査した。＜方法＞2011年1月1日より5月31日までに大阪市大皮膚科を受診し、検鏡にて足、爪白癬と診断した計40名の患者を、足白癬のみ(n=9)、足及び爪白癬合併(n=15)、爪白癬のみ(n=16)の3群に群分けした。患者アンケートは、足、衣類、部屋の清潔度、靴、発汗量、スポーツ、食生活、ペット、同居人の白癬、糖尿病合併の有無などについて行った。＜結果＞足及び爪白癬合併患者は、部屋の掃除回数他群よりも有意に少なかった。また足白癬のみの患者は、同居人に白癬患者がいる率が有意に高かった。その他の項目では有意差は認められなかったものの、足及び爪白癬合併患者は、入浴回数、洗濯回数、風呂マット交換が少ない傾向が見られた。また爪白癬患者は糖尿病の合併が多い傾向があった。＜考察＞局所の清潔、部屋の掃除は足および爪白癬合併を減らす可能性がある。また足白癬は同居人の治療も必要であることが示唆された。このように足爪白癬の治療には患者の生活背景を詳細に問診し把握することが重要と考えられた。

## P-035 (O2-8-1)

## Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法を用いたスポロトリコーシスの遺伝子診断

○辻 学<sup>1</sup>、高原 正和<sup>1</sup>、松田 哲男<sup>1</sup>、竹井 賢二郎<sup>1</sup>、  
中原 真希子<sup>2</sup>、佐藤 典子<sup>3</sup>、今福 信一<sup>3</sup>、古江 増隆<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大皮膚科、<sup>2</sup>九州中央病院皮膚科、  
<sup>3</sup>福岡大学医学部皮膚科学教室

スポロトリコーシスは、*Sporothrix schenckii* (*S. schenckii*) による皮膚感染症である。診断には、病変部の検体を真菌培養し、形態学的に菌を同定する必要がある。しかし、菌の生育が認められない場合には診断に苦慮する。また、小児のスポロトリコーシスでは、好発部位である眼周囲の皮膚生検に困難を伴うことも多い。そこで今回我々は、LAMP法による *S. schenckii* に特異的な遺伝子の増幅・検出を試みた。LAMP法は、新しい遺伝子増幅法で、PCR法と比べて感度及び特異度が高く、等温下で増幅を行い、増幅産物が目視可能なため電気泳動が不要で、検出までの時間が非常に短いという利点がある。我々は、*S. schenckii* の 18S ribosomal RNA 遺伝子の特異的に増幅するプライマーを作成し、LAMP法を行った。*S. schenckii* (7strains) と他の深在性真菌症の起因菌 (11strains) に対して LAMP法を行い、約90分の操作時間で *S. schenckii* のみを特異的に検出した。LAMP法の感度は nested PCR法とほぼ同等であった。生検標本やパラフィン標本中に含まれる *S. schenckii* も検出可能で、本手法はスポロトリコーシスの診断に非常に有用な手段であると考えられた。

## P-034 (O1-4-5)

## 爪白癬に対する Nd:YAG レーザーの効果についての検討

○木村 有太子<sup>1</sup>、竹内 かおり<sup>1</sup>、木下 綾子<sup>1</sup>、  
高森 建二<sup>1</sup>、須賀 康<sup>1</sup>、比留間 政太郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>順天堂大浦安 皮膚科、<sup>2</sup>順天堂大練馬 皮膚科

爪白癬は皮膚糸状菌感染により、爪甲が白濁、粗造、脆弱化する難治性あるいは再発を繰り返す疾患である。そこで、今回我々は爪白癬に対する Nd:YAG レーザー照射療法の有効性及び安全性の検討をおこなった。対象は、中等症～重症の爪白癬を有し、1年以内に内服治療の既往がない難治性の爪白癬の患者ボランティア合計11名(合計33趾)とした。方法は、キュテラ社製の Nd:YAG レーザー Genesis™ を用いて、病爪に対して 20～200ショット(第1趾に対しては 100～200ショット、第2～5趾に対しては 20～100ショット)、0.3msec、14J/cm<sup>2</sup>、5Hz の設定で中空照射を行ない、4～24週間後に効果判定を行なった。結果は、いずれの症例でも抗真菌剤の併用を行わなかったにも関わらず、11名中の7名(33趾中の22趾)で混濁比の明らかな改善が見られた。過去に内服療法を試みたが改善が得られず、放置されていた爪白癬にも有効であった症例もみられた。また、照射中に熱さを感じても、疼痛や熱傷が生じた例はなく、炎症後色素沈着などの副作用も見られなかった。以上より、本療法は抗真菌剤の治療効果が不十分な患者や、副作用のため内服療法が困難な患者などにとっては有用なオプションであると考えられた。

## P-036 (O2-8-2)

## スポロトリコーシスの1例と当院のまとめ

○高瀬 孝子

高瀬皮膚科医院

患者；68歳、農夫。初診；2005年10月17日。主訴；右手背の皮疹。現病歴；同年2月、材木のトゲを刺し、皮疹を生じ、徐々に拡大、近医外科から紹介され受診。現症；右手背、60×63mm大の範囲に3個の痂皮を付着する結節性病変が融合。スポロトリコーシスを疑い生検施行。臨床検査値；血算、生化学にて特に異常なし。スポロトリキン皮内反応；13×15mm、紅斑陽性。病理組織像；HE染色では、表皮は肥厚し、真皮全層にわたる多彩な炎症性細胞よりなる密な細胞浸潤があり、巨細胞、微小膿瘍を混じる。PAS染色では、多数のユーリ胞子、細胞内胞子、分芽胞子も見られた。菌学；生検組織片からの培養では灰褐色、湿性、気中菌糸に乏しい集落を形成。スライド培養では菌糸側壁に1個、また先端に花びら状に楕円形の分生子を付着。いわゆる仮軸型の分生子形成法を示した。以上から分離菌を *Sporothrix schenckii* と同定。本症をスポロトリコーシス(固定型)と診断。治療は白金カイロによる局所温熱療法とヨードカリ 0.9g/日の内服にて約3カ月で癩痕治癒した。その後の再発なし。当院では、過去19年間(1992～2011)に12例の本症を観察した。その概要も合わせて報告する。19年間、約7万人の患者の中の12例であった。

## P-037 (O2-8-3)

## 右第一指に嚢腫を形成した黒色菌糸症の1例

○竹井 賢二郎、高原 正和、辻 学、加藤 しおり、  
松田 哲男、古江 増隆  
九州大 皮膚科

78歳、女性。糖尿病による腎不全のため腹膜透析中。2010年8月に右第一指基部に皮下結節を自覚した。外傷の既往はないという。次第に増大したため、2011年1月当科を受診した。右第一指IP関節からMP関節にかけて、径約2cm、弾性硬の皮下結節が認められた。自覚症状はなかった。皮膚超音波検査では、内部低エコーで、比較的境界明瞭な嚢腫様構造が認められた。病理組織学的検査では、リンパ球、好中球、組織球を主体とした著明な炎症性細胞浸潤があり、褐色調の菌糸性菌要素が認められ、PAS染色、グロコット染色に陽性であった。生検組織をサブローデキストロース寒天培地に接種したところ、表面がピロッド状で黒褐色調の単一な集落が分離された（現在、同定中）。黒色菌糸症と診断し、イトラコナゾール200mg内服を5週間投与により病変は縮小した。その後消化器症状の副作用のため、イトラコナゾール100mgに減量し、現在も加療中である。

## P-039 (O2-8-5)

## 白血病男児に生じた disseminated Fusariosis の1例

○高橋 秀典<sup>1</sup>、熊切 正信<sup>1</sup>、岩崎 博道<sup>2</sup>、望月 隆<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>福井大 皮膚科、<sup>2</sup>福井大 第一内科、<sup>3</sup>金沢医大 皮膚科

患者：12歳、男児。初診：2010年8月。主訴：顔面・四肢に散在する皮疹。現病歴：7歳時発症の急性リンパ性白血病に対して非血縁同種骨髄移植を2回施行されたがいずれも再発。その後病勢コントロール目的に化学療法を繰り返し施行されている。2010年8月中旬から顔面や四肢に紅暈を伴い中央に黒色の痂皮がある皮疹が生じ次第に増数するようになった。家族歴に特別な事はなく海外渡航歴もない。家業は農業。初診時現症：頭頸部・四肢に径1～2cm程度で紅暈を伴い、中央は黒色の痂皮や潰瘍を形成する水疱・膿疱が散在している。病理組織像：真皮から皮下脂肪層にかけて、厚膜胞子を形成する糸状菌が血管中心性に増殖。培養結果：中央が紅色調で辺縁は白色の綿毛状のコロニーで、スライド培養ではラクトフェノールコットンブルー染色液に濃染する糸状菌と三日月型分生子の集塊。ITS領域の塩基配列は*F. proliferatum* (MAFF410715株)と100%一致。治療と経過：VRCZとL-AMP併用による治療を行ったが、2010年10月上旬、肺炎にて永眠。

## P-038 (O2-8-4)

顔面に生じた *Fonsecaea monophora* によるクロモブラストミコーシスの1例

○福田 俊平<sup>1</sup>、楠原 正洋<sup>2</sup>、名嘉真 武国<sup>1</sup>、橋本 隆<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>久留米大 皮膚科、<sup>2</sup>楠原皮膚科医院

59歳、女性。佐賀県鳥栖市在住。初診の2ヶ月前より左頬部に褐色調の痂皮を伴う紅色小結節を認め、軽快しないため当科を受診した。精査目的で皮膚生検を施行したところ、病理組織所見では真皮層に肉芽腫性炎症を呈し、sclerotic cellを認めた。痂皮ならびに生検組織の真菌培養にて、表面が絨毛状で黒色の集落を認めた。スライド培養ではCladosporium型とRhinocladiella型の分生子を形成していた。リボソームRNA遺伝子のinternal transcribed spacer領域における塩基配列の解析により、本菌株を*Fonsecaea monophora*と同定し、本症例を同菌によるクロモブラストミコーシスと診断した。病変の大きさから外科的治療法の適応と考え、単純切除術を施行した。分子生物学的検査法の発展により、*Fonsecaea*属はDNAの塩基配列に基づき*F. pedrosoi*、*F. monophora*、*F. nubica*の3菌種に大きく分類されるようになってきている。*F. monophora*は、クロモブラストミコーシスの原因菌種として最も多く報告されている*F. pedrosoi*と形態学的には区別が困難であるため、*Fonsecaea*属の菌種同定に関しては今後分子生物学的検討が必要と思われた。

## P-040 (O2-8-6)

易感染性宿主に発見されたケタマカビ (*Chaetomium* 属) 感染症

○平澤 祐輔<sup>1</sup>、比留間 政太郎<sup>2</sup>、池田 志孝<sup>1</sup>、菊池 賢<sup>3</sup>、  
佐野 文子<sup>4</sup>、矢口 貴志<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>順天大 皮膚科、<sup>2</sup>順天大練馬病院 皮膚科、  
<sup>3</sup>順天大 総合診療科、  
<sup>4</sup>琉球大 農学部亜熱帯地域農学科、  
<sup>5</sup>千葉大 真菌医学研究センター

56歳女性。重症筋無力症と胸腺腫でプレドニゾロン22.5mg内服中。平成22年8月に下肢の腫脹、疼痛とともに39度台の発熱が出現。当院呼吸器内科に入院。経過中に左側腹部に腫瘤を触知し、CTで皮下膿瘍と考えられたため皮膚科を受診。切開したところ乳白色の漿液が多量に排出。この漿液の培養で真菌が検出され、β-DGが上昇していた。その後、腹部と両下肢にも皮下膿瘍が多発、自壊し、それぞれの創部からも同様の真菌が検出された。28S Ribosomal DNA解析を行ったところ、*Chaetomium*属関連菌種 (*Chaetomium pilosum*、*Chaetomium globosum*)と高い相同性を示した。併せて*Chaetomium*属菌による全身感染症の報告例のまとめを示す。

## P-041

## 臀部に生じた原発性皮膚ノカルジア症の1例

○鈴木 智香子<sup>1</sup>、篠田 大介<sup>1</sup>、下山 陽也<sup>1</sup>、  
早稲田 のぞみ<sup>1</sup>、清 佳浩<sup>1</sup>、松澤 哲宏<sup>2</sup>、五ノ井 透<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>帝京大 [溝口] 皮膚科、  
<sup>2</sup>千葉大学真菌医学研究センター 微生物資源分野

32歳女。初診2週間前より臀部に腫瘤を自覚した。明らかな外傷歴はない。初診時、軽度圧痛を有する、直径20mm程の表面紫紅色、なだらかに隆起する、やや境界不明瞭な腫瘤を皮下に触れた。炎症性粉瘤を疑い摘出。病理所見は真皮から皮下組織にかけて小膿瘍や、多核巨細胞を含む肉芽組織を認めた。小膿瘍内には菌塊を疑う所見を認めた。Grocott染色、Ziehl-Neelsen染色は陰性、Gram染色では陰性菌の所見が得られた。当初、粉瘤を疑って手術を行ったため、培養等は行っていなかったため、パラフィンブロックより資料を採取し、分子生物学的手法により菌の同定を行った。DNAを抽出し、一般的に使用されている16S rRNA遺伝子解析用プライマーを用いてPCRを行ったところ、バンドが検出された。シーケンスを行い、得られた塩基配列をBLAST検索にかけたところ、*Nocardia thailandica*との相同性が98%であった。*N. thailandica*も病原性の報告があるため、今回解析した範囲では原因菌は*N. thailandica*である可能性が高いと思われた。以上より、原発性皮膚ノカルジア症と診断した。

## P-042

## 趾間カンジダ症の2例

○加茂 真理子、杉浦 丹  
静岡市立清水病院 皮膚科

テルビナフィンのカンジダに対する最小発育阻止濃度(MIC)は内服、外用とも幅広く、高い。そのため、テルビナフィン無効例も存在する。今回われわれはテルビナフィン内服歴のある患者に生じた趾間カンジダとテルビナフィン内服中に生じた趾間カンジダ症を経験したので過去の報告例とともに報告する。

## P-043

Microsatellite解析に基づいたカンジダ症と  
*Candida albicans* genotypeの関係

○高木 雄基<sup>1</sup>、深野 英夫<sup>1</sup>、田中 玲子<sup>2</sup>、矢口 貴志<sup>2</sup>、  
神戸 敏夫<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>愛知学院大 顎顔面外科、<sup>2</sup>千葉大 真菌医学研究センター、  
<sup>3</sup>名古屋大 神経疾患・腫瘍分子医学研究センター

これまでに、カンジダ血症、皮膚カンジダ症および膣カンジダ症患者由来の*C. albicans*のgenotypeの特徴をmicrosatelliteのフラグメント解析を中心に報告してきた。本研究ではさらに、*C. albicans*のgenotypeとカンジダ症発症との関係を知るために、口腔カンジダ症患者(42名)および健常者(34名)より*C. albicans*を分離し、genotypeの比較をCDC3とCAIの組み合わせで行った。健常者では3つのgenotypes(115:119/23:23、115:123/18:27、123:127/32:41)が、それぞれ12.7%、7.9%および7.9%の頻度でみられた。このうち、115:119/23:23および115:123/18:27の*C. albicans*は口腔カンジダ症患者においても共通して分離された。特に、115:123/18:27の*C. albicans*は口腔カンジダ症より高頻度(20.5%)に分離された。このgenotypeは皮膚カンジダ症でも高頻度(12.3%)にみられた。また、115:119/23:23の*C. albicans*はカンジダ血症患者より高頻度(15.5%)に分離された。これに対し、123:127/32:41の*C. albicans*はいずれのカンジダ症患者からも分離されなかった。(会員外共同研究者:愛知学院大 下郷和雄)

## P-044

*Candida glabrata* 由来温度感受性変異株を用いた  
必須遺伝子の分離・同定システムの確立と応用

○竹川 大治、宮川 洋三  
山梨大院 生命工学

病原性*Candida*属酵母においては、*C. albicans*および*C. glabrata*の全ゲノムシーケンスが2004年に公開され、中山ら(Microbiol, Infect Immun)により必須遺伝子の解析に有用なTETシステムもすでに開発されている。なかでも、一倍体で増殖するため遺伝子の解析が容易とされカンジダ症患者からの分離頻度も比較的高い*C. glabrata*は、病原性*Candida*属酵母の分子生物学的研究の材料としてきわめて有利である。こうした背景から、本研究では新規の抗真菌剤開発を展望し、次の戦略に基づき、その標的候補となりうる必須遺伝子群の効率的かつ機能的分離・同定法(ETSシステム)を確立した。本ETSシステムでは、低温では正常に生育し、高温(発育制限温度)においては生育不可となる多数の温度感受性(TS)変異株の分離を出発点とする。各TS変異株を宿主とし、親株由来のGenomic DNA LibraryをDNA供与体として形質転換をおこなうことにより、TS変異に対する相補能を有するDNA断片が取得された。相補性DNA断片の必須性は上述のTETシステムにより確認することが可能である。われわれの確立したETSシステムを用いることにより、細胞周期、シグナル伝達、スプライシング、分泌、膜形成、Cell Wall Integrity等の機能を担う多数の必須遺伝子群が分離・同定された。これらの必須遺伝子群は今後の抗真菌剤開発における標的候補として期待される。

## P-045

病原真菌 *Candida albicans* の核相変換関連遺伝子

○橋本 真帆<sup>1</sup>、岩口 伸一<sup>1</sup>、横山 耕治<sup>2</sup>、村山 琮明<sup>3</sup>、鈴木 孝仁<sup>1</sup>

<sup>1</sup>奈良女子大 理 生物科学、<sup>2</sup>千葉大 真菌医学研究センター、<sup>3</sup>日本大 分子細胞生物学

病原真菌 *Candida albicans* (*C. albicans*) は通常二倍体で存在しているが、いくつかの株は細胞集団中に、多倍体化した細胞を含んでいる。多倍体化した細胞でもその子孫クローンからは低次の核相をもった娘細胞を生じる。この現象を核相変換と呼び、二倍体を維持するのに必要な *SPS* (Suppressor of ploidy shift) 遺伝子群に変異が生じていると考えられる。多倍体化した株の表現型は *Sps*<sup>-</sup>、核相が一定である株の表現型は *Sps*<sup>+</sup> で表される。核相変換に関連している遺伝子を探索するために、*SPS2* 遺伝子に変異を生じた *STN21* 株 (*Sps*<sup>-</sup>) と *STN22* 株 (*Sps*<sup>+</sup>) を用いて DNA マイクロアレイ及びリアルタイム PCR 法により、遺伝子発現を比較したところ、*STN21* 株において *ORF6813* 遺伝子の発現が上方制御されていた。そこで、*Sps2*<sup>-</sup> 株と *Sps2*<sup>+</sup> 株の表現型の違いが *ORF6813* の発現に起因するのかを調べるために、上流域を含む *ORF6813* 遺伝子領域をそれぞれの株からクローン化し、*Sps2*<sup>+</sup> 株 (*STN22*, *CAI-4*) へ形質転換した。その結果、*Sps*<sup>-</sup> 株 (*STN21*) 由来の *ORF6813* をもつ株では *Sps* 表現型が *Sps*<sup>+</sup> から *Sps*<sup>-</sup> に変化し、さらにプラスミドを除去した場合には核相変換の現象が認められなかった。以上のことから、*Sps2*<sup>-</sup> 株の上流域を含む *ORF6813* が、形質転換体での *Sps2*<sup>-</sup> の表現型の原因であり、*C. albicans* において核相に影響を与える機能を有していることが示唆された。(会員外共同研究者：亀尾裕子)

## P-047

*Candida albicans* の交配能に関わる現象の再検討

○今西 由巳<sup>1</sup>、李 厚敏<sup>2</sup>、田中 玲子<sup>1</sup>、李 若瑜<sup>3</sup>、矢口 貴志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉大 真菌センター、<sup>2</sup>北京大 人民医院、<sup>3</sup>北京大 医真菌センター

*C. albicans* の交配についてはすでに多く研究がなされており、1999年に Hull らは *C. albicans* のゲノム配列から、*S. cerevisiae* の主要な sexual cycle 制御因子である *a1*、*α1*、*α2* に対応する Mating type-like (MTL) 遺伝子座を発見した。Magee らは、これら制御因子の破壊株を用いた接合試験を行い接合が起こることを示した。2002年、Lockhart らは臨床株を用いて接合型と White-Opaque (W/O) コロニー変換の相関を発見した。彼らによれば、250株の臨床株での Opaque 型コロニーの出現頻度 (W/O 変換頻度) は  $4 \times 10^{-6}$  であった。このような背景のもと、我々は、*C. albicans* の交配能に関わる現象を新たに収集した臨床株を用いて再度検討を試みた。菌株は、中国、日本からの臨床株 159 株を用いた。MTL 遺伝子座の *a1* と *α2* に特異的なプライマーを用いて、MAT 型を決定した。次に、Phloxine B-YPD でコロニーの色から Opaque 型を決定した。また、細胞核を染色して細胞あたりの核量を FACS により測定を行った。その結果、ホモの MTL 遺伝子座を持つ菌株は、5 株で全体の約 7% であったが、Opaque 型のコロニーを確認できた菌株数が、全体の約 20% となり、W/O 変換頻度が Lockhart らの報告に比べて非常に高いことが判明した。

## P-046

種子培地による *Candida albicans* と *Candida dubliniensis* の集落様態と厚膜胞子形成による鑑別能の検討

○中本 幸子

鳥取大 医 保健学科

【目的】Canary seed (CSA) 培地は菌糸発育能をもち、*C. albicans* は極めて迅速に厚膜胞子 (CS) 形成がある点で日常検査における本菌の鑑別・分離培地として利用が期待出来ることを報告した。しかし、CS 形成は *C. albicans* と *C. dubliniensis* の 2 菌種が同じ性質を持つ。種子培地で 2 菌種の集落様態および CS 形成は異なる報告がある。CSA 培地は種子培地の 1 つであり、この培地の特有な集落形成と容易な CS の検出法を生かしてこの 2 菌種の鑑別能を検討した。【材料と方法】*C. albicans* 46 株、他の *Candida* 属菌 17 株と *C. dubliniensis* 3 株を使用した。一定菌数を CSA 培地と Bird seed (BSA) 培地に塗布し、集落様態は R 型と S 型集落を判定する。CS 形成は CSA 培地では集落の直接顕微鏡観察、一方、BSA 培地では LPCB 染色により判定した。【結果と考察】*C. dubliniensis* の集落様態は BSA 培地では 3 株とも S 型集落、CSA 培地では R 型と S 型集落があった。*C. albicans* 分離株 46 株において、BSA 培地と CSA 培地の R 型集落形成率は 28% と 70% で、CSA 培地が 2.5 倍高率で、非 *C. albicans* 17 株は両培地とも 35% であった。CS 形成は BSA 培地と CSA 培地で *C. dubliniensis* 100%、*C. albicans* 46 株ではそれぞれ 30% と 72%、非 *C. albicans* 株 17 株は 0% であった。以上より集落様態での鑑別はできなかったが、CSA 培地は R 型集落形成が高く、集落の直接顕微鏡観察に優れている点で非 *C. albicans* の R 型集落や S 型集落でも CS 形成の有無の判定は容易であった。

## P-048

## カンジダ・グラブラタの野生株およびキチンシンターゼ変異株のプロトプラスト再生に関する電子顕微鏡的研究

○山口 正視、上野 圭吾、大楠 美佐子、清水 公德、川本 進、知花 博治

千葉大 真菌センター

*Candida glabrata* の野生株および 2 つのキチンシンターゼ変異株のプロトプラスト再生過程を走査電子顕微鏡とネガティブ染色法により解析した。野生株では 10 分後にプロトプラスト表面に小粒子や短い繊維構造があらわれ、1 時間後に繊維状物質がプロトプラスト表面をおおい、2 時間後に粒子状の物質が繊維状物質のすきまを埋め始めて 6 時間で再生が完了した。繊維状物質は、1 ~ 40 ナノメートルのミクロフィブリルで、β グルカンからなっていた。キチンシンターゼ変異株のプロトプラストは、野生株のそれと同様の過程で再生したが、より長い時間がかかった。これらの結果は、キチンシンターゼはプロトプラスト再生の細胞壁合成において重要な役割をもっているが、他の細胞壁合成酵素によって補償されうると考えられる。

【会員外共同研究者】並木侑一、三谷宏樹、Eric V. Virtudazo (千葉大学・真菌医学研究センター)

【文献】Namiki Y, Ueno K, Mitani H, Virtudazo EV, Ohkusu M, Shimizu K, Kawamoto S, Chibana H, Yamaguchi M: Scanning and negative staining electron microscopy of protoplast regeneration of a wild type and two chitin synthase mutants in the pathogenic yeast *Candida glabrata*. J Electron Microsc 60: 57-165, 2011.

## P-049

 **$\beta$ 結合型マンノースを欠失したカンジダマンナンは樹状細胞の炎症性サイトカイン産生を増強する**

○大川原 明子<sup>1</sup>、金城 雄樹<sup>1</sup>、上野 圭吾<sup>1</sup>、山越 智<sup>1</sup>、梅山 隆<sup>1</sup>、樽本 憲人<sup>1</sup>、大野 秀明<sup>1</sup>、新見 昌一<sup>2</sup>、宮崎 義継<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立感染症 生物活性物質部、<sup>2</sup>オタゴ大 口腔科学

【目的】*Candida albicans* (*C. albicans*) の最表層を構成する  $\beta$ -1,2 結合型マンナンの欠失による宿主の免疫応答の違いを明らかにする。【方法】*C. albicans* の  $\beta$ -1,2 結合型マンノース転移酵素と推定される遺伝子の破壊株および相補株を作製した。親株、破壊株から精製したマンナンを塩酸分解あるいはアセトリシスを行った後、薄層クロマトグラフィーで分画・精製し、質量分析、NMR 等でマンナン構造を比較した。また、マンナンの構造と炎症惹起能の関係を調べるため、マウス骨髄から精製した樹状細胞をマンナンで刺激し、炎症性サイトカイン産生を ELISA 法にて測定した。【結果と考察】作製した破壊株では、 $\beta$ -1,2 結合型のマンノース転移酵素の遺伝子が欠失していた。また、破壊株から精製したマンナンの構造解析により、 $\beta$ -1,2 結合型マンナンを欠失していることが確認された。マウス樹状細胞を親株、破壊株からそれぞれ精製したマンナンで刺激して IL-6、IL-12p40、IL-23 産生誘導について検討したところ、破壊株から精製したマンナンによる産生誘導は親株と比較して顕著に高く、遺伝子を相補することによって産生誘導は低下した。これらの結果より、 $\beta$ -1,2 結合型マンナンを欠失した *C. albicans* では、生体による認識、応答が変化し、初期感染防御に関与する樹状細胞の反応性が増強することが示唆された。【会員外共同研究者：臺 由紀、中 崇、土江 松美、藤原 永年】

## P-051

***Candida glabrata* の細胞壁ストレス応答における Sit2 MAPK 経路の役割**

○永吉 洋介、宮崎 泰可、森永 芳智、中村 茂樹、今村 圭文、泉川 公一、掛屋 弘、山本 善裕、柳原 克紀、田代 隆良、河野 茂

長崎大学病院 第二内科

【背景】*Candida glabrata* は通常キャンディン系抗真菌薬に感受性だが、近年低感受性株が出現し問題視されている。*Saccharomyces cerevisiae* では Sit2 と下流の転写因子 (Rlm1, Swi4/Swi6) を介した細胞壁ストレス応答機序が報告されており、今回我々は *C. glabrata* におけるキャンディン低感受性化と Sit2 経路の関連について検討した。【方法】Sit2 経路に関与する各遺伝子の欠損株は HIS3 マーカーを利用した相同組換えによって作製した。過剰発現株の作製には *S. cerevisiae* PGK1 プロモーターを有するプラスミドを使用した。薬剤感受性試験には液体微量希釈法および spot dilution assay を用いた。Sit2 のタンパク発現量やリン酸化の程度はウェスタンブロットで確認した。【結果・考察】SLT2、RLM1 欠損株は MCFG に高感受性、過剰発現株は低感受性を示した SWI6 欠損株では、MCFG 感受性に変化を認めなかったが、上流の Sit2 が著明にリン酸化されており、Sit2-Rlm1 経路の代償的な活性化が示唆された。*C. glabrata* においても Sit2-Rlm1 経路は細胞壁ストレス応答に重要な役割を担っており、本研究ではミカファンギン耐性化の新しい分子生物学的機序が明らかになった。現在、その臨床的意義を検証中である。

## P-050

***C. albicans* における培養条件とカタラーゼ、SOD の発現についての検討**

○小笠原 雅彦、中川 善之  
名古屋大 分子標的治療学

病原性微生物にとって、宿主細胞からの攻撃に使われる活性酸素を酵素系により無毒化することは、宿主内で生き残るために必須な能力の1つである。我々の研究室ではこれまでに、病原性酵母 *Candida albicans* のカタラーゼ遺伝子破壊株がカタラーゼ活性を失って弱毒株化するのみならず、菌糸成長欠損を示して感染成立過程にも影響を与えることを明らかにしてきた。*C. albicans* は YPD (富栄養培地) で培養すると出芽により増殖するがグルコースを含まず窒素源が豊富な Spider 培地では菌糸が誘導される。しかしカタラーゼ遺伝子破壊株は Spider 培地での培養初期ではほとんど菌糸が誘導されない。そこで本研究では2種類の培地を用いてカタラーゼ遺伝子の発現パターンを比較したところ、Spider 培地では接種後2時間で転写活性の上昇が見られるのに対し、YPD 培地では接種後6-8時間経過後から転写活性の上昇が確認された。この結果から菌糸成長の開始時にはカタラーゼ活性を必要とする過程が含まれるが、カタラーゼ遺伝子破壊株ではカタラーゼ活性を欠くために菌糸成長の課程に進めない可能性が示唆された。同じ傾向はカタラーゼと同じ活性酸素消去系酵素であるスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) でも確認されたことから、この酵母における出芽成長から菌糸成長への転換過程には何らかの活性酸素発生過程の存在が示唆された。

## P-052

**舌に対する *Candida dubliniensis* の感染に関与する因子と病原性に関する研究**

○吉岡 裕雄<sup>1</sup>、佐藤 洋介<sup>2</sup>、田中 彰<sup>3</sup>、久和 彰江<sup>4</sup>、中村 健次郎<sup>4</sup>、又賀 泉<sup>1</sup>、二宮 一智<sup>3</sup>

<sup>1</sup>日本歯科大学新潟生命歯学部口腔外科学講座、<sup>2</sup>新潟県立中央病院、<sup>3</sup>日本歯科大学新潟病院口腔外科、<sup>4</sup>日本歯科大学新潟生命歯学部先端研究センター

【目的】*C. dubliniensis* は、形態や性状が *C. albicans* と類似しているにも関わらず口腔カンジダ症の起因菌としての検出率は少ない。病原性に関しての報告も少なく不明な点が多い。そこで *C. dubliniensis* の病原性を明らかにすることを目的に、主な病原因子とされる Phospholipase と Protease 活性測定と、マウス口腔カンジダ症モデルを用いて組織障害の程度を検討した。【材料及び方法】Phospholipase 活性の測定は Price らの方法、Protease 活性の測定は Polak らの方法を改変して行った。口腔カンジダ症モデルは免疫抑制マウスの口腔内に、*C. albicans* および *C. dubliniensis* を各々接種し発症させ、採取した組織を HE 染色ならびに PAS 染色し、*C. albicans* と組織障害を比較観察した。【結果】Phospholipase 活性は使用した *C. dubliniensis* 30 株すべてにおいて認められなかった。Protease 活性は *C. albicans* と同程度を認めた。マウス口腔カンジダ症は *C. albicans* と同条件では発症せず、培養条件を変更し菌糸状態で接種させると、舌背に白苔形成をともなう口腔カンジダ症を発症した。*C. albicans* と比較して口腔カンジダ症の回復は速やかで、角化層への菌の侵入は認めがリンパ球浸潤は軽度であった。【結論】*C. dubliniensis* の組織に対する病原性は *C. albicans* と比較し軽度であった。Phospholipase 活性の欠如と菌糸形態が、*C. dubliniensis* による口腔カンジダ症の病原性に関与していることが示唆された。

## P-053

アゾール耐性 *Candida albicans* を用いたマウス口腔カンジダ症に対するオリゴノールの効果

○羽山 和美<sup>1</sup>、石島 早苗<sup>1</sup>、高橋 美貴<sup>1</sup>、北舘 健太郎<sup>2</sup>、山崎 正利<sup>1</sup>、安部 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>帝京大 医真菌、<sup>2</sup>株式会社アミノアップ化学

前回、ライチ由来ポリフェノールである Oligonol が、マウス口腔カンジダ症モデルにおいて治療効果を示すことを報告した。今回は、Oligonol の臨床的価値を判断する一助として近年問題となっている薬剤耐性 *Candida albicans* に対しても効果を示しうるかを検討するため、2種類のアゾール耐性 *C. albicans* 株を使用し検討した。まず、マウス口腔内に fluconazol (FLCZ) を 50  $\mu$ l ずつ計 3 回投与したところ、*C. albicans* A 株は 50  $\mu$ g/ml 濃度では舌症状、口腔内生菌数ともに有意な改善は見られず、250  $\mu$ g/ml で舌症状、生菌数ともに有意な低下を示すことが分かった。それに対し、TIMM3163 株は 250  $\mu$ g/ml 濃度でもほとんど効果を示さなかった。これらの株を使用し、Oligonol 20mg/ml 単独および FLCZ との併用効果を検討した。結果、Oligonol はどちらのアゾール耐性株に対しても、単独投与で有意な舌症状の改善を示すことが分かった。また FLCZ との併用では、両株ともコントロールとの比較でも有意な症状の改善は認められなかったものの、舌症状、生菌数ともに FLCZ 単独投与よりも悪化することはなかった。以上の結果から、再発を繰り返し、アゾール薬の効果が弱い口腔カンジダ症の患者への長期的な治療手段の一つとして、Oligonol が使用可能であると考えられる。

## P-055

## 植物精油のマウス口腔カンジダ症モデルにおける舌白苔症状に対する治療効果

○二宮 健太郎、羽山 和美、安部 茂

帝京大学医真菌研究センター

【目的】特に老人や免疫不全患者において深刻な問題となっている口腔カンジダ症に対して、植物精油を用いた治療法の開発をめざしている。今回はマウス口腔カンジダ症モデルを用いて、植物精油の治療効果の測定とその作用機序の解析を試みた。【方法】感染 1 日前にブレドニゾロン (100mg/kg) を投与し免疫抑制をかけ、給水中にはテトラサイクリン (15mg/ml) を添加した。翌日 ICR マウスの舌に *Candida albicans* を接種し、口腔カンジダ症を発症させた。植物精油は各々 1% ツイーン 80 で 4% 濃度に希釈し、3 時間および 24 時間で塗布し、48 時間後に舌症状の観察と口腔内の生菌数を測定した。【結果】タイム油、ゼラニウム油、ティートリー油などの植物精油は、本カンジダ症マウスモデルにおいて、舌口腔内のカンジダ生菌数については顕著な減少を示さなかったが、舌の白苔症状を軽減する効果がみられた。また、舌の炎症症状の軽減が観察されたため、精油が抗炎症効果に関与する事が示唆された。現在、白苔症状改善のメカニズムを解明するため、サイトカイン産生の確認を中心に研究を進めている。

## P-054

中鎖脂肪酸の *Candida* 菌糸形発育阻害作用と口腔カンジダ症治療効果

○高橋 美貴、羽山 和美、井上 重治、安部 茂

帝京大 医真菌研究センター

今回 C<sub>6</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>12</sub> の脂肪酸について、*Candida albicans* の発育形態に対する作用と感染に及ぼす効果をみた。in vitro でのカンジダの酵母形発育に対しては、Caprylic acid (C<sub>8</sub>) が最も強く阻害し、ついで Capric acid (C<sub>10</sub>)、Lauric acid (C<sub>12</sub>)、Caproic acid (C<sub>6</sub>) の順であった。一方、菌糸形発育の阻止作用は Capric acid が強く、他は明らかに弱かった。この in vitro での結果が、in vivo での試験にどのように反映されるかを調べた。口腔カンジダ症マウスモデルで、Capric acid と Caprylic acid を 1 回につき 50  $\mu$ l (3% 濃度) を 3 回口腔内に投与したところ、Capric acid において舌症状の著しい改善と、生菌数の減少がみられたが、Caprylic acid においては舌症状の改善がみられたものの生菌数の減少は認められなかった。この結果から菌糸形発育阻止活性が強い Capric acid が口腔カンジダ症の症状軽減効果が強いことがわかった。口腔カンジダ症では菌糸形発育阻止活性が極めて重要なことが示唆された。今後、Capric acid を用いた粘膜カンジダ症の治療の可能性を追求したい。Key word: カンジダ アルビカンス (*Candida albicans*)、カプリン酸 (Capric acid)、カプリル酸 (Caprylic acid)、補助療法 (adjunctive therapy)

## P-056 (O2-1-1)

*Candida albicans* 可溶性多糖画分 CAWS 投与マウス肝臓における遺伝子発現の網羅的解析

○大野 尚仁、大村 崇、三浦 典子、石橋 健一、安達 禎之

東京薬科大学薬学部免疫学教室

【目的】CAWS はマウスに急性致死 (A: acute anaphylactoid reaction) 及び、川崎病様血管炎による心不全死 (C: heart failure by coronary arteritis) を惹起する。これらの活性は系統差を示し、その感受性の一部は潜在的なサイトカイン産生の違いによると推定される。汎用される系統である C57BL/6 (B 系統) は A+C-、DBA/2 (D 系統) では A+C+ である。本研究では、2 系統について、肝臓での遺伝子発現を比較した。【方法】CAWS 200  $\mu$ g を両系統に投与し、48 時間後に肝臓を摘出し、常法に従い DNA マイクロアレイによって遺伝子発現を網羅的に解析した。【結果と考察】Threshold=200, Ratio=9 としたとき、CAWS 投与で上昇: DBA; 44、共通: 9、C57Bl; 22 下降: DBA; 18、共通: 5、C57Bl; 17 となった。考察: 両系統ともに CAWS に対して強く反応し多数の遺伝子発現が認められた。顕著に増加した SLPi は白血球のプロテアーゼを阻害し内皮を守り、抗炎症性を示す。D 系統では、好中球浸潤を示唆する、lipocalin2、proteinase 3、myeloperoxidase などが B 系統では、P450 の発現、Cdh3 等の接着分子の発現、Gpc3 等の細胞外マトリックスの発現など、急性炎症による白血球の活性化及び抗炎症反応が示唆された。

## P-057 (O2-1-2)

High calcium, ATP and poly (I:C) augment the immune response to  $\beta$ -glucan in human keratinocytes

○ハウ カレン<sup>1</sup>、多田 弥生<sup>2</sup>、柴田 彩<sup>1</sup>、浦辻 秀弥<sup>1</sup>、浅野 善英<sup>1</sup>、菅谷 誠<sup>1</sup>、門野 岳史<sup>1</sup>、神田 奈緒子<sup>3</sup>、渡辺 晋一<sup>3</sup>、玉置 邦彦<sup>1</sup>、佐藤 伸一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学医学部皮膚科、<sup>2</sup>立正佼成会附属俊成病院皮膚科、<sup>3</sup>帝京大学医学部皮膚科

$\beta$ -glucans are pathogen associated molecular patterns of fungi. Here, we studied their effects on human keratinocytes (NHEK), and with high calcium to induce keratinocyte differentiation, danger signals and pathogen-associated compounds such as ATP and poly (I:C).  $\beta$ -glucan stimulation significantly increased IL-8, IL-6, and IL-1 $\alpha$  production by NHEK. Well-differentiated NHEK produced elevated IL-8 levels, while ATP significantly increased IL-8 and IL-6 production, and poly (I:C) augmented IL-1 $\alpha$  production by  $\beta$ -glucan-stimulated NHEK. Flow cytometric analyses confirmed the NHEK cell surface expression of dectin-1, major receptor for  $\beta$ -glucans. Immunoblotting showed that  $\beta$ -glucan induced dual phosphorylation of p44/42 MAPK (ERK1/2) and p38 MAPK in NHEK; these signaling pathways are known to be associated with dectin-1. Treatment with ERK inhibitor PD98059 and the p38 kinase inhibitor SB203580 effectively suppressed  $\beta$ -glucan-induced IL-8 production by NHEK. Thus, high calcium, ATP, and poly (I:C) augment the cytokine and chemokine production by  $\beta$ -glucan-stimulated NHEK. Dectin-1 is present on NHEK and may play an important role in the cells' response to  $\beta$ -glucan.

## P-059 (O2-1-4)

長崎大学病院における $\beta$ -D-グルカン陽性例の検討

○井手 昇太郎<sup>1</sup>、泉川 公一<sup>1</sup>、高園 貴弘<sup>1</sup>、岩永 直樹<sup>1</sup>、峰松 明日香<sup>1</sup>、平野 勝治<sup>1</sup>、田代 将人<sup>1</sup>、永吉 洋介<sup>1</sup>、細萱 直希<sup>1</sup>、三原 智<sup>1</sup>、森永 芳智<sup>2</sup>、中村 茂樹<sup>1</sup>、今村 圭文<sup>1</sup>、宮崎 泰可<sup>1</sup>、掛屋 弘<sup>1</sup>、山本 善裕<sup>1</sup>、柳原 克紀<sup>2</sup>、田代 隆良<sup>1</sup>、河野 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 感染免疫学講座 (第2内科)、<sup>2</sup>長崎市立市民病院、<sup>3</sup>長崎大学病院 検査部

【背景】 $\beta$ -D-グルカン (BDG) 検査は我が国で開発され、深在性真菌症のスクリーニング検査として臨床応用されてきた。BDG は高い感度を有するものの、透析膜使用、非特異反応など様々な要因で偽陽性を生じうる。今回、その有用性について検討した。

【対象】2007年7月~2008年9月までに、当院にてBDG陽性 (MK法; 基準値 20pg/ml) を示した 217 症例。複数回測定例は初回陽性BDG値を対象とした。

【方法】BDG上昇の原因疾患と測定値、抗真菌薬投与の有無、偽陽性因子の有無等について診療記録を元に後ろ向きに検討した。

【結果】BDG陽性患者の平均年齢は59.4歳 (1-86歳)。診断の内訳はカンジダ血症 50例 (23%)、侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) 12例 (6%)、慢性肺アスペルギルス症 (CPA) 9例 (4%)、ニューモシスチス肺炎 (PCP) 10例 (5%)、肺クリプトコックス症 2例 (1%) だった。BDG平均値は、カンジダ血症 152.9pg/ml、IPA 42.2pg/ml、CPA 54.6pg/ml、PCP 336.8pg/ml、肺クリプトコックス症 54.7pg/ml で、PCP、カンジダ血症では特に高値を示していた。深在性真菌症が否定的で、抗真菌薬投与歴の無い症例 (偽陽性例) は 134例 (62%) で、88例 (66%) はBDG値 40pg/ml以下の軽度上昇例だった。

【考察】原因真菌によりBDG値上昇の程度に差が認められ、特にPCPとカンジダ血症では著明に高値となる症例が多く、診断に有用と思われた。また軽度上昇 (20-40pg/ml) を示す偽陽性例もみられるため、結果の解釈には注意を要する。

## P-058 (O2-1-3)

ヒト白血球における $\beta$ -グルカン応答性因子の検討

○石橋 健一、三浦 典子、安達 禎之、大野 尚仁  
東京薬大 免疫

$\beta$ -グルカン (BG) は真菌細胞壁主要構成成分の一つであり、深在性真菌症患者血中に検出されることが知られている。本検討では、ヒトBG応答性因子を明らかにするため、健康人複数例におけるBG刺激ヒト白血球応答性と遺伝子発現の関連性について検討した。さらに、ヒト白血球のBG応答性におけるGM-CSFの影響についても検討した。各ボランティアから得られたPBMCの未刺激、BG刺激での遺伝子発現を比較検討した。BG刺激時においてはそれぞれの検体において約1000遺伝子に5倍以上の発現上昇が認められ、約250種の遺伝子の発現が特徴的であった。次に、ヒト白血球のBG応答性におけるGM-CSFの影響についてPBMC *in vitro* 培養系においてサイトカイン産生を指標として検討した。その結果、GM-CSFを添加することにより、IL-8、TNF- $\alpha$ 産生が著しく上昇することがわかった。BGに対するヒト白血球応答性の違いについて遺伝子発現レベルを比較検討したところ、応答性の異なる検体間において発現遺伝子が異なることが明らかとなった。また、GM-CSFによってBG応答性が変化した。ヒトの系においてもGM-CSFの産生制御はBG応答性を探る上での良い指標になるものと考えられる。なお、本研究は『生研センターイノベーション創出事業』として行われているものである。

## P-060 (O2-1-5)

## 北里大学病院における血液疾患患者の検出真菌と患者背景の関連についての検討

○角田 裕子<sup>1</sup>、高木 千鶴<sup>2</sup>、山口 登希子<sup>2</sup>、梅野 富輝<sup>3</sup>、高山 陽子<sup>1</sup>、狩野 有作<sup>2</sup>、花木 秀明<sup>1</sup>、東原 正明<sup>3</sup>、砂川 慶介<sup>1</sup>、久米 光<sup>4</sup>

<sup>1</sup>北里大学 感染症対策チーム、<sup>2</sup>北里大学 臨床検査部、<sup>3</sup>北里大学医学部 血液内科、<sup>4</sup>北里大学医学部 病理学

【目的】血液内科での真菌検出状況について、臨床的背景との関連について後方視的検討を行った。【方法】2001年1月~2011年3月の、臨床検体からの真菌分離患者を対象とした一ヶ月以内に同一部位からの検出検体は除外した。同一患者で、培養材料の部位が異なる場合には、別症例とした。真菌分離7日以前に抗真菌薬の投与がある症例を予防投与有りとした。血清学的検査は、真菌分離の前後一週間以内の結果とした。統計は、カイ二乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。【成績】1) 182件、4属10種が分離された。2) 菌種別頻度は、*C. albicans* (48.4%)、*C. glabrata* (26%) で、*C. glabrata*の検出頻度が他科と比較し高かった ( $p < 0.05$ )。3) 主な背景疾患は、悪性リンパ腫 (35.1%)、急性骨髄性白血病 (23%)、多発性骨髄腫 (17.5%) で基礎疾患による有意差はなかった。4) 全体では、血清学的検査では、 $\beta$ -Dグルカンが陽性であったものは、37/132例 (28%) であった。アスペルギルス (AS) 属が検出された5例中3例でAS抗原陰性であった。カンジダ属のみの検出で、AS抗原陽性がみられ、抗真菌薬選択の鍵となると思われた。5) 予防投与有り51例では、*C. glabrata*の検出割合が高い傾向だった。予防内服薬の種類での、検出真菌に有意差はなかった。【結論】検出真菌種と抗真菌薬予防投与に関連があった。また、血清学的検査成績と分離真菌に乖離があり、多角的観点からの更なる検討が必要である。

## P-061 (O2-1-6)

## 当院におけるポリコナゾール投与症例の副作用の検討

○平野 勝治<sup>1</sup>、泉川 公一<sup>1</sup>、浜田 幸宏<sup>2</sup>、高園 貴弘<sup>2</sup>、井手 昇太郎<sup>1</sup>、峰松 明日香<sup>1</sup>、田代 将人<sup>1</sup>、三原 智<sup>1</sup>、森永 芳智<sup>3</sup>、中村 茂樹<sup>1</sup>、今村 圭文<sup>1</sup>、宮崎 泰可<sup>1</sup>、掛屋 弘<sup>1</sup>、山本 善裕<sup>1</sup>、柳原 克紀<sup>3</sup>、田代 隆良<sup>4</sup>、河野 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座 (第2内科)、<sup>2</sup>長崎市立市民病院 内科、<sup>3</sup>長崎大学病院 検査部、<sup>4</sup>長崎大学医学部 保健学科、<sup>5</sup>北里大学東病院 薬剤部

【背景】近年の医学の進歩により、抗癌剤や免疫抑制剤の使用およびHIV/AIDSなどの易感染性宿主における真菌感染症が問題となっている。ポリコナゾール (VRCZ) は、広い抗真菌スペクトルを有しているが、肝機能障害などの副作用も認められ、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) が重要な薬剤である。当院におけるポリコナゾール投与症例の副作用の発現と TDM の実態を検討した。

【対象・方法】2008年1月から2011年3月の当院におけるVRCZ投与症例について、疾患・臨床背景・副作用などについてレトロスペクティブに検討した。

【結果】VRCZの投与された症例は、232例で、診療科は血液内科・呼吸器内科・小児科・膠原病内科などで、約7割は血液内科で投与されていた。65歳以上は全体の約25%を占めていた。対象疾患は骨髄臓器移植症例・慢性肺アスペルギルス症・侵襲性肺アスペルギルス症・肺クリプトコックス症・カンジダ血症であった。投与方法は、点滴静注投与：104例・内服投与：128例であった。平均投与日数は、点滴静注投与：23.3日、内服投与：112.5日であった。副作用は肝障害・幻視・譫妄などであり、肝機能障害を15%に認めた。65歳以上は全体の25%を占め、トラフ値が高い傾向を認めた。

【考察】トラフ値は個人差が大きく、TDMの重要性が示唆された。患者の栄養状態やVRCZの投与量・トラフ値と副作用の関連なども含めて考察を加え報告する。

## P-063

## 無脊椎動物β-グルカン認識タンパク質の結合活性におけるグルカン構造特異性の解析

○安達 禎之、三浦 典子、石橋 健一、大野 尚仁  
東京薬大 免疫

【目的】(1→3)-β-D-グルカン (BG) は主に真菌細胞壁に含まれる多糖体であり、深在性真菌症診断における重要な血中マーカーでもある。特異性が高く、簡便なBG検出法を検討する目的で、無脊椎動物である昆虫のβ-グルカン認識タンパク (BGRP) に着目し、その構造特異性を解析した。【方法】数種類の昆虫の幼虫よりRNAを抽出し、RT-PCRによりBGRPのcDNAを得た。発現ベクターに挿入し、大腸菌または293T細胞での発現により各BGRPを得た。各種BGへの結合活性は、固相化BGにBGRPを反応させ、ELISAにより評価した。【結果】本研究で作成したBGRPのアミノ酸配列は互いに高い相同性を有していた。スエヒロタケBGのソニフィラン (SPG) への結合特異性に基づき、BGRPは二種に大別できた。SPGに結合した鱗翅目由来のB-BGRPはSPGのアルカリ処理後に結合しにくくなり、SPGに結合しなかった鞘翅目由来のT-BGRPはアルカリ処理SPGと結合した。【結論】以上の結果から今回作成したBGRPにはSPG結合性に違いがあることがわかった。これらのBGRPの結合性がSPGのアルカリ処理で変化することから推測されるようにBGの高次構造の違いをBGRPが認識することを示唆している。また、BGRPの結合性の違いを用いて、起源や構造の異なるBGを特異的に識別できる可能性が示された。なお、本研究は『生研センターイノベーション創出事業』として行われているものである。【会員外実験協力者：石井雅樹】

## P-062 (O2-1-7)

## Candida 持続真菌血症に対してVRCZを長期投与した症例から学んだこと

○山岸 由佳、三嶋 廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学

【症例】75歳、男性。中咽頭癌のため抗癌化学療法を施行中。2010年9月1日の血培で*C. parapsilosis*が検出されF-FLCZ投与開始。血清中β-D-グルカン値4580pg/mL。9月6日血培でも*C. parapsilosis*陽性のため9月11日からF-FLCZを中止し、L-AMB 2.8mg/kg/dayを開始したが、血培持続陽性のためMCFG150mgも併用した。その後も血培で*C. parapsilosis*持続陽性のため、L-AMBにVRCZ (静注) を併用した。VRCZは血中濃度測定を実施しながら投与継続した。10月31日にL-AMB中止し、VRCZ投与のみで経過観察し、11月29日以降血液培養は陰性化した。β-D-グルカン値は10月4日以降漸減していたが、11月29日に再び6420pg/mLと高値を示し、感染源を検索したが不明であった。VRCZを継続したところ、2011年6月2日時点で34.7pg/mLまで低下している (同日 (VRCZ血中濃度2.62μg/mLと良好))。【まとめ】持続真菌血症では、感染源の検索が重要であるが、感染源不明でもβ-D-グルカン値が抗真菌薬の治療により反応する場合には、抗真菌薬の投与は必要である。特に、VRCZ長期投与例では、血中濃度をモニタリングすることで、有効性を高め、有害事象の発現を抑制できると考えられた。

## P-064 (O2-2-1)

## 病原因子のデータベース構築をめざしたCandida glabrataの体系的遺伝子組換え体ライブラリーの作製

○知花 博治<sup>1</sup>、上野 圭吾<sup>1,2</sup>、青山 俊弘<sup>3</sup>、中山 浩伸<sup>4</sup>、宇野 潤<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉大学真菌医学研究センター病原機能分野 カンジダフェノームプロジェクト、<sup>2</sup>(現在) 国立感染症研究所、<sup>3</sup>鈴鹿工業高等専門学校、<sup>4</sup>鈴鹿医療科学大学

医真菌分野においてSNP、トランスクリプトーム、プロテオームなどのオミックス解析が一般的な実験として行われるようになりつつある。オミックス解析では、得られる膨大なデータと既存のデータベースから得られる情報とを比較し、必要な情報を抽出しなければならぬ。医真菌分野において最も有用なデータベースがSGD (*Saccharomyces cerevisiae* genome database) である。SGDにはゲノムワイドな遺伝子組換え体を用いて得られた網羅的な遺伝子機能情報が蓄積されているが、*S. cerevisiae*の研究では宿主感染時の菌体の遺伝子機能はほとんど分かっていないため、病原性に関する情報はほとんど含まれていない。そのため、病原真菌のオミックス解析によって得られるデータの中から、感染のために有用な情報を抽出することが困難である。この状況を打開するためには、病原真菌の中で少なくとも1種について宿体内でのゲノムワイドな遺伝子機能情報が必要である。ところが、多くの病原真菌では遺伝子操作が複雑なため、網羅的な遺伝子操作は困難である。そこで我々は、病原真菌の中で遺伝子操作が最も簡便な*C. glabrata*を用いて、網羅的な遺伝子組換え体の作製を体系的に進めており、その進捗状況等を本総会において報告する。研究協力者：笹本 要、木下妻智子、大岩真理 (千葉大学真菌医学研究センター)

## P-065 (O2-2-2)

**Candida glabrata 糖鎖合成酵素欠損株の性質および細胞壁の構造**

○柴田 信之<sup>1</sup>、伊藤 文恵<sup>1</sup>、田中 大<sup>1</sup>、知花 博治<sup>2</sup>、大川 喜男<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北薬科大学感染生体防御学教室、

<sup>2</sup>千葉大学真菌医学研究センター

【目的】 *Candida glabrata* は *C. albicans* と比較して抗真菌剤耐性菌の出現頻度が高く、近年 *Candida* 血症患者からの検出頻度も高まっている。そこで本真菌の細胞壁糖鎖合成に関与する各種の遺伝子欠損株について、細胞壁多糖の構造および菌体の性質の変化を解析し、病原性に関与する因子の探索を行った。

【方法】 菌体の性質は、浸透圧ストレス、酸化ストレス、細胞壁ストレス (Calcofluor white, Congo red)、抗真菌剤 (Itraconazole, Micafungin) 感受性をスポットテストで評価した。

【結果及び考察】  $\Delta mnn10$ 、 $\Delta mnn11$ 、及び  $\Delta hoc1$  株 (いずれも  $\alpha$ -1,6-mannosyltransferase 欠損) のマンナン構造は野生株と比較して変化はなかったが、分子量の低下がみられた。 $\Delta mnn2$  株 ( $\alpha$ -1,2-mannosyltransferase 欠損) のマンナンは側鎖の全く存在しない  $\alpha$ -1,6-結合マンノースからなる直鎖構造に変化していた。 $\Delta alg6$  株 ( $\alpha$ -1,3-glucosyltransferase 欠損) および  $\Delta gtl1$  株 ( $\alpha$ -1,3-glucosidase II  $\beta$  subunit 欠損) は、小胞体における N-結合型糖鎖の合成に関与する欠損株であるが、マンナンの構造に変化は見られなかった。しかし、 $\Delta alg6$  ではいくつかの薬剤に対する感受性および  $\beta$ -1,3-グルカナーゼ感受性が野生株と比較して大きく上昇していた。これはこの遺伝子変異が  $\beta$ -グルカン等の細胞壁の構築に影響を及ぼしているためと考えられる。

【会員外共同研究者】 高橋静香、関由理恵 (東北薬大)、三浦貴子 (千葉大)

## P-067 (O2-2-4)

**Candida albicans の新規 HSP70 タンパク質 Msi3p は薬剤ストレス応答カルシニューリン経路の活性化に関わる**

○永尾 潤一、長 環、今吉 理恵子、上西 秀則  
福岡歯大 感染生物

*C. albicans* の HSP70 タンパク質に属す新規遺伝子 *MSI3/SSE1* が、*in vitro* および *in vivo* での増殖に必須であることを明らかにした (ISHAM2009)。本研究ではテトラサイクリン (tet) の濃度で *MSI3* の発現を制御できる組換え体 (tet*MSI3* 株) を構築し、薬剤感受性における *MSI3* の機能解析を試みた。tet*MSI3* 株における *MSI3* の発現量はドキシサイクリン (Dox: tet 誘導体) 10  $\mu$ g/ml で 1/100 に抑制され、増殖も完全に抑制された。0.1  $\mu$ g/ml Dox では *MSI3* の発現量は 1/10 に抑制されるが、増殖を示した。野生株と tet*MSI3* 株の 20  $\mu$ g/ml フルコナゾールに対する感受性を 0.1  $\mu$ g/ml Dox 存在下で検討した。野生株では Dox の影響はなく通常の感受性を示したが、tet*MSI3* 株は超感受性を示した。フルコナゾールは *C. albicans* のエルゴステロール合成系をターゲットとするが、菌体内では同時にカルシニューリン経路が活性化し薬剤ストレスに抵抗すると考えられている。カルシニューリン経路と *MSI3* との関係、カルシニューリン下流遺伝子 (*UTR2*、*PLC3*) の発現量を指標に解析した。フルコナゾール存在下で野生株での *MSI3*、*UTR2* および *PLC3* の発現量は増加した。一方 tet*MSI3* 株では *UTR2*、*PLC3* の発現量は減少した。この現象は tet*MSI3* 株のフルコナゾールへの超感受性の一因と考えられ、*MSI3* はフルコナゾールによるカルシニューリン経路の活性化に関与することが示唆された。

## P-066 (O2-2-3)

**カルシニューリン阻害薬による Candida albicans 分泌性アスパラギン酸プロテアーゼ活性阻害**

○上原 千明、杉田 隆  
明治薬大 微生物

【目的】 分泌性アスパラギン酸プロテアーゼ (Sap) は、*Candida albicans* の主要な病原因子の一つである。本研究では、カルシニューリン阻害薬が Sap 活性を抑制することを見いだしたので報告する。【材料および方法】 Sap 活性を有する *Candida albicans* を用いて、BSA 含有 YCB 培地にタクロリムス (FK506) あるいはシクロスポリン (CsA) を添加し培養した。培養後、遠心上清を SDS-PAGE し抗 Sap2p 抗体を用いてウエスタンブロットを行った。【結果および考察】 FK506 が 0.32mcg/mL 以上の濃度では BSA の分解が抑制されたが、CsA は 32mcg/mL でも抑制しなかった。FK506 との培養後 15hr では、Sap2p の発現は濃度依存的に抑制されたが、培養 21hr では抑制されなかった。このことから、FK506 は Sap の産生を遅延する作用を有すると考えられた。FK506 は本作用以外にもアゾール薬との相乗効果やマラセチアアレゲンタンの発現抑制など、多様な作用を有することが示された。現在、詳細な機序を検討中である。

## P-068 (O2-2-5)

**補体 C5 欠損マウスを用いた CAWS 血管炎の検討**

○三浦 典子、石橋 健一、安達 禎之、大野 尚仁  
東京薬大 免疫

【目的】 *Candida albicans* NBRC1385 の培養上清から得られる多糖画分である CAWS (*Candida albicans* water soluble fraction) を、マウスに腹腔内投与すると、大動脈起始部に血管炎 (CAWS 血管炎) が誘発される。CAWS 血管炎は、マウスの系統により感受性が異なり、DBA/2 では重症の血管炎が惹起され、経過に伴い死亡した。DBA/2 は補体成分 C5 の欠損を特徴とする。そこで、血管炎発症と補体の関係を明確にするため、他の C5 欠損マウス (A/J、AKR/N) を用いて CAWS 血管炎感受性を観察した。【方法】 補体活性化経路は Wielisa 補体活性経路測定キット (MBL) を用いて測定した。CAWS 血管炎による致死の検討は、5 週令雄性マウスに、CAWS 250  $\mu$ g、1mg、または 4mg を 5 日間連日腹腔内投与し経過を観察した。【結果および考察】 CAWS は、レクチン経路を強く活性化した。DBA/1 は CAWS 血管炎を誘発しても死亡しなかったが、C5 欠損を特徴とする A/J、AKR/N、DBA/2 では血管炎発症に伴い死亡した。以上の結果より、CAWS 血管炎の強度ならびに随伴する致死活性には、補体成分 C5 が関与している可能性が示唆された。なお、本研究は「生研センターイノベーション創出事業」として行われているものである。(会員外共同研究者 伊坂春香)

## P-069 (O2-3-1)

## ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた病原酵母の遺伝子学的補助診断法の開発

○中山 晴雄<sup>1</sup>、篠崎 稔<sup>2</sup>、大久保 陽一郎<sup>2</sup>、笹井 大督<sup>2</sup>、  
職 珠玉<sup>2</sup>、若山 恵<sup>2</sup>、井手 忠<sup>2</sup>、根本 哲生<sup>2</sup>、  
村山 琮明<sup>3</sup>、渋谷 和俊<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東邦大 第2脳神経外科、<sup>2</sup>東邦大学医学部病院病理学講座、  
<sup>3</sup>日本大学薬学部分子細胞学研究室

【目的】真菌感染症の確定診断には培養検査が必須であるが、培養が不成功の場合には血清や病理検体を用いた補助診断法に頼らざるを得ない。一方、*Candida albicans* や *Trichosporon asahii* に代表される酵母様真菌感染症は非特異的な危険因子をもつ患者に非特異的な兆候で発症する死亡率の高い院内感染症である。両者は異なる薬剤感受性をしめすことから、酵母様真菌における迅速で精度の高い診断技術の開発が望まれている。しかし、病理・細胞診断部門において常用されているホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 材料では、標本内で観察される菌の形態のみでは菌種の同定に限界があり、DNAの断片化により遺伝子診断も困難であることから、実際には菌種の推定は非常に困難である。そこで、本検討ではFFPEを対象としたPCR法に加えIn situ hybridization法を併用し病理診断現場における形態診断の補助診断法としての基礎的な検討を行った。【材料と方法】ヒト剖検症例および動物感染モデルのFFPE切片を用いて、種々のプライマーを用いたPCR法および*C. albicans*と*T. asahii*の28S rRNAを標的としたPNAプローブによるISH法を施行した。【結果】PCR法およびISH法は概ね両者の間で整合性が得られたことから、今回の検討で選定したプライマーを使用したPCR法とPNAプローブを用いたISH法を併用することで、FFPE切片における酵母様真菌を対象とした精度が高い遺伝子診断が可能であることが示唆された。

## P-071 (O2-3-3)

## マウス口腔カンジダ症のN-acetylglucosamine (GlcNAc) による感染増悪

○石島 早苗、羽山 和美、高橋 美貴、安部 茂  
帝京大 医真菌研究センター

*Candida albicans* の感染増悪に酵母から菌糸形への変化は重要で、粘膜組織でのバイオフィーム形成、感染部位の拡大に影響を与える。*N-acetylglucosamine* (GlcNAc) は *C. albicans* の *in vitro* での菌糸発育誘導物質として知られており、Ras1/cAMP 信号伝達系を介して形態変化を引き起こすことが報告されている。我々は栄養補助食品として摂取しうる GlcNAc がカンジダ感染症の増悪に関与する可能性について考え、口腔カンジダ症マウスモデルを用いてその作用を解析した。

*C. albicans* 臨床分離株 (MML610, MML611, TIMM1768) 3株について *in vitro*, *in vivo* で GlcNAc 存在の影響を検討した。同菌を *in vitro* で 5.62 ~ 45.2mM の濃度段階で GlcNAc を添加培養した結果、最低濃度の 5.62mM でも培養開始後 3、16 時間後に有意に菌糸形が誘導された。そこで、マウスの舌に同菌を感染させ、唾液による希釈や使用濃度などを考慮して *in vitro* より濃い 22.6mM と 45.2mM で口腔内に 50  $\mu$ l 投与してその効果を解析した。その結果、48 時間後の舌の感染スコア、病理組織像において各濃度で有意に感染の増悪がみられたので報告する。

会員外共同研究者; Richard D. Cannon, Ann R. Holmes (オタゴ大学、ニュージーランド)

## P-070 (O2-3-2)

*Candida albicans* に対する既存薬と抗真菌薬との併用効果についての検討

○金子 幸弘、大野 秀明、宮崎 義継  
国立感染症研究所 生物活性物質部

*Candida albicans* に対する抗真菌薬の作用に及ぼす既存薬の影響について検討した。菌株は *C. albicans* SC5314 株を用いた。抗真菌薬はフルコナゾール (FLCZ) を、既存薬はFDAが認可している640薬剤のライブラリーを用いた。FLCZおよび既存薬は、Yeast Nitrogen Base with 2% Glucose (YNB2G) で希釈し、それぞれ最終濃度が0.5 $\mu$ g/mlおよび5 $\mu$ g/mlとなるように、96 well平底マイクロプレートに添加した。これに一晩培養したSC5314株を、約5x10<sup>4</sup>/wellずつ接種した。37 $^{\circ}$ Cで一晩培養後、吸光度 (OD630) を計測した。吸光度が、FLCZ治療平均値より2SD以上低下または上昇を認めた場合に有意な効果増強あるいは減弱と判定し、FLCZ治療の2倍以上上昇を中等度以上の、無治療レベルまでの上昇を高度の効果減弱と判定した。効果増強は34薬剤 (5.3%) に見られ、そのうち20薬剤 (3.1%) は単独で抗真菌活性があったため、実質的な効果増強を認めたのは14薬剤 (2.2%) であった。効果減弱は107薬剤 (16.7%) に見られ、このうち中等度以上の効果減弱は77薬剤 (12.0%)、高度の効果減弱は31薬剤 (4.8%) に見られた。以上のように、FLCZに拮抗的に作用する薬剤が圧倒的に多く、高度に拮抗する薬剤だけでも全体の5%程度であり、効果増強薬剤の約2倍の数が存在した。以上から、現在使用されている薬剤には、FLCZの作用に拮抗する薬剤が存在する可能性が示唆された。今後は、作用機序と臨床的意義の解明が必要である。

## P-072 (O2-3-4)

## 動物における膀胱カンジダ症の診断および治療の検討

○村田 佳輝<sup>1</sup>、佐野 文子<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>むらた動物病院、<sup>2</sup>琉球大

動物の膀胱カンジダ症で診断、治療に関して確立された報告は無い。2004~10年に治療した9症例 (犬2例、猫7例) を検討した。抗生物質無反応性、難治性膀胱炎症例で直接鏡検にて真菌要素検出尿を対象とし、腹部エコー検査も同時に行った。尿沈渣を35 $^{\circ}$ Cで培養し、酵母様集落の生育を確認後、クロモアガーカンジダ培地上で集落の色調、API IP32C炭水化物同化試験、Top II PCR法、rRNA遺伝子配列決定による分子生物学的同定を行った。全症例で出血性化膿性膀胱炎症状がみられ、腹部エコー検査で9例中4例に膀胱粘膜面に特徴的な藻状浮遊物がみられた。全症例とも *Candida* 属菌種が検出され、原因菌種は *Candida albicans* 3、*C. tropicalis* 1、*C. glabrata* 3、*C. guilliermondii* 2で、9例中6例が non-*albicans Candida* であった。分離株の多くは MCFG、5FC、AMPH、ITCZ に感受性で、*C. glabrata* では用量依存的感受性であった。全例で ITCZ 5mg/kg PO・BID および AMPH-B 0.05mg/ml (w/vol) 30ml 膀胱内注入洗浄を行い良好な成績を得た。腹部エコー検査における藻状浮遊物所見は膀胱カンジダ症を疑う特徴的所見と考えられた。治療では ITCZ の内服と AMPH-B 膀胱内注入洗浄の併用が有効であった。

## P-073 (O2-3-5)

## ガリウムの抗真菌活性に関する研究

○工藤 奈都、豊留 孝仁、亀井 克彦  
千葉大 真菌セ 臨床感染症

【目的】真菌感染症において、アスペルギルス症に代表される糸状菌感染症はまだまだ致死率が高く、新たな抗真菌薬の創出が課題となっている。これまで一部の病原微生物では、ガリウムの抗菌活性についての検討がなされている。しかし、病原真菌の抗真菌活性を検討した報告はほとんどない。そこで我々は、ガリウムの抗真菌活性について検討することとした。【材料、方法】使用菌株は主な病原真菌の *Candida* spp.、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus* spp.、接合菌から計7属13種41株を選び、感受性を測定した。測定方法は、硝酸ガリウム水和物を二倍系列希釈により、0.62～630 µg/mL の11段階設定し、非添加条件のものとの比較、検討を行った。評価は、酵母は濁度を、糸状菌はXTT液で発色後その吸光度を測定することで行った。【結果】種によって感受性は異なるが、ほぼ全ての菌種で抗真菌活性が確認された。この中では *Aspergillus* spp.、*Candida glabrata* が比較的高い感受性を示した (9.84～78.75 µg/mL で90%の生育阻害) が、接合菌はいずれも低感受性であった。これらの結果から、ガリウムが抗真菌活性を持つことが明らかとなった。しかし、抗菌活性の発揮に必要な濃度が高いことなどが抗真菌薬として実用化するための大きなハードルとなる。今回はこれらも含めて考察を行いたい。

## P-075

長崎大学における *Cryptococcus* の Multilocus Sequence Typing (MLST) を用いた分子疫学調査

○三原 智<sup>1</sup>、泉川 公一<sup>1</sup>、井手 昇太郎<sup>1</sup>、平野 勝治<sup>1</sup>、峰松 明日香<sup>1</sup>、細萱 直希<sup>1</sup>、永吉 洋介<sup>1</sup>、田代 将人<sup>1</sup>、中村 茂樹<sup>1</sup>、今村 圭文<sup>1</sup>、宮崎 泰可<sup>1</sup>、掛屋 弘<sup>1</sup>、山本 善裕<sup>1</sup>、柳原 克紀<sup>2</sup>、梅山 隆<sup>3</sup>、大野 秀明<sup>3</sup>、宮崎 義継<sup>3</sup>、田代 隆良<sup>1</sup>、河野 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学 感染免疫学講座、<sup>2</sup>長崎大学病院検査部、<sup>3</sup>国立感染症研究所生物活性物質部

【背景】本邦における *Cryptococcus* に関する疫学的情報はない。長崎大学で分離された *Cryptococcus* に関して Multilocus Sequencing Typing を用いて分子識別を行った。【方法】臨床分離株43株 (1996～2010年) について調査を行い、血清型と交配型は *STE12* または *STE20* 遺伝子において特異的なプライマーを用いて識別した。遺伝子学的に *Cryptococcus* 属と確認された株を全て MLST にて解析し、全世界の分離株と比較し neighbor-joining method にて系統樹を作成した。【結果】全ての株は、血清型 A、交配型 MAT α で *Cryptococcus neoformans* であった。43の臨床分離株のうち、40株が VNI、3株は VNII と確認された。VNI のうち39株は、*CAP59*、*GPD1*、*LAC1*、*PLB1*、*SOD1*、*URA5*、*IGS1* の Allele type が 1、3、19、5、2、13、1 となり、MLST Sequence type 46 と同定された。診療録を入手できた26症例中9例は免疫正常で、残りの17人の患者は癌、腎臓機能障害、膠原病、肝疾患または長期のステロイド使用など基礎疾患や危険因子があった。【結論】長崎大学病院の保存株の大部分は、遺伝的に均一であった。

## P-074 (O2-3-6)

## MALDI-TOF MS による糸状菌同定のための前処理法至適化の検討およびデータベースの構築

○林 美佳智、田村 俊、川上 小夜子、山崎 丘、佐藤 一郎、横村 浩一  
帝京大 宇宙環境医学

マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析 (Matrix-assisted laser desorption and ionization-time-of-flight mass spectrometry; MALDI-TOF MS) はプロテオーム解析による微生物の新しい同定法として、迅速、正確、簡便、そして安価という利点を持つ。細菌においては血液培養陽性検体からの直接同定や、亜種レベルの同定による薬剤感受性の判定など、臨床への応用の可能性も大きい。しかしながら真菌においては従来の前処理法では安定した結果が得られず、またデータベースの拡充も今後の課題となっている。MALDI-TOF MS を用いた我々の真菌解析において、酵母については概ね良好な同定成績が得られたが、糸状菌に関しては従来の前処理法では信頼性のある結果が得られず、さらなる検討が必要であることがわかった。糸状菌ではその成長段階、培地、胞子形成などによって MS に影響が現れるが、液体振盪培地で培養することによってスペクトラムの再現性や質が改善されることがすでにわかっている。MALDI-TOF MS は臨床分離真菌に対しても安価かつ信頼性の高い同定法となる可能性があり、我々はさらに安定したマススペクトルを得るための前処理法の検討と、同定のためのデータベースの構築を継続していく予定である。酵母に対する本法の適応例と併せて、本検討の現状を報告する。

## P-076

渡航歴のない患者から分離された *Cryptococcus gattii* の遺伝子型解析

○大楠 美佐子<sup>1</sup>、竹川 啓史<sup>2</sup>、大楠 清文<sup>3</sup>、川本 進<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉大 真菌センター、<sup>2</sup>神戸市立医療センター 中央市民病院、<sup>3</sup>岐阜大大学院 病原体制御学分野

*Cryptococcus gattii* は *Cryptococcus neoformans* と並んでクリプトコックス症の原因菌として知られている病原性酵母である。本来熱帯、亜熱帯地域に局限して存在しているといわれていた。しかし、温帯地域であるカナダのバンクーバー島での流行が伝えられて以来、アメリカ北西部にも広がりを見せ、高病原性株が出現しているとの報告もあり、その動向が注目されている。

日本においても2007年、東京で患者から *C. gattii* が分離され、MLST (Multilocus sequence typing) 解析の結果、この株は VGIIa であり、バンクーバー島で分離された株と同じであったという報告があった。患者は当該流行地への渡航歴はなく、日本での感染が疑われるとのことであった。

2009年、神戸在住の患者から *C. gattii* を分離した。患者には渡航歴はなく、国内感染である。この株の MLST 解析を行った結果、VGII 型であった。この株の遺伝子型について、さらに詳細な検討を行ったので報告する。

## P-077

## 続発性皮膚クリプトコックス症の1例

○鈴木 健晋<sup>1</sup>、鈴木 陽子<sup>1</sup>、富田 浩一<sup>1</sup>、前田 明則<sup>2</sup>、杉田 隆<sup>3</sup>

<sup>1</sup>静岡市立静岡病院皮膚科、<sup>2</sup>静岡市立静岡病院血液内科、<sup>3</sup>明治薬科大 微生物

症例は73歳、男性。小腸原発 MALT リンパ腫にてエンドキサン内服中、前胸部の痛性腫脹にて皮膚科受診された。同部に外傷の既往はない。居住地の近くの神社には鳩が多い。左胸骨の上にゴルフボール大の皮下膿瘍を認めた。発赤はなく正常皮膚で覆われていた。穿刺したところ膿汁排出がみられ、膿汁スメアのギムザ染色標本で円形の菌要素を認めた。皮膚生検施行し Grocott 染色で組織内に酵母様真菌要素を認めた。膿汁からの分離菌の墨汁染色では細胞周囲に明るく抜ける莢膜を確認した。胸部 CT にて右肺には結節影があり空洞を呈するものもあった。血液・尿・髄液の細菌・真菌培養検査は全て陰性であった。末梢血の血清学的検査では *Cryptococcus neoformans* antigen 陽性、 $\beta$ -D-glucan 陰性、HIV 陰性であった。分離した菌株から DNA を抽出し、分子生物学的に *Cryptococcus neoformans* variety *neoformans* と同定された。血清型は A。以上より本症例を肺クリプトコックス症からの続発性皮膚クリプトコックス症と診断した。ポリコナゾール内服治療にて皮下膿瘍は2ヵ月後に治癒したが現病の増悪により当科初診より半年後に死亡された。

## P-079 (O2-4-2)

本邦初の北米流行型 *Cryptococcus gattii* 臨床分離株の実験的病原性解析

○大野 秀明<sup>1</sup>、田辺 公一<sup>1</sup>、金子 幸弘<sup>1</sup>、梅山 隆<sup>1</sup>、山越 智<sup>1</sup>、杉田 隆<sup>2</sup>、畠山 修司<sup>3</sup>、亀井 克彦<sup>4</sup>、渋谷 和俊<sup>5</sup>、宮崎 義継<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立感染研 生物活性、<sup>2</sup>明治薬大 微生物、<sup>3</sup>東大病院 感染症内科、<sup>4</sup>千葉大 真菌医学研究センター、<sup>5</sup>東邦大 病院病理

【目的】北米太平洋岸で *C. gattii* 感染症の流行が確認されているが、2010年に現地への渡航歴のない日本人クリプトコックス症患者から、北米流行株の強毒株と同じ遺伝子型 (VGIIa) の *C. gattii* が分離された。本検討ではこの日本分離株 (JP01株) の病原性ならびに菌学的性質について、他の株と比較解析を目的とした。

【方法】供試菌は JP01株、北米流行株 *C. gattii* R265株 (VGIIa)、日本分離 *C. gattii* 5815株 (VGI)、*C. neoformans* H99株、*C. neoformans* YC-11株とした。病原性検討では各菌株を経気管的に C57BL/6J マウスに感染させたモデルを用い、生存率、各臓器での分離菌数、病理組織学的所見、臓器サイトカイン量について検討した。また、*in vitro* での発育速度、メラニン産生能等についても比較検討した。

【結果】マウス感染モデルにおける致死性は JP01株が最も高く、R265株、H99株などの強毒株よりも有意に病原性が強いことが示唆された。また、JP01株は他の株と比較し感染早期から全身に播種する傾向がみられ、病理組織学的検討で *C. neoformans* とは組織反応が異なる可能性が示唆された。

【結論】JP01株は今回の検討株の中でも強毒株と考えられ、本菌による感染症は今後我が国での公衆衛生的課題であると考えられる。

## P-078 (O2-4-1)

## 標準化 MLST 解析法を用いたわが国のクリプトコックス属臨床分離株の分子疫学解析

○梅山 隆、大野 秀明、田辺 公一、山越 智、宮崎 義継

国立感染研 生物活性

【目的】クリプトコックス症は、主に *Cryptococcus neoformans* および *Cryptococcus gattii* を原因菌をとする深在性真菌症であるが、日本で分離されたクリプトコックス属臨床分離株の分子疫学的情報に関する報告は少ない。今回、我々は国内で分離培養された38株に対し ISHAM で標準化された多遺伝子分子系統解析 (MLST) を用いて疫学的解析を行なったので報告する。

【方法】国内の臨床分離 *C. neoformans* 38株 (東日本分離株31株、西日本分離株7株) よりゲノム DNA を抽出し、MLST 解析を行った。MLST は ISHAM の標準方法に則り、7領域の PCR 断片の塩基配列を決定し、MLST データベースを利用して解析を行った。

【結果】対象株38株のうち30株が同じ MLST タイプ群に属していた。そのうち東日本分離株は24株、西日本分離株は6株であった。残りの8株の遺伝子型は各々別のタイプ群に分類された。

【まとめ】本検討は標準化 MLST による国内初の全国的なクリプトコックス属分子疫学情報と考えられる。国内の約8割の臨床分離株が同じ MLST タイプ群に属しており、異なる地点から同じ遺伝子型の株が分離されていることは、クリプトコックス症の集団感染時の疫学追跡調査の場合には MLST 法のみでは解明が困難であることを示唆している。しかし、この遺伝子型以外の分離株が検出された場合は、標準化 MLST 法による疫学追跡調査が有力な技術になる可能性も示された。

【会員外協力者】草地弘子 (国立感染研)

## P-080 (O2-4-3)

*Cryptococcus gattii* 感染症における病態解析

○大久保 陽一郎、篠崎 稔、中山 晴雄、若山 恵、笹井 大督、石渡 誉郎、渋谷 和俊  
東邦大 病院病理

目的：近年、*Cryptococcus gattii* によるクリプトコックス症が注目されているが、本菌の毒力を規定する因子やその病態等を詳細に検討した報告が少ない。そこで我々は異なる感染致死毒力を有する2株を用いたマウス気道感染モデルを作製し、これらの病態解析を行った。対象及び方法：毒力の異なる由来 *C. gattii* 2株 (TIMM4097・TIMM4903) を用いた感染モデルマウスを作製し、感染致死毒力、病理組織像ならびに形態学的解析を対象として比較・検討を行った。さらに、この2種類の感染モデル肺における宿主の遺伝子発現量の変化をマイクロアレイ法により解析した。結果：上記2株間では菌体に対する組織反応および増殖領域に著明な差が認められ、これらの違いが菌体の肺胞上皮に対する高い接着能に基づく可能性が示唆された。さらに、マイクロアレイ法からは強毒株感染肺で著明な発現量増加を示す、肺胞上皮への接着に関与すると考えられる2遺伝子を抽出した。結論：*C. gattii* の高病原性メカニズムの1つとして、菌体の肺胞上皮に対する高い接着能が示唆され、さらに接着能への関連が示唆される候補遺伝子をマイクロアレイ法により抽出した。

## P-081 (O2-4-4)

## Wegener 肉芽腫症の患者にみられた皮膚クリプトコックス症の1例

○比留間 梓<sup>1</sup>、赤坂 江美子<sup>1</sup>、加藤 正幸<sup>1</sup>、生駒 憲広<sup>1</sup>、田宮 紫穂<sup>1</sup>、小澤 明<sup>1</sup>、田尻 さくら子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東海大 皮膚、<sup>2</sup>東海大 呼吸器内科

78歳男。約6年前に Wegener 肉芽腫症と診断され、4年前よりブレドニンおよびシクロスポリン内服中であった。今回、初診約3週間前より左下肢痛を自覚。同部位に発赤が出現したため、通院中であった呼吸器内科より当科へ依頼となった。初診時、左大腿部の結節性紅斑と、左下腿の発赤、腫脹を認めた。蜂窩織炎を疑い、レボフロキサシン 500mg/日内服開始するも改善なく、熱発、下肢痛の増強を認めたため初診6日後に内科入院となる。当科再診時、左大腿部内側に境界明瞭な不整形の鮮紅色の浸潤性紅斑を認め、また左下腿部にも硬結を触れる紅斑が出現した。これら浸潤性紅斑の原因として Wegener 肉芽腫症による血管炎を疑い、左大腿紅斑より皮膚生検を行った。生検後、左大腿部の紅斑局面は潰瘍化し、徐々に拡大した。生検組織標本中に菌体成分を認めたことより、皮膚真菌症と診断。組織培養にて白色コロニーの形成を認め、墨汁染色にて夾膜の形成あり。酵母様真菌同定セットを用い生化学的に *Cryptococcus neoformans* と同定した。血清クリプトコックス抗原陽性。皮膚に多発して播種性の病変を認めたことから、続発性皮膚クリプトコックス症の可能性が考えられた。アンホテリシン B リボソーム製剤投与開始したが、投与開始7日後より腎機能障害を認めたため、イトラコナゾール 200mg/日へ変更。潰瘍部は徐々に縮小傾向にある。

## P-082 (O2-4-5)

## イルカに発症したロボミコーシスの1例

○佐野 文子<sup>1</sup>、植田 啓一<sup>2</sup>、内田 詮三<sup>2</sup>

<sup>1</sup>琉球大 家畜衛生、<sup>2</sup>美ら海水族館

ロボミコーシス (lobomycosis) はラカジオーシス (lacaziosis) ともいわれ、原因菌の *Lacazia loboi* は系統学的には高度病原性真菌症のひとつパラコキシジオイデス症の原因菌の *Paracoccidioides brasiliensis* に極めて近縁であるが、分離・培養が困難であるため、臨床症状、細胞診、*P. brasiliensis* 由来抗原との交差反応、分子生物学的遺伝子検出などにより診断されている。

本症はヒトとイルカを宿主とし、症状は皮膚および皮下組織に限局した難治性のケロイド状肉芽腫で、組織学的に病巣では直径 6-12 μm の酵母様細胞が連鎖しているのが特徴である。流行地域は中南米の海拔 200 m 以下の熱帯、亜熱帯の森林地帯とされているが、アメリカ合衆国、カナダ、ヨーロッパ、南アフリカ共和国などの大西洋沿岸地域でも症例が報告されている。

一方、太平洋やインド洋は本症の流行地域外と思われてきたが、本症と同様に皮膚に難治性肉芽腫病巣を伴ったイルカが日本近海でも複数例目撃されている。しかしながらこれらの症例は写真判定によるもので、病理組織学および分子生物学的な診断がなされていなかったため、確定診断に至っていない。

今回、流行地以外の我が国で臨床症状、細胞学・病理組織学的所見および分子生物学的にロボミコーシスと診断したイルカ症例を経験したので報告する。

(研究協力者：山手丈至：大阪府立大 獣医病理)

## P-083

*Trichosporon asahii* 多剤アゾール低感受性株における Rhodamine 6G 動態の検討

○鳥羽 聡史、串間 尚子、時松 一成、門田 淳一

大分大学医学部総合内科学第二講座

【目的】*T. asahii* はアゾール系抗真菌剤に良好な感受性を示すとされているが、近年、臨床検体からのアゾール低感受性株の検出が報告されている。しかし、低感受性化のメカニズムには不明な点が多く、その解明が待たれている状況である。今回、蛍光色素である Rhodamine 6G を用いて、*T. asahii* アゾール低感受性株における薬物動態について検討を行なった。

【方法】*T. asahii* の FLCZ 感受性株 (血液由来株) と、実験的に誘導した FLCZ 低感受性株 (MIC32 μg/ml) とを比較した。それぞれをサブロー培地で培養し、Rhodamine 6G と接触させた。反応液を経時的に採取し、遠心後に上清を採取、吸光度を測定した。

【結果】FLCZ 感受性株では、Rhodamine 6G 混和直後から上清の吸光度が低下したのに対し、FLCZ 高度耐性株では、吸光度は低下するものの、ごく軽度の低下にとどまった。

【考察】今回の実験により、アゾール感受性株と低感受性株では Rhodamine 6G の細胞内への取り込みに差があることが示唆された。アゾール低感受性株では薬剤の菌体内移入が阻害されており、これによりアゾール感受性が低下している可能性が考えられた。今後はさらに菌体内の Rhodamine 6G の測定や臨床分離株においても検討し、耐性化の機序をより詳細に解明していく必要がある。

## P-084 (O2-5-1)

次世代シーケンサーによる *Trichosporon asahii* JCM 2466 のドラフトゲノム解析

○高島 昌子<sup>1</sup>、杉田 隆<sup>2</sup>

<sup>1</sup>理研 BRC-JCM、<sup>2</sup>明治薬科大学・微生物学

【目的】*Trichosporon asahii* は深在性トリコスポロン症および夏型過敏性肺炎の主要な起因菌あるいは原因抗原である。本研究では本症の病原因子の解析および分子疫学解析のための、マーカー遺伝子 (MLST) 探索を目的に、本菌のゲノム配列を決定した。

【方法】*Trichosporon asahii* JCM 2466 の菌体から調製した DNA を断片化、emulsion PCR 等により、シーケンス用鋳型を調製し、454 Titanium シーケンサーを用いて解析を行った。これを 454 シーケンサーの de novo assembly プログラムによりつなぎ、全ゲノムドラフト配列を作成した。自動アノテーションは MiGAP により行った。

【結果】平均冗長度約 15 倍の配列データの解析を行い de novo assembly の結果、1671 個の contig (平均長 16652 bp) が得られた。ゲノムサイズは約 20 Mb (GC : 59.19%) で *Malassezia* 属を除く他の酵母様真菌とほぼ同様のサイズであった。自動アノテーションにより、9711 個の CDS 領域が得られたので、*C. neoformans* のゲノムに対して blast を行い、相同性の高い領域の比較を行っている。

【会員外共同研究者】眞鍋理一郎 (理研横浜研・オミックス基盤領域)、菅原秀明 (遺伝研)、大山 彰 (インシリコバイオロジー)、大熊盛也 (理研 BRC-JCM)

## P-085 (O2-5-2)

FLCZ 耐性 *Trichosporon asahii* のアゾール標的酵素遺伝子配列とアミノ酸変異の検討

○串間 尚子<sup>1</sup>、時松 一成<sup>1</sup>、鳥羽 聡史<sup>1</sup>、杉田 隆<sup>2</sup>、  
門田 淳一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大分大学医学部 総合内科学第二講座、

<sup>2</sup>明治薬科大学 薬学部 微生物学教室

【目的】*T. asahii* はアゾール系抗真菌薬に対し良好な感受性を示すが、近年、臨床検体からフルコナゾール (FLCZ) 高度耐性を示す菌株が検出されたと報告されている。我々は、今まで明らかでなかった本菌のアゾール標的酵素の遺伝子 (*ERG11*) 配列とそのアミノ酸配列を解析した。更に、FLCZ 耐性株の配列を比較し、アミノ酸変異を検索した。

【方法】FLCZ 感受性 (血液由来) *T. asahii* OU239 株を FLCZ と接触させ、FLCZ に対する耐性株を誘導した。同菌の既知の *ERG11* 遺伝子の部分配列をもとに RACE 解析を行い、その全配列を決定した。FLCZ 耐性株の SNP 解析を行い、薬剤感受性株と比較した。さらに、臨床より分離された多剤耐性 4 株についても同様に解析を行った。

【結果】実験的に誘導した FLCZ 高度耐性株では *ERG11* の一塩基の変異を認め、453 番目のグリシンがアルギニンへ置換されていた。また、臨床より分離された多剤耐性株 4 株では、150 番目のアミノ酸 グリシンがセリンに置換されていた。

【考察】FLCZ に長期間接触することで、*ERG11* 遺伝子に変異が生じ、これによるアミノ酸置換がアゾール標的酵素の構造変化を生じ、FLCZ 感受性を変化させる原因のひとつになることが示唆された。

## P-087 (O2-5-4)

*Malassezia pachydermatis* のホスホリパーゼ遺伝子 (*Mp-PLB1*) の機能的発現

○梶原 将、ジュンタッチャイ ウィーラボン  
東工大 生命理工

*Malassezia* 属はヒト及び動物の皮膚常在菌で、多くの *Malassezia* 菌種が脂質要求性を示し、分泌酵素等により外部の脂質を分解し吸収している。このことから宿主への感染にも脂質分解酵素が深く関わると考えられている。一方、我々は以前に、唯一の脂質非要求性の *M. pachydermatis* が他の種と比較し高いホスホリパーゼ活性を示すことを報告し、なぜ脂質非依存性種のホスホリパーゼ活性が脂質依存性種より高いのかという疑問が生じた。そこで昨年までに *M. pachydermatis* のホスホリパーゼ遺伝子 (*Mp-PLB1*) をクローニングし、今回 *Mp-Plb1p* の機能を詳細に明らかにする目的として、異種タンパク質発現用酵母 *Candida utilis* に *Mp-PLB1* を発現させ、その酵素活性測定を行ったので報告する。*Mp-PLB1* ORF を有する *C. utilis* 用発現プラスミド pGRC-MpPLB1 を構築し、*C. utilis* ATCC 9950 株に導入した。*Mp-PLB1* mRNA および *Mp-Plb1p* の発現を確認後、Egg yolk 法でホスホリパーゼ活性を測定した結果、*Mp-PLB1* 発現株は高い活性を有していることが分かった。(会員外共同研究者：Thuy Linh Truong Thi、大浦隆宏)

## P-086 (O2-5-3)

アゾール耐性トリコスポロンに対する *in vivo* での L-AMB の有効性検討

○笹井 大督<sup>1</sup>、杉田 隆<sup>2</sup>、大久保 陽一郎<sup>1</sup>、石渡 誉郎<sup>1</sup>、  
島村 剛<sup>1</sup>、篠崎 稔<sup>1</sup>、若山 恵<sup>1</sup>、渋谷 和俊<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東邦大 病院病理学、<sup>2</sup>明治薬科 微生物学

【目的】播種性トリコスポロン症のマウスモデルを用い、アゾール耐性およびアゾール感受性のトリコスポロンに対する *in vivo* での L-AMB の治療効果を評価する。【方法】シクロホスファミドを用いて免疫抑制を施した ICR マウスに、アゾール耐性及びアゾール感受性のトリコスポロン 2 株の菌液を経静脈的に接種し、翌日に L-AMB を投与した。菌接種 5 日後に解剖し、各固形臓器における菌の分布や背景の炎症細胞浸潤について組織学的に評価、および腎臓内の生菌数を測定した。【結果】腎臓の組織学的所見として、薬剤非投与群では皮質領域を主体に散在性にコロニーが形成され、コロニーの中心部に酵母型、周辺部に菌糸型を優勢とし、その周囲に好中球浸潤を示していた。即ちヒト播種性トリコスポロン症で認められる病変とほぼ同様な所見を得た。一方で、L-AMB 投与群では変性した菌糸を僅かに認め、その周囲に軽度慢性炎症細胞浸潤をみるのみであった。さらに、アゾール感受性・アゾール耐性の菌株ともに、L-AMB 投与群で腎臓内生菌数の有意な減少が認められた。【結語】近年、国内でも報告されているアゾール耐性トリコスポロン症に対しても *in vivo* における L-AMB の有効性が確認された。

## P-088 (O2-5-5)

外耳道と足底に形成される特異な *Malassezia* 叢と新規なファイロタイプ

○張 恩実<sup>1,2</sup>、杉田 隆<sup>2</sup>、宮本 真由美<sup>2</sup>、田嶋 磨美<sup>2</sup>、  
西川 朱實<sup>3</sup>、坪井 良治<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京医大 皮膚科、<sup>2</sup>明治薬大 微生物、<sup>3</sup>明治薬大 免疫生物

【目的】皮膚の細菌叢は部位により構成菌種は大きく異なるが、真菌叢は部位に関わらず *Malassezia* が量的に優位である。本菌は、癬風、脂漏性皮膚炎、あるいはアトピー性皮膚炎の病態に関与するが、病変部の主要構成菌種は、いずれの疾患においても *M. globosa* および *M. restricta* である。本研究では、外耳道と足底に新規なファイロタイプ (系統型) と特異的な *Malassezia* 叢が形成されていることを見出したので報告する。【方法】39 例の健常人の頭皮、鼻孔、外耳道および足底からテープストリッピングあるいはスワブ法により鱗屑を採取し、直接 DNA を抽出した。*Malassezia* 叢は rRNA クローン解析および real-time PCR により解析した。【結果および考察】頭皮および鼻孔の *Malassezia* 叢の 90% 以上は *M. restricta* であった。一方、外耳道と足底では、*M. restricta* が優位であるものの (50-60%)、*M. slooffiae* が 20-40% 検出された。さらに、1,000 以上の rRNA クローンの解析から、外耳道と足底のみから複数の新規なファイロタイプが検出された。以上の結果から、外耳道と足底の *Malassezia* 叢は他の部位とは大きく異なり、またこの部位には多くの新種の存在が示唆された。新規なファイロタイプと *M. slooffiae* の存在意義についても考察する予定である。

## P-089 (O2-5-6)

## 抗真菌薬ラノコナゾールの脂漏性皮膚炎に対する実験的治療効果

○梅 哲夫<sup>1</sup>、松本 寛子<sup>1</sup>、南條 育子<sup>1</sup>、松本 貴裕<sup>1</sup>、  
前田 潤<sup>1</sup>、古賀 裕康<sup>1</sup>、坪井 良治<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本農薬株式会社 総合研究所 毒性薬理グループ、

<sup>2</sup>東京医大 皮膚科

目的：脂漏性皮膚炎（SD）の発症には *Malassezia restricta* が関わるとされ、その治療には抗真菌薬ケトコナゾール（KCZ）が使用されている。ラノコナゾール（LCZ）は広いスペクトラムと強力な活性を有する抗真菌薬であることから、SD に対する有用性が期待された。そこで、その治療効果を見積もるべく *in vitro*、*in vivo* で検討した。方法：*M. restricta* 臨床分離株（10 株）に対する LCZ の *in vitro* 最小発育阻止濃度（MIC）を mLNA 培地による寒天平板希釈法で調べ、KCZ および硝酸ミコナゾール（MCZ）と比較した。モルモット背部皮膚に *M. restricta* を 7 日間反復接種して作製した SD モデルの患部に 1%LCZ クリームまたは 2%KCZ クリームを 5 日間塗布し、皮膚症状（炎症および鱗屑）の改善効果および真菌学的治療効果（PCR 法で定量化した感染局所皮膚の *M. restricta* の DNA 量）を調べた。結果と考察：*M. restricta* に対する LCZ の MIC<sub>90</sub> は 0.016 μg/mL となり、KCZ (0.016 μg/mL) と同等、MCZ (0.25 μg/mL) に勝った。1%LCZ クリームは SD モデルにおいて有意な皮膚症状の改善効果および真菌学的治療効果を示し、その効果は 2%KCZ クリームと同等以上と考えられた。以上より LCZ は SD の治療薬として有望と考えられた。

## P-090

## 脂漏性皮膚炎に対するジंकピリチオン配合シャンプーの有用性の検討

○杉村 真理子<sup>1</sup>、比留間 政太郎<sup>1</sup>、比留間 翠<sup>1,2</sup>、  
市之川 悠子<sup>1</sup>、舟串 直子<sup>1</sup>、貞政 裕子<sup>1</sup>、杉田 隆<sup>3</sup>

<sup>1</sup>順天大練馬 皮膚科、<sup>2</sup>順天大 皮膚科、<sup>3</sup>明治薬科大 微生物

今日、脂漏性皮膚炎の治療は、外用抗真菌剤が第一選択であるが、外用剤のみの治療では薬が頭皮全体に行き渡らず、実際には抗真菌剤含有シャンプーが併用されている。今回我々はマラセチアに抗菌活性を持つジंकピリチオン配合シャンプー（h & s シャンプー）単独での有用性を検討した。対象は、臨床的に本症と診断した 20-79 歳までの男女で、症状は軽症、中等症までとした。方法は、本シャンプーを 1 日 1 回使用して頂き、治療開始時、2 週目、4 週目に症状を評価した。症例数は 27 例（男 15、女 12）、年齢は 23-76 歳、症状スコア平均は、10.4 (5-16)/ 最高スコア 20 であった。4 週目の有用性は、著効 15 例 (55.6%)、有効 6 例 (22.2%)、やや有効 2 例 (7.4%)、無効 4 例 (14.8%) で、無効の 2 例は途中で治療中止した。副作用は無かった。軽症、中等症の本症は、本シャンプー単独でも十分にコントロールできると考えた。

## P-091

*Malassezia* による LPA レセプター刺激を介したヒトケラチノサイトの TSLP 産生

○石橋 芳雄<sup>1</sup>、菅原 二陽<sup>1</sup>、杉田 隆<sup>2</sup>、西川 朱實<sup>1</sup>

<sup>1</sup>明治薬大 免疫生物、<sup>2</sup>明治薬大 微生物

【目的】好脂性酵母である *Malassezia globosa* および *M. restricta* はアトピー性皮膚炎（Atopic Dermatitis ; AD）の増悪因子の 1 つとして考えられている。AD の病態には Th2 型免疫応答が深く関わっているが、近年、Th2 型免疫応答の誘導に関与する Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) が AD 患者表皮ケラチノサイトから産生されることが明らかにされ、AD の病態における TSLP の重要性が指摘されている。本研究では *M. globosa* および *M. restricta* 刺激によるヒトケラチノサイトの TSLP 分泌誘導について検討した。

【方法】ヒトケラチノサイトは、正常ヒト表皮角化細胞（NHEK）を用いた。NHEK は *Malassezia* と 1 : 20 で共培養することにより刺激した。TSLP タンパク分泌は、刺激 24 時間後の培養上清について ELISA 法により解析した。また、刺激 4 時間後の TSLP mRNA 発現は、RT-PCR 法により解析した。

【結果および考察】*M. globosa* と *M. restricta* 2 菌種ともヒトケラチノサイトにおける TSLP の遺伝子発現およびタンパク分泌を著明に誘導した。この TSLP 分泌誘導は、Triton X-100 あるいは β-octyl glucoside による *Malassezia* の処理で減弱した。また、ケラチノサイトの lysophosphatidic acid (LPA) receptor 阻害剤処理によっても TSLP 分泌が抑制されることから、TSLP 分泌誘導には *Malassezia* の菌体表層脂質成分とケラチノサイトの LPA レセプターとの相互作用が関与する可能性が示唆された。

## P-092

*Aspergillus fumigatus* 及びその関連菌の二次代謝産物解析ならびに薬剤感受性に関する検討

○田宮 浩之<sup>1,4</sup>、落合 恵理<sup>1</sup>、豊留 孝仁<sup>1</sup>、渡辺 哲<sup>1,3</sup>、  
矢口 貴志<sup>2</sup>、亀井 克彦<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>千葉大 真菌センター 臨床感染症、<sup>2</sup>千葉大 真菌センター バイオリソース管理室、<sup>3</sup>千葉大病院 感染症管理治療、

<sup>4</sup>東大病院 呼吸器内科

近年の遺伝子解析の進展により、これまで *Aspergillus fumigatus* として同定されてきた菌の中に *A. lentulus*、*A. udagawae*、*A. viridinutans* などの *A. fumigatus* 関連菌（以下、関連菌）が混在していることが指摘されている。これらは形態学的に *A. fumigatus* と類似しており時に誤認されるが、臨床経過や薬剤感受性が異なるとする報告があり注目される。遺伝子配列による各菌の鑑別については既に報告があるが、病原性への関与が推測されている二次代謝産物や薬剤感受性の相違に関しては十分に解明されていない。そこで今回我々は *A. fumigatus* 及びその関連菌の二次代謝産物を、液体クロマトグラフィーにより網羅的に解析した。また一部の菌については gliotoxin 含有量をタンデム質量分析により測定した。併せて CLSI M38-A2 法に則り、各菌株の MIC 測定を行った。その結果 *A. fumigatus*、*A. lentulus*、*A. udagawae*、*A. viridinutans* からそれぞれ 17、13、8、11 種類の二次代謝産物の産生が確認され、それらの一部は菌種特異的に検出されていた。一方、gliotoxin は *A. fumigatus* からは大量に検出されるものの、関連菌ではほとんど認めなかった。また関連菌ではアムホテリシン B 及びアゾール系薬において MIC が高い傾向が観察された。関連菌におけるこのような代謝産物や薬剤感受性の相違は病態や治療反応性に影響している可能性が考えられ、より詳細な検討がアスペルギルス症解明の一助となるものと考えられる。

## P-093 (O2-6-1)

アスペルギルス症原因菌 *Aspergillus lentulus* の  
テレオモルフの発見とそのアナモルフの多様性

○堀江 義一<sup>1</sup>、松澤 哲宏<sup>1</sup>、五ノ井 透<sup>1</sup>、Abliz Paride<sup>2</sup>、  
Galba Takaki<sup>3</sup>、矢口 貴志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉大 真菌センター、<sup>2</sup>新疆医科大学、  
<sup>3</sup>カトリック大学ペルナンブコ校

*Aspergillus lentulus* は最初アメリカのガン患者から分離され、*Neosartorya udagawae* とともに *A. fumigatus* について重要なアスペルギルス症原因菌とされている。*A. lentulus* は系統的には *A. fumisynnematus* と極めて近縁で、タイプ株は異なるクラスターに分かれる他、*A. fumisynnematus* が分生子束を形成するのに対し、*A. lentulus* は形成しない事で別種とされていた。一方、*A. fumisynnematus* は最初ベネズエラ土壤から分離報告され、南米、中国の乾燥地帯の土壤中に広く分布する。今回、*A. fumisynnematus* と *A. lentulus* のタイプ株との対峙培養を行った結果、ブラジル土壤から分離された株との間で交配が成立し、培養約3ヶ月後に対峙面に白色の子のう果を形成し、子のう胞子も成熟した。形態は既知のヘテロタリック *Neosartorya* の子のう胞子と異なり新種とされた。子のう胞子は70℃、30分の加熱処理で発芽した。この結果 *A. lentulus* と *A. fumisynnematus* は同種である事が知られ、テレオモルフは *Neosartorya fumisynnemata* とし、アナモルフは最初に報告された *A. fumisynnematus* とし、*A. lentulus* はシノニムとした。今回交配の成立した *A. fumisynnematus* はタイプ株と同じクラスターに含まれるが分生子束は形成せず集落は綿毛状であった。発芽した子のう胞子から形成された集落はビロード状、綿毛状、縄状、分生子束などの多様性を示した。

## P-095 (O2-6-3)

アスペルギルス症原因菌 *Aspergillus lentulus* の  
テレオモルフの遺伝的性質と薬剤感受性

○松澤 哲宏<sup>1</sup>、堀江 義一<sup>1</sup>、五ノ井 透<sup>1</sup>、Abliz Paride<sup>2</sup>、  
Galba Takaki<sup>3</sup>、矢口 貴志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉大・真菌センター、<sup>2</sup>新疆医科大学、  
<sup>3</sup>カトリック大学ペルナンブコ校

ヒトのアスペルギルス症原因菌として *Aspergillus fumigatus* が最も出現頻度が高く、主に呼吸器を侵す。近年、*A. fumigatus* の系統的近縁種や、それらの有性型である *Neosartorya* 属の中にも *A. fumigatus* と同様に病原性を示す種が報告されている。*A. lentulus* は *A. fumigatus* に比べて種々の抗真菌剤に強い抵抗性を示すため、現在では *N. udagawae* と共に *A. fumigatus* に次ぐ重要なアスペルギルス症原因菌となっている。今回、形態的にも系統的にも極めて近縁である *A. lentulus* と *A. fumisynnematus* の対峙培養による交配試験を試みたところ、交配が成立し既知の *Neosartorya* とは異なる子のう胞子を形成した。子のう胞子に70℃、30分の加熱処理を行い、発芽試験を行ったところ子のう胞子の発芽が確認された。発芽した子のう胞子から得られた株 (F1株) について  $\beta$ -tubulin、calmodulin、actin といった *Aspergillus* の分類で用いられている遺伝子の塩基配列を決定し、分子系統解析を行った。また、親株および F1株について薬剤感受性試験も行い、併せて F1株の遺伝的および生理学的多様性についても検討を行った。

## P-094 (O2-6-2)

*Aspergillus fumigatus* の分泌蛋白質 B11 および  
そのホモログの検出系と病原性について

○山越 智、梅山 隆、田辺 公一、金子 幸弘、  
橋本 ゆき、大野 秀明、宮崎 義継

国立感染症 生物活性

侵襲性肺アスペルギルス症は、免疫能の低下した易感染性宿主に発病し、病態が急速に進行し致死性となることから、発病早期の診断ならびに治療が予後の改善に重要である。現在用いられている血清学的診断法は、病態によっては十分な検出感度が得られず、特異性の問題も指摘されている。一方、アスペルギルス属に使用可能な抗真菌薬に限られた現状では、抗真菌薬の開発も同時に望まれている。そこで我々は、菌体から放出される蛋白質を標的とした特異性、感度に優れた新たな検出系の開発、さらに創薬を視野に入れ、それら分泌蛋白質に関する解析を行っている。アスペルギルス症の主要な病原真菌である *Aspergillus fumigatus* の分泌蛋白質及び細胞表層の蛋白質を網羅的に同定するために、シグナルシークエンスストラップ法を用いた。本法は、本来哺乳類で細胞膜および分泌蛋白質をコードする遺伝子を網羅的に同定するために確立されたが、真核生物の基本的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真菌に応用した。今回、同定された遺伝子の中から B11 遺伝子について解析を行ったので報告する。産生される蛋白質は、分子量約 20kDa の分泌蛋白質で、さらに2つのホモログがあり、他の *Aspergillus* 属でも広く保存されていることから機能の重要性が示唆された。そこで B11 およびそのホモログのサンドイッチ ELISA 検出系の作製と機能解析および病原性への関与について解析をした。

## P-096 (O2-6-4)

当科で分離された *Aspergillus fumigatus* の薬剤  
感受性と遺伝子学的解析

○田代 将人<sup>1</sup>、泉川 公一<sup>1</sup>、井手 昇太郎<sup>1</sup>、平野 勝治<sup>1</sup>、  
峰松 明日香<sup>1</sup>、永吉 洋介<sup>1</sup>、細萱 直希<sup>1</sup>、三原 智<sup>1</sup>、  
高園 貴弘<sup>1</sup>、森永 芳智<sup>3</sup>、中村 茂樹<sup>1</sup>、山本 和子<sup>1</sup>、  
今村 圭文<sup>1</sup>、宮崎 泰可<sup>1</sup>、掛屋 弘<sup>1</sup>、山本 善裕<sup>1</sup>、  
柳原 克紀<sup>3</sup>、田代 隆良<sup>1</sup>、河野 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座 (第2内科)、  
<sup>2</sup>山梨大学医学部第二内科、<sup>3</sup>長崎大学病院検査部

本邦では *Aspergillus fumigatus* のアゾール感受性に関する疫学的な報告が少ないため、当科で収集した *A. fumigatus* 臨床分離株 197 株の薬剤感受性及び遺伝子学的背景を検討した。薬剤感受性測定法は CLSI の M38-A2 に準じて施行した。さらに感受性低下株の *cyp51A* 遺伝子変異を調べ、一人の患者から複数回分離されている株同士の同一性を STR 多型解析法にて確認した。イトラコナゾール (ITCZ)、ボリコナゾール (VRCZ) とともに MIC  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  を耐性とし、ポサコナゾール (POSA) は MIC  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  を耐性とする。ITCZ 耐性株は 3.0%、VRCZ 耐性株は 1.0% 及び POSA 耐性株は 2.5% だった。交叉耐性は、ITCZ と POSA の感受性低下には相互の関与を認めたが、VRCZ の感受性の低下は、ITCZ、POSA の感受性低下と関連が乏しかった。ITCZ 耐性株の 83% に *cyp51A* 遺伝子の変異を認め、POSA 耐性株の 100% に *cyp51A* 遺伝子の G54 変異を認めた。VRCZ の低感受性株に *cyp51A* 遺伝子変異は認めなかった。変異のパターンは、G54W、G54E、G54R、I266N であり、これらの変異が重複する株も認めた。STR 多型解析を行うと、同一患者から複数回分離されている株は同一のクラスターを示し、異なる患者間の株は異なるクラスターを示した。

## P-097 (O2-6-5)

## Gliotoxin 産生に関わる遺伝子による gliotoxin 感受性の検討

○王 丹霓<sup>1</sup>、豊留 孝仁<sup>1</sup>、亀井 克彦<sup>1,2</sup><sup>1</sup>千葉大 真菌セ 臨床感染症、<sup>2</sup>千葉大病院 感染症管理治療部

【目的】 Gliotoxin (GT) は *Aspergillus fumigatus* の重要な病原因子として認識されつつある。GT 産生菌は、GT に対して抵抗性を示すが、近年、この GT 産生菌が持つ GT 抵抗性の機構が明らかとなってきた。我々はトランスポーター *gliA* が GT を菌体外に排出し、GT による自身への傷害を回避していると予想し、*gliA* 遺伝子破壊株を作製し、検討を行った。【方法】 *A.fumigatus* Afs35 株 ( $\Delta akuA$ ) を親株として、*gliP*、*gliT*、*gliA* の単独および二重欠損株を作製した。 $\Delta gliA$  単独欠損株は作製できなかった。GT に対する感受性試験は、分生子  $2 \times 10^4$  個を  $1.17 \sim 75 \mu\text{g/ml}$  の濃度で GT を含む RPMI1640 培地  $100 \mu\text{l}$  中で 24 もしくは 48 時間培養し、菌の量を XTT 法で評価することにより行った。【結果と考察】  $\Delta gliP$  株は WT と同様の感受性を示した。一方、 $\Delta gliT$  株と  $\Delta gliP \Delta gliT$  株と  $\Delta gliP \Delta gliA$  株ではいずれも野生株よりも感受性が高くなっていった。更に  $\Delta gliT \Delta gliA$  株では最も GT に対する感受性が高かった。以上の結果から、*gliA* は GT の傷害回避において *gliT* とともに重要な役割を果たしていると考えられ、GliA が新たな抗真菌薬の標的分子になると期待している。

## P-098 (O2-6-6)

バイオフィームを形成した *Aspergillus fumigatus* が抗真菌薬に対して示す感受性に関する研究○烏仁 図雅<sup>1</sup>、豊留 孝仁<sup>1</sup>、亀井 克彦<sup>1,2</sup><sup>1</sup>千葉大 真菌セ 臨床感染症、<sup>2</sup>千葉大病院 感染症管理治療部

【目的】 種々の微生物感染においてバイオフィームの形成は抗菌薬の有効性に重大な影響を及ぼすことが知られている。我々は血清添加条件下で *Aspergillus fumigatus* のバイオフィームが形成され、更に血清糖タンパク質の一つ（以下、SGP と略す）を添加することにより、血清添加と同様の菌塊が形成される事を明らかとしてきた。本研究では血清もしくは SGP 添加条件下で培養した *A.fumigatus* の抗真菌薬に対する感受性について検討を行った。【方法】 *A.fumigatus* IFM49896 株を DMEM 単独、2mg/mL SGP、10% の牛胎児血清 (FBS) を含む DMEM 中でそれぞれ 37°C、5%CO<sub>2</sub> 条件下で 30 時間培養後、抗真菌薬含有 RPMI 培地を添加し、24 時間後、XTT 法を用いて感受性を評価した。【結果、考察】 FBS 添加および SGP 条件下で生育させた *A.fumigatus* においては AMPH-B は高濃度下ではあるものの 50% 以上の生育阻害が観察された。AMPH-B 以外の抗真菌薬では今回使用したいずれの濃度でも阻害効果は認められなかった。この結果から、いずれの条件においても AMPH-B が比較的安定した抗菌力を発揮していることが明らかとなった。他の抗真菌薬についての結果はバイオフィーム形成後の菌量などを考慮に入れ、慎重に評価する必要があると考える。今後、*A.fumigatus* バイオフィーム形成とその抗真菌薬抵抗性の機序に関する解析を進めることにより、バイオフィームの有する意義とその対策についてもより詳細に明らかになると期待している。

## P-099

## Mucoid impaction の内視鏡所見を呈した肺アスペルギルス症の一例

○高橋 英介

佐々木研究所附属雲雲堂病院 呼吸器科

【はじめに】 肺アスペルギルス症はしばしば fungus ball といった特徴的な画像所見を呈することがあるが内視鏡的に mucoid impaction の形を呈するものは少なく報告した。【症例】 63 歳女性【主訴】 咳嗽【既往歴】 高血圧、食道異物【家族歴】 特になし【現病歴】 5 カ月前よりの咳嗽を主訴に受診。胸部 X 線にて右上肺野に小粒状影を認め胸部 CT にても右肺上葉の粒状影の散布所見が確認された。【Labo date】 WBC3680/ $\mu\text{l}$ 、RBC410 $\times$ 104/ $\mu\text{l}$ 、Hb12.6g/dl、Ht37.6%、Plt39.2 $\times$ 104/ $\mu\text{l}$ 、Eos10.3%、QFT-TB (-)、アスペルギルス抗原 (-)【気管支鏡所見】 右上葉支の粘膜は軽度発赤、右 B3a 入口部は黄色の粘液様の物質で閉塞【結果】 粘液様の塞栓部分のブラシの細胞診からアスペルギルス様の真菌成分を認めた【治療】 内服イトリゾールにて加療。自覚症状、画像所見の改善が見られた。【結語】 1. 責任気管支の中樞部に mucoid impaction の所見が内視鏡的に確認された。2. 可能であれば末梢の小粒状影の部分からも検体を採取し検索することが望まれた。

## P-100 (O2-7-1)

## 急速に進展し予後不良となった慢性肺アスペルギルス症 3 例の検討

○守屋 敦子<sup>1</sup>、安藤 常浩<sup>1</sup>、熊坂 利夫<sup>2</sup>、武村 民子<sup>2</sup>、渋谷 和俊<sup>3</sup><sup>1</sup>日本赤十字社医療センター 感染症科、<sup>2</sup>日本赤十字社医療センター 病理部、<sup>3</sup>東邦大 病院病理

慢性肺アスペルギルス症には、ときに急速に進展し重症呼吸不全をきたす予後不良例がある。これら自験例を検討した。症例 1：85 歳男性。既往：肺結核、肺気腫、慢性心不全。喫煙；20 本 65 年。全経過 21 ヶ月。血痰で発症。MCFG6 週間投与後 ITCZ3 ヶ月投与中に数日の経過で呼吸不全を来たし死亡。画像は右肺尖部の空洞と菌塊に加え、胸膜近傍の浸潤影およびスリガラス影 (GGO) が急速に両側肺に進展。剖検では広範な器質化肺炎を認めた。症例 2：73 歳男性。既往：肺結核、胃癌術後、肺癌術後、肺気腫、非結核性抗酸菌症 (NTM)。喫煙；20 本 50 年。全経過 4 ヶ月間。2 ヶ月前から咯血、微熱。VRCZ 効果なく L-AMB、MCFG 併用するも入院後 16 日で呼吸不全にて死亡。画像は NTM 後の空洞壁肥厚と菌塊、その後近傍に浸潤影、肺底に GGO が進展し両側肺に拡大。症例 3：68 歳男性。既往：心筋梗塞、COPD、喘息。喫煙；40 本 40 年。全経過 9 ヶ月。1 ヶ月前から発熱、咳嗽。DRPM3g で改善なく、VRCZ 開始したが副作用で中止、L-AMB 投与するも入院後 20 日で呼吸不全にて死亡。画像は右上肺空洞壁肥厚に加え左肺浸潤影と空洞内液体貯留が出現。その後右下肺にも陰影が進展した。考察：全例慢性の経過から、数日～数週で重症呼吸不全に至った。抗真菌薬、ステロイドパルス療法も無効で両側肺に急速な陰影拡大をみた。症例 1 では器質化肺炎がそれに相当した。急速進展の要因と機序に関しては更なる検討が必要である。

## P-101 (O2-7-2)

慢性アスペルギルス症の病理組織学的解析と  
バイオフィーム形成についての一考察○安藤 常浩<sup>1</sup>、守屋 敦子<sup>1</sup>、熊坂 利夫<sup>2</sup>、武村 民子<sup>2</sup>、  
渋谷 和俊<sup>3</sup><sup>1</sup>赤医療センター 感染症科、<sup>2</sup>日赤医療センター 病理部、  
<sup>3</sup>東邦大 病院病理学講座

【目的】慢性肺アスペルギルス症についてその病態の解明とバイオフィーム形成について病理組織学的に解析を行った。【対象・方法】症例は25例（男性23例、女性2例）、年齢は29から86歳（平均69.9）。病理解剖あるいは外科切除において得られた肺組織検体をホルマリン固定後、パラフィン切片を作製。hematoxylin-eosin (HE) 染色、elastica van Giesson (EVG) 染色、グロコット染色、Masson 染色、および各種免疫組織化学染色を施し、病理組織学的に検討を行なった。【結果・考察】全例がfungus ballを含む空洞を有し、空洞壁には上皮の欠損・びらん、潰瘍形成を認めた。種々の程度出血や壊死を含む炎症細胞浸潤が認められ、滲出性変化の強い病変と壊死組織が腔内に露呈した病変とが観察された。空洞に連続する気管支においても同様に上皮の欠損と腔内へ向かう強い滲出反応と壊死を伴う好中球浸潤とが観察された。空洞壁周囲や気管支壁周囲の末梢実質には器質化肺炎が広範に認められた。対側肺における器質化肺炎も多くの症例で見られた。菌糸は空洞内や連続する気道内において観察されたが、空洞より離れた気道、末梢には確認されなかった。また、菌塊の一部で菌糸間に免疫組織化学染色においてIgG、補体(C3)陽性の無構造の器質が観察された。これらはホストの蛋白を含む細胞外器質であり、菌糸の接着、菌塊形成に関与するバイオフィームである可能性が示唆された。

## P-103 (O2-7-4)

気管支内菌糸増殖が顕著で厚膜胞子を認めた気管  
支肺接合菌症の1剖検例○木村 雅友<sup>1</sup>、古田 朋子<sup>2</sup>、西村 和子<sup>3</sup><sup>1</sup>近畿大 病理学、<sup>2</sup>南和歌山医療センター 臨床検査科、  
<sup>3</sup>(株)ファーストラボラトリーズ

【はじめに】肺接合菌症では真菌性血栓により生じる梗塞に注意が集中し、気管支腔内で増殖した真菌の組織形態像については成書にも記載が少ない。今回気管支内に顕著な菌糸増殖が見られ厚膜胞子形成を認めた気管支肺接合菌症の1剖検例を報告する。

【症例】67歳男性。糖尿病を基礎疾患に呼吸困難で入院したが、播種性血管内凝固症候群により死亡した。剖検で肺動脈血栓および右肺の広い範囲と左肺上葉の一部に梗塞が認められた。また右主気管支には暗赤褐色調の壊死様物の付着が見られた。顕微鏡での観察で、直角に分岐し幅が広く不定で隔壁が少ない菌糸が、梗塞内や梗塞周囲の血管内に密に増殖し真菌血栓を形成し血管壁にも浸潤していた。主気管支から連続して気管支内に菌糸増殖が見られ、菌糸形態は梗塞巣や血栓内に見られたものと同様であったが、菌糸先端に壁の厚い円形から逆フラスコ型の真菌要素が見られ、厚膜胞子と考えられた。梗塞部の培養では*Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis*が分離された。培養形態にも厚膜胞子が認められた。

【まとめ】組織標本上で接合菌の厚膜胞子が認められることは稀で、空洞など空気が豊富な部位での観察がこれまで報告されている。菌糸と分離した厚膜胞子は他の真菌や微生物と誤認しないように注意が必要である。

## P-102 (O2-7-3)

造血器悪性疾患化学療法後の好中球減少症に侵襲  
性肺真菌症を合併した例の血清診断マーカーと画  
像所見の推移○尾畑 由美子<sup>1,2</sup>、高田 徹<sup>1,2</sup>、佐藤 栄一<sup>1</sup>、田村 和夫<sup>1</sup><sup>1</sup>福岡大 腫瘍・血液・感染症内科、  
<sup>2</sup>福岡大学病院 感染制御部

【目的】造血器悪性疾患に対する化学療法後に発熱性好中球減少症(FN)をきたし侵襲性肺真菌症を合併した例における血清診断マーカーと肺画像所見の推移を検討する。【方法】2003年4月～2010年11月に当科で造血器悪性疾患に対する化学療法後にFNをきたし侵襲性肺真菌症を疑う異常陰影を認めた例におけるFN発現から血清診断マーカー(ガラクトマンナン(GM)抗原、1,3-β-Dグルカン(βDG))及び画像検査までの経時的関係を後方視的に検討した。【結果】侵襲性肺真菌症と診断した18例(Proven: 1例、Probable: 12例、Possible: 5例)、男性11例、女性7例、年齢中央値: 63歳(45～80)、好中球減少(<500/μl)期間中央値: 30日(0～97)。halo sign陽性5例は全例FN発現後7日以内に胸部CTが撮影され、抗真菌治療薬開始後、結節状陰影が消失したのに対し、halo sign陰性例では1例が増悪していた。Probable以上の12例中4例では化学療法施行時からGM抗原が陽性を示し、FN発現後のCT撮影で結節影がみられた。その内3例は以前にFN既往歴を有していた。抗アスペルギルス作用を有する抗真菌剤投与がなされた例において、1～2週目にGM抗原が低下傾向ならばCT所見上2週目に結節影の増大がみられても予後は良好であった。【考察】以前にFNの既往がある例では、化学療法施行前にGM抗原ないしCT撮影を実施し、陽性所見例では抗アスペルギルス作用を有する抗真菌剤による予防を考慮すべきである。

## P-104 (O2-7-5)

*Penicillium* 属によるアレルギー性気管支肺真菌症  
の1例○押方 智也子、釣木澤 尚実、齋藤 明美、  
齋藤 博士、安枝 浩、秋山 一男

NHO相模原病院 臨床研究センター

症例は65歳男性。20歳代より慢性副鼻腔炎があり、36歳時気管支喘息を発症。当院初診の39歳時、血清総IgE 2038U/ml、末梢血好酸球10%、%FEV1 34.2%、AchPC<sub>20</sub> 197 y、即時型皮膚反応はダニ・HD・キノ・花粉6種・*Trichophyton (T)*に陽性で、*Aspergillus (A)*や*Penicillium (P)*は陰性であった。PSL 10mg+CFC-BDP 900μgの投与後も発作が持続し、毎年入院加療を必要とした。PSL 5mg+FP 1600μgに変更し、54歳時に鼻茸手術を行い、発作頻度は減少した。58歳時には%FEV1 77.0%に改善し、気道過敏性は正常化した。64歳時、喀痰が増加し、血清総IgEは259から798IU/mlへ増加し、*T・A・P・Candida・Cladosporium*に対する特異的IgE抗体が陽転した。沈降抗体反応は*P luteum*および*P notatum*に対してのみ陽性で*A*属の9種に対しては陰性であった。喀痰から大量*P*が培養され、胸部CTで気管支壁肥厚と中枢性気管支拡張像を認め、*P*によるアレルギー性気管支肺真菌症(ABPM)と診断した。本症例ではIL-17<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞、IL-17-CD4<sup>+</sup>T細胞/IFN-γ<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞比が増加しており、真菌感染のクリアランス低下が真菌感作を増強し、ABPMの発症に関与したと考えられた。

## P-105 (O2-7-6)

## プロトテカ rDNA の構造と種同定における意義

○広瀬 教志<sup>1,2</sup>、梅原 毅<sup>1,2</sup>、三上 襄<sup>3,4</sup>、宮治 誠<sup>1,4</sup>、  
西村 和子<sup>1,4</sup>、増田 道明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>獨協医大 微生物、<sup>2</sup>日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、  
<sup>3</sup>千葉大 真菌医学研究センター、

<sup>4</sup>株式会社ファーストラボラトリーズ

【目的】プロトテカ (*Prototheca*) は色素体を持たない藻類であり、ヒトや動物の皮膚疾患や全身性疾患の原因となる。診断は病変部の組織所見や分離株の形態所見に基づくのが一般的であるが、原因種の同定は必ずしも容易ではない。本研究は、*Prototheca* の種同定におけるリボソーム RNA 遺伝子 (rDNA) の構造解析の意義を検討することを目的としている。

【方法】千葉大真菌医学研究センターから分与された *Prototheca* (6株) に、皮膚プロトテカ症患者由来の新たな 1 株を加えた 7 株を解析対象とした。各株から抽出した染色体 DNA を鋳型として、18S rDNA、28S rDNA の D1/D2 領域および ITS 領域を PCR で増幅し、ゲル電気泳動により比較した。一部の PCR 産物については塩基配列を決定した。各種炭素源の利用能は API 20C AUX で確認した。

【成績】18S rDNA、D1/D2 領域および ITS 領域には、種によるサイズの差が検出された。特に、タイプ株を含む *P. wickerhamii* の ITS 領域 (約 2.5 kb) は他種に比べて顕著に大きく、塩基配列の多型も認められた。今回の患者由来の株については、約 2.5 kb の ITS 領域を認め、18S rDNA と D1/D2 領域のサイズからも *P. wickerhamii* であると考えられた。形態学的所見や炭素源利用能とも合致した。

【結論】*Prototheca* の rDNA 構造には明らかな種間変異を認め、これは臨床診断における種同定に利用できると考えられる。また、rDNA の構造解析は、*Prototheca* の種分類にも一石を投ずる可能性がある。

## P-107

## 日本とタイにおける遺伝子検出法を用いた環境生息ヒストプラズマ属の検出

○田辺 公一、大野 秀明、梅山 隆、山越 智、  
宮崎 義継

国立感染症研 生物活性物質部

背景：ヒストプラズマ症は、世界的に広く発生が認められ東南アジアはヒストプラズマ属の侵淫地域の一つと考えられるが、どのような環境中にヒストプラズマ属が存在するのかについての情報は乏しい。また、日本においてもその存在が以前から疑われていることから、環境調査を主体としたヒストプラズマ属の存在状況の確認を目的とした。方法：我が国とタイで採取したコウモリ糞で汚染された土壌サンプルの PBS 懸濁液より DNA を抽出し、M 抗原遺伝子を標的とする PCR 法を行った。PCR 陽性となった土壌検体についてはマウス腹腔接種法により菌の分離培養を試みた。結果：日本：14 検体中 3 検体、チェンマイ：49 検体中 7 検体、バンコク：68 検体中 23 検体において PCR 陽性が確認され、PCR 産物の塩基配列は *Histoplasma capsulatum* M 抗原遺伝子と 99% の相同性を示した。またこれら陽性検体の一部は住環境から採取されたものもあった。しかし、培養法ではヒストプラズマ属は分離することはできなかった。考案：今回ヒストプラズマの分離培養は出来なかったが、PCR 法によって菌由来と推測される DNA を検出できた。本結果に菌数が大きく関与していると考えられるが、日本国内でのヒストプラズマ属の存在が示唆されると同時に、環境調査に PCR 法はツールとして有用ではないかと考えられた。会員外共同研究者：Pojana Sriburee, Nateewan Poonwan

## P-106

*Prototheca zopfii* genotype 2 に対する抗真菌薬剤の抗菌活性

○小野崎 正修、横村 浩一、佐藤 一郎、  
長谷川 篤彦

帝京大学医真菌研究センター

*Prototheca* 属は、葉緑体が退縮した藻類であり、真菌症類似のプロトテカ症を引き起こす病原藻類として知られている。*Prototheca zopfii* genotype (*P. zopfii* type) 2 は、ヒト、イヌ等における重篤な深部皮膚感染症を生じるのみならず、ウシの乳房炎の原因菌として産業上問題となっている。本症は一般に治療に難渋することが知られ、菌種の同定及び適切な抗真菌薬の選択を行うことが重要である。今回、我々は CLSI (M27-A3) に準拠した方法で、*Prototheca* 属の各標準株 24 株と臨床検体としてウシ乳房炎から分離された *P. zopfii* type 2 の 32 株を対象とし薬剤感受性試験を行った。その結果、全ての *P. zopfii* type 2 と *P. zopfii* type 1 では、MCZ、AMP-H、VRCZ に対する感受性において有意差が確認され、また、MCZ においては、さらに *P. wickerhamii* の感受性との有意差も確認された。本藻は、5-FC 及び FLCZ には感受性は示さなかった。病原藻類である *P. zopfii* type 2 を起因菌としたプロトテカ症においては、使用する第一選択抗真菌薬として ITCZ 若しくは AMP-H が有効であることが確認できた。*Prototheca* 属は  $\beta$ -D グルカンを持つことも知られており、MCFG にも感受性を示した為、今後、本藻における  $\beta$ -D グルカン測定試験を追加する予定である。

## P-108

## 東邦大学病理剖検例における深在性真菌症の過去 52 年間の発生動向について

○下平 佳代子<sup>1</sup>、若山 恵<sup>1</sup>、大久保 陽一郎<sup>1</sup>、  
中山 晴雄<sup>1</sup>、篠崎 稔<sup>1</sup>、笹井 大督<sup>1</sup>、石渡 誉郎<sup>1</sup>、  
高橋 啓<sup>1</sup>、石井 寿晴<sup>2</sup>、渋谷 和俊<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東邦大 病院病理学、<sup>2</sup>東邦大学 病理学

【目的・材料・方法】深在性真菌症は、多彩な症状や検査所見を呈するため、臨床診断が困難で剖検で判明する例も少なくない。今回、東邦大学医療センターで 1955 年から 2006 年の期間に病理解剖された剖検記録から真菌症検体を抽出し、その疫学的動向を調査すると共に、原因菌や感染臓器、基礎疾患を確認し、13 年毎に 4 期に分けて検討を行った。【結果】期間毎の累積罹患率を比較したところ、第一期 (1955-1967) から第三期 (1981-1993) にかけてカンジダ症の累積罹患率は増加し、第三期から第四期 (1994-2006) にかけては減少した。アスペルギルス症は調査期間を通じて増加しており、第四期ではカンジダ症とアスペルギルス症が全症例のほぼ半数ずつを占めていた。血液疾患の剖検例を母集団とした累積罹患率はその他の基礎疾患と比較して有意に高かったが、この他、固形臓器腫瘍や呼吸器疾患、腎疾患などの様々な患者背景が確認され、抗腫瘍薬やステロイドによる免疫抑制状態の宿主もみられた。【考察】近年のカンジダ症の累積罹患率の低下は、フルコナゾールの使用開始やカテーテル感染予防策の効果と考えられた。一方で、フルコナゾールはアスペルギルス症に対して抗真菌活性を欠き、免疫抑制状態の患者の増加と共に、アスペルギルス症の累積罹患率の増加の一因と考えられた。基礎疾患に関わらず免疫抑制状態の患者には常に真菌感染のリスクがあり、これに配慮した感染対策が必要と考えられる。

## P-109

Fusarium 属菌及び *Fusarium solani* species complex (FSSC) を検出・同定するリアルタイム PCR 法の開発研究

- 村長 保憲<sup>1</sup>、Trabasso Plinio<sup>2</sup>、Schreiber Angelica Z.<sup>2</sup>、Moretti Maria L.<sup>2</sup>、亀井 克彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>千葉大 真菌医学研究センター、  
<sup>2</sup>State University of Campinas, Sao Paulo, Brazil

*Fusarium* 属菌の多くは土壌または植物に生息する菌であるが、いくつもの菌種はヒトや動物に病原性を示し、角膜炎、爪真菌症といった表在性真菌症に加えて、時に重篤な深在性真菌症を引き起こす。特に造血幹細胞移植後の免疫抑制状態の患者では死亡率が高く問題となる。フザリウム症の原因菌としては *Fusarium solani* species complex (FSSC) が最も多く分離される。本研究ではサイクリンプローブ法 (CycleavePCR<sup>®</sup>) によるリアルタイム PCR を用い、血液検体から *Fusarium* 属菌及び FSSC を検出するための基礎実験を行った。*Fusarium* 属菌に特異的なプライマー・プローブ及び FSSC に特異的なプローブを 28s rRNA 遺伝子から設計し、それらの特異性と検出限界を検討した。その結果、*Fusarium* 属菌検出系は *Fusarium* 属菌のみを検出し、非 *Fusarium* 属菌は検出しなかった。また、FSSC 検出系はすべての FSSC 菌を検出したが、非 FSSC 菌である *Fusarium lunatum* CBS 632.76 も検出した。検出限界の検討では *Fusarium* 属菌検出系、FSSC 検出系ともに 1-10 copy の標的遺伝子を検出可能であった。また、ヒト DNA および λ DNA は両検出系に影響を与えなかった。今後さらに本検出系の臨床応用を目指し、血液検体からの DNA 抽出方法等を検討する予定である。

## P-111

臨床材料より分離された *Conidiobolus* 属菌 (ハエカビ目) の系統分類学的位置

- 藤原 恵利子<sup>1</sup>、三川 隆<sup>1</sup>、遠藤 成朗<sup>1</sup>、鈴木 真言<sup>1</sup>、池田 文昭<sup>1</sup>、矢口 貴志<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>三菱化学メディエンス、<sup>2</sup>千葉大・真菌医学研究センター

*Conidiobolus* 属菌は主に土壌、腐植層などに生息する腐生菌であるが、一部の菌はヒト、動物に感染症を起こす病原菌として知られ、熱帯圏では本属菌による肉芽腫を生じる限局性感染症や播種性感染症が報告されている。本属菌は形態や生理学的性状に基づき 32 種以上が分類学的に記載されているが、それらの系統分類は未だ確立されていない。本研究では、本邦において臨床材料より分離された本属菌 2 株の rDNA 遺伝子群の解析を行い系統分類学上の位置を明らかにすることを試みた。

千葉大学真菌医学研究センターに保存されている肺組織分離株 (IFM58391) および喀痰分離株 (IFM59973) を用いて、18S rDNA および 28S rDNA (D1/D2) 領域の塩基配列を決定した。対象 2 株の 18S rDNA および 28S rDNA の塩基配列は完全に一致し、両菌株が同一種であることが判明した。また、両菌株の rDNA の系統解析の結果、病原菌として知られている *C. coronatus*、*C. incongruus* あるいは *C. lamprages* の系統グループとは明らかに異なり独立した系統群を形成することが分かった。一方、公表されている rDNA データベースから対象菌株の菌種を同定することはできなかった。

対象菌株の形態学的特徴を精査した結果、両菌株は公知の種の性状と一致しなかったため新菌種と推定されるが、類似菌の標準株との比較解析を行い分類学上の位置を決定したい。

## P-110

富山県における自然界からの *Curvularia* sp. の分離

- 柳原 誠<sup>1</sup>、河崎 昌子<sup>2</sup>、安澤 数史<sup>2,3</sup>、石崎 宏<sup>3</sup>、望月 隆<sup>2,3</sup>、宇田川 俊一<sup>4</sup>、佐藤 幸生<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>真生会富山病院皮膚科、<sup>2</sup>金沢医科大学皮膚科、<sup>3</sup>金沢医科大学総医研皮膚真菌学研究部門 (ノバルティスファーマ)、  
<sup>4</sup>日本食品分析センター、<sup>5</sup>富山県立大学 工学部

【背景】先に健康高齢者の趾間褐色皮疹から分離された *Curvularia* sp. (KMU4944) は Gen Bank に未登録株であり、ヒトケラチン上で盛んに発育した (Mycoscience 2010)。これまでに患者住宅近郊を中心に採取された *Curvularia* sp. の 74 菌株を形態学および分子生物学的に検討したが、KMU4944 の分離はできていない。【目的・方法】今回は前回分離ができなかった、エノコログサおよびオヒシバからの分離株を含めた 78 株について形態学的、分子生物学的に菌の同定を試みた。【結果・考察】*Curvularia* sp. が分離できた植物は単子葉植物が多く、地面直上の枯れ葉あるいは褐色小斑を有する葉から高頻度に分離できた。中でもイネ科およびカヤツリグサ科からの分離が多かった。*C. lunata* 14 株 (由来植物: イヌビエ 5 株、イネ 2 株、メヒシバ 2 株、クサヨシ 2 株、エノコログサ 2 株、オオニワホコリ 1 株)、*C. lunata* var. *aeria* 6 株 (クグカヤツリ 2 株、エノコログサ 2 株、オヒシバ 1 株、メヒシバ 1 株)、*C. pallescens* 5 株 (エノコログサ 2 株、メヒシバ 2 株、トグシバ 1 株)、*C. akaii* 2 株 (メリケンカルカヤ 2 株)、*C. eragrostidis* 1 株 (イヌビエ 1 株)、*C. verruculosa* 1 株 (メヒシバ 1 株) が同定できた。KMU4944 の分離は成功しなかった。

## P-112

## コアラ鼻腔スミアから分離した担子菌酵母の分類

- 佐藤 一朗、槇村 浩一  
 帝京大 医真菌

【目的】動物の鼻腔には様々な微生物が常在していることが知られているが、動物種ごとの微生物叢は十分に調べられていない。動物園は生物多様性の保存を目的の 1 つとした施設であるため、各々の動物に固有の常在菌も同じく保存されている可能性が高い。クリプトコッカス症はコアラにとって致死的な感染症であり、その予防のために定期的に担子菌酵母叢を調べる必要がある。そこで希少動物として重要なコアラ (健常) の鼻腔から酵母を分離し、そこに常在する酵母について、いくつかの知見を得たので報告する。

【材料および方法】国内動物園で飼育しているコアラの鼻腔スミアを綿棒で掻きとり、純粋分離菌株を得た。CHROMagar Candida にミカファンギンを塗抹した平板に形成されたコロニーについて、同一のコロニーは同一の種と推定し、各々のコロニーから 1 株ずつ 26S rDNA D1/D2 領域 (26S) および ITS1+5.8S rDNA+ITS2 領域 (ITS) を用いた同定を行った。そのほかの試験項目は The Yeasts 4th ed に順じた。

【結果および考察】コアラの鼻腔スミアおよび飼育環境から 354 株の酵母を分離した。そのうち 157 株は *Cryptococcus neoformans* および *C. gattii* をはじめとする *Cryptococcus* 属であり、*Cryptococcus* 属が培養法で検出された優占種だった。また、複数の新種も発見され、多様な担子菌酵母叢が形成されていた。会員外共同研究者: 梅田宜子、前田眞理 (帝京大学医真菌研)

## P-113

国際宇宙ステーションに滞在する宇宙飛行士の  
身体真菌叢評価研究：Myco 中間報告○山崎 丘<sup>1</sup>、佐藤 一郎<sup>1</sup>、山田 深<sup>2</sup>、杉田 隆<sup>3</sup>、  
横村 浩一<sup>1</sup><sup>1</sup>帝京大学 医真菌研究センター/院・宇宙環境医学、  
<sup>2</sup>宇宙航空研究開発機構 宇宙医学生物学研究室、  
<sup>3</sup>明治薬科大学 微生物学教室

私たちが暮らす室内における微生物叢は、その土地の気候や立地条件、利用状況などを色濃く反映し、空調機の運転状況などにより容易に変化する。一方、完全に閉鎖された状態を維持する宇宙船内では、地上と異なりそれら外的要因による影響がほとんどない。地上では、真菌の胞子や分生子は通常重力により落下する数十 $\mu\text{m}$ 程度の粒子（人から出る落垢やフケなども含む）と挙動を共にするが、宇宙船内では落下せず、空中に漂い飛行士の皮膚（特に上半身）へ付着、あるいは吸引される量が増す可能性がある。また、飛行士は滞在中に比較的脂性肌になることが経験的に知られている。入浴が制限されているということが原因のひとつであると考えられているが、好脂性真菌の増殖が原因で皮脂の分泌が亢進され、またさらに増殖するという悪循環に陥っている可能性が指摘されている。本研究では、微小重力下における閉鎖環境で活動する飛行士の鼻腔、咽頭、皮膚から検体を採取し真菌叢を解析することにより、飛行士に対する宇宙ステーション滞在の影響を微生物学的に評価する。本報は、2009～2010年に国際宇宙ステーションに滞在する宇宙飛行士を対象として実施された「Mycological Evaluation of Crew Member Exposure to ISS Ambient Air (Myco)」研究の中間報告である。（会員外共同研究者：宇宙航空研究開発機構 向井千秋、石岡憲昭）

## P-114

国際宇宙ステーション「きぼう」における微生物  
研究：Microbe-II 中間報告○横村 浩一<sup>1,2</sup>、佐藤 一郎<sup>1,2</sup>、西山 彌生<sup>2</sup>、杉田 隆<sup>3</sup>、  
高鳥 浩介<sup>4</sup>、山崎 丘<sup>1,2</sup><sup>1</sup>帝京大 院 宇宙環境医学、<sup>2</sup>帝京大 医真菌研、<sup>3</sup>明治薬大、  
<sup>4</sup>カビ相談センター

国際宇宙ステーション（ISS）に存在する真菌叢が、宇宙におけるヒト生活環境において機器の健全性に影響を及ぼす事例が報告されており、宇宙飛行士に対する影響も懸念されている。そこでISS日本モジュール（JEM）/「きぼう」において、真菌を含めた環境微生物モニタリング（Microbe-I ミッション）を実施し、運用開始後約450日時点における「きぼう」船内はバイオクリーンルームに相当する清浄度が保たれていたことを昨年の本学会で報告した。引き続き船内の真菌叢を観察するべく1000日時点におけるサンプリング調査を施行した。その結果、船内環境から *Penicillium expansum*、*Aspergillus sydwi*、および *Rhodotorula minuta* の3菌種7株が分離培養された。これら菌種は直ちに健康障害等を引き起こすものではないが、管理された人工的閉鎖的有人環境である我国のモジュール内においても真菌の発育を抑制できなかったことも事実である。本報では、宇宙ステーション内で発育した上記菌株の表現形質の一部について併せて紹介したい。本研究は、JEM二期利用テーマとして採択され、2010年10月から2011年2月にかけて、「国際宇宙ステーション内における微生物動態に関する研究（Microbial dynamics in International Space Station, OpNom：Microbe-II）」として実施された軌道上真菌叢解析実験の真菌関連研究成果の中間報告である。（会員外共同研究者：法政大学 月井雄二、理研 辨野義己）

# 第55回日本医真菌学会学術集会抄録

## 人名索引



## 索引

SL：特別講演，OK：基調講演，AW：学会賞記念講演，S：基礎・臨床シンポジウム，BS：基礎・臨床セミナー，  
LS：ランチョンセミナー，ES：イブニングセミナー，ICD：ICD講習会，O：口演発表，P：ポスター発表

## A

Abliz Paride O2-6-1, O2-6-3, P-093, P-095

## G

Galba Takaki O2-6-1, O2-6-3, P-093, P-095

## L

Li, Ruoyu OK-2

## M

Moretti Maria L. P-109

## R

Ran, Yuping OK-1

Ruhnke, Markus OK-3, SL-2

## S

Schreiber Angelica Z. P-109

## T

Trabasso Plinio P-109

## あ

青山 俊弘 O2-2-1, P-064

赤坂 江美子 O2-4-4, P-081

秋山 一男 O2-7-5, P-104

浅野 善英 O2-1-2, P-057

浅原 美和 O1-1-3, P-007

安達 禎之 O2-1-1, O2-1-3, O2-2-5, P-056, P-058,  
P-063, P-068

安部 茂 O2-3-3, P-053, P-054, P-055, P-071

荒谷 康昭 S4-1

安澤 数史 O1-1-2, O1-3-1, P-004, P-006, P-011, P-019,  
P-021, P-110

安藤 常浩 O2-7-1, O2-7-2, P-100, P-101

## い

池田 志孝 O2-8-6, P-040

池田 文昭 P-111

池田 玲子 S2-5

生駒 憲広 O2-4-4, P-081

石井 恵子 S2-4

石井 寿晴 P-108

石井 正光 O1-4-4, P-033

石崎 純子 P-027

石崎 宏 O1-3-1, P-021, P-110

石島 早苗 O2-3-3, P-053, P-071

石渡 誉郎 O2-4-3, O2-5-3, P-080, P-086, P-108

石橋 健一 O2-1-1, O2-1-3, O2-2-5, P-056, P-058,  
P-063, P-068

石橋 芳雄 P-091

泉川 公一 S2-1, LS4-2, O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051,  
P-059, P-061, P-075, P-096

市之川 悠子 O1-2-1, O1-2-3, O1-4-2, P-012, P-014,  
P-020, P-031, P-090

井手 昇太郎 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-059, P-061,  
P-075, P-096

井手 忠 O2-3-1, P-069

伊藤 文恵 O2-2-2, P-065

井上 重治 P-054

今西 由巳 P-047

今福 信一 O2-8-1, P-035

今村 圭文 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051, P-059,  
P-061, P-075, P-096

今吉 理恵子 O2-2-4, P-067

岩口 伸一 P-045

岩崎 博道 O2-8-5, P-039

岩永 直樹 O2-1-4, P-059

## う

植田 啓一 O2-4-5, P-082

上野 圭吾 S4-2, O2-2-1, P-048, P-049, P-064

上野 良平 BS3-1

上原 千明 O2-2-3, P-066

牛上 敢 S1-3

宇田川 俊一 P-110

烏仁 図雅 O2-6-6, P-098

内田 詮三 O2-4-5, P-082

畝田 道雄 O1-1-2, P-006

宇野 潤 O2-2-1, P-064

梅原 毅 O2-7-6, P-105

梅山 隆 S3-2, O2-4-1, O2-4-2, O2-6-2, P-049, P-075,  
P-078, P-079, P-094, P-107

浦辻 秀弥 O2-1-2, P-057

## え

遠藤 成朗 P-111

## お

王 丹霓 O2-6-5, P-097  
 大川 喜男 O2-2-2, P-065  
 大川原 明子 S4-2, P-049  
 大楠 清文 P-076  
 大楠 美佐子 S2-3, P-048, P-076  
 大久保 陽一郎 S1-1, O2-3-1, O2-4-3, O2-5-3, P-069, P-080, P-086, P-108  
 大坂 顯通 P-002  
 大隅 尊史 S5-1  
 大塚 喜人 ES2-1  
 大野 尚仁 S4-1, O2-1-1, O2-1-3, O2-2-5, P-056, P-058, P-063, P-068  
 大野 秀明 ICD-1, O2-3-2, O2-4-1, O2-4-2, O2-6-2, P-049, P-070, P-075, P-078, P-079, P-094, P-107  
 大村 崇 O2-1-1, P-056  
 小笠原 雅彦 P-050  
 小川 祐美 S5-3, O1-3-3, P-020, P-023  
 小栗 豊子 P-002  
 小澤 明 O2-4-4, P-081  
 押方 智也子 O2-7-5, P-104  
 落合 恵理 P-092  
 小野崎 正修 P-106  
 尾畑 由美子 O2-7-3, P-102  
 尾山 徳孝 S2-2

## か

掛屋 弘 BS4-2, O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051, P-059, P-061, P-075, P-096  
 笠井 達也 O1-3-2, P-022  
 梶原 将 O2-5-4, P-087  
 片岡 一則 SL-1  
 加藤 しおり O2-8-3, P-037  
 加藤 卓朗 S6-4  
 加藤 正幸 O2-4-4, P-081  
 門田 淳一 O2-5-2, P-083, P-085  
 門野 岳史 O2-1-2, P-057  
 金山 美恵 O1-4-4, P-033  
 金子 健彦 O1-1-4, P-008  
 金子 幸弘 O2-3-2, O2-4-2, O2-6-2, P-070, P-079, P-094  
 狩野 有作 O2-1-5, P-060  
 加納 暎 S5-2  
 上里 博 O1-3-5, O1-4-3, P-025, P-032  
 上西 秀則 O2-2-4, P-067  
 亀井 克彦 S4-3, O2-3-5, O2-4-2, O2-6-5, O2-6-6, P-073, P-079, P-092, P-097, P-098, P-109

加茂 真理子 P-042  
 川上 和義 S2-4  
 川上 小夜子 O2-3-6, P-074  
 川上 剛明 P-002  
 川上 佳夫 S2-2  
 河崎 昌子 P-110  
 川本 進 S2-3, P-048, P-076  
 神田 奈緒子 LS1-2, O2-1-2, P-057  
 神戸 俊夫 P-043

## き

菊池 賢 O2-8-6, P-040  
 菊池 信之 S2-2  
 北館 健太郎 P-053  
 北見 由季 LS1-1  
 木下 綾子 O1-4-5, P-034  
 木村 有太子 O1-4-5, P-034  
 木村 雅友 O2-7-4, P-103  
 金城 雄樹 S4-2, P-049

## &lt;

申間 尚子 O2-5-2, P-083, P-085  
 楠原 正洋 O2-8-4, P-038  
 工藤 奈都 O2-3-5, P-073  
 久保田 信雄 O1-4-1, P-030  
 熊切 正信 O2-8-5, P-039  
 熊坂 利夫 O2-7-1, O2-7-2, P-100, P-101  
 久米 光 O2-1-5, P-060  
 久和 彰江 P-052

## こ

河野 克之 P-028  
 河野 茂 S2-1, BS4-2, LS2-1, O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051, P-059, P-061, P-075, P-096  
 古賀 哲也 S4-4  
 古賀 裕康 O2-5-6, P-003, P-089  
 後藤 一雄 O1-1-3, P-007  
 五ノ井 透 O2-6-1, O2-6-3, P-041, P-093, P-095  
 小林 彩華 O1-2-2, P-013  
 小林 憲 P-027  
 小林 裕美 O1-4-4, P-033  
 近藤 成美 P-002

## さ

西城 忍 S6-2  
 齋藤 明美 O2-7-5, P-104  
 齋藤 博士 O2-7-5, P-104  
 齋藤 磨美 S8-3  
 榮 仁子 O1-2-1, P-012  
 坂元 とも子 O1-3-1, P-019, P-021

笹井 大督 S1-1, O2-3-1, O2-4-3, O2-5-3, P-069, P-080,  
P-086, P-108  
貞政 裕子 O1-2-3, P-014, P-020, P-090  
佐藤 一朗 O2-3-6, P-074, P-106, P-112, P-113, P-114  
佐藤 栄一 O2-7-3, P-102  
佐藤 伸一 O2-1-2, P-057  
佐藤 友隆 S5-4  
佐藤 典子 O2-8-1, P-035  
佐藤 麻紀 P-028  
佐藤 雄一 BS4-1  
佐藤 幸生 P-110  
佐藤 洋介 P-052  
佐野 文子 BS2-1, O2-3-4, O2-4-5, O2-8-6, P-040,  
P-072, P-082  
澤田 美月 P-027

## し

ジュンタッチャイ ウィーラボン O2-5-4, P-087  
篠崎 稔 S1-1, S4-2, O2-3-1, O2-4-3, O2-5-3, P-069,  
P-080, P-086, P-108  
篠田 大介 O1-3-4, P-024, P-041  
柴田 彩 O2-1-2, P-057  
柴田 信之 O2-2-2, P-065  
渋谷 和俊 S1-1, S4-2, O1-4-1, O2-3-1, O2-4-2, O2-4-3,  
O2-5-3, O2-7-1, O2-7-2, P-030, P-069,  
P-079, P-080, P-086, P-100, P-101, P-108  
島村 剛 O1-4-1, O2-5-3, P-030, P-086  
清水 公德 S2-3, P-048  
下平 佳代子 P-108  
下山 陽也 O1-3-4, P-024, P-041  
職 珠玉 O2-3-1, P-069

## す

菅波 盛雄 O1-3-3, P-023  
菅原 二陽 P-091  
須賀 康 O1-4-5, P-034  
菅谷 誠 O2-1-2, P-057  
杉浦 丹 P-042  
杉田 隆 S8-1, ES1-2, O1-2-3, O1-4-2, O2-2-3,  
O2-4-2, O2-5-1, O2-5-2, O2-5-3, O2-5-5,  
P-014, P-031, P-066, P-077, P-079, P-084,  
P-085, P-086, P-088, P-090, P-091, P-113,  
P-114  
杉村 真理子 P-090  
洲崎 玲子 P-027  
鈴木 和男 S4-1  
鈴木 健晋 P-077  
鈴木 純子 S3-3  
鈴木 孝仁 P-045  
鈴木 琢 O1-4-1, P-030

鈴木 智香子 O1-3-4, P-024, P-041  
鈴木 真言 P-111  
鈴木 陽子 P-077  
砂川 慶介 O2-1-5, P-060

## せ

清 佳浩 S8-4, O1-3-4, P-024, P-041

## た

平良 清人 O1-3-5, P-025  
高木 雄基 P-043  
高木 千鶴 O2-1-5, P-060  
高島 昌子 O2-5-1, P-084  
高瀬 孝子 O2-8-2, P-036  
高園 貴弘 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-059, P-061, P-096  
高田 徹 ICD-3, O2-7-3, P-102  
高鳥 浩介 BS1-1, P-114  
高橋 英介 P-099  
高橋 健造 O1-3-5, P-025  
高橋 啓 P-108  
高橋 秀典 O2-8-5, P-039  
高橋 美貴 O2-3-3, P-053, P-054, P-071  
高原 正和 O2-8-1, O2-8-3, P-035, P-037  
高森 建二 O1-4-5, P-034  
高山 陽子 O2-1-5, P-060  
竹井 賢二郎 O2-8-1, O2-8-3, P-035, P-037  
竹内 かおり O1-4-5, P-034  
竹川 啓史 P-076  
竹川 大治 P-044  
竹田 公信 P-004  
竹中 基 O1-2-6, P-017  
竹之下 秀雄 P-011  
武村 民子 O2-7-1, O2-7-2, P-100, P-101  
田嶋 磨美 O2-5-5, P-088  
田尻 さくら子 O2-4-4, P-081  
田代 隆良 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051, P-059,  
P-061, P-075, P-096  
田代 将人 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-059, P-061,  
P-075, P-096  
多田 弥生 O2-1-2, P-057  
田中 彰 P-052  
田中 大 O2-2-2, P-065  
田中 勝 P-027  
田中 玲子 P-043, P-047  
田辺 公一 O2-4-1, O2-4-2, O2-6-2, P-078, P-079,  
P-094, P-107  
田邊 洋 O1-3-1, P-001, P-019, P-021  
玉置 邦彦 O2-1-2, P-057  
田宮 紫穂 O2-4-4, P-081  
田宮 久詩 O1-4-4, P-033

田宮 浩之 P-092  
 田村 和夫 O2-7-3, P-102  
 田村 俊 O1-1-3, O2-3-6, P-007, P-074  
 田村 昌大 O1-3-3, P-023  
 樽本 憲人 S4-2, P-049

## ち

知花 博治 S7-2, O2-2-1, O2-2-2, P-048, P-064, P-065  
 張 恩実 O1-2-5, O1-3-6, O2-5-5, P-016, P-026, P-088  
 長 環 O2-2-4, P-067

## つ

釣木澤 尚実 O2-7-5, P-104  
 辻 学 O2-8-1, O2-8-3, P-035, P-037  
 辻本 友高 P-029  
 堤 寛 BS4-1  
 常深 祐一郎 ES1-1  
 角田 裕子 O2-1-5, P-060  
 坪井 良治 O1-2-5, O1-3-6, O2-5-5, O2-5-6, P-003,  
 P-016, P-026, P-088, P-089

## と

東江 昭夫 S2-3  
 梅 哲夫 O2-5-6, P-089  
 梅野 富輝 O2-1-5, P-060  
 時松 一成 O2-5-2, P-083, P-085  
 鳥羽 聡史 O2-5-2, P-083, P-085  
 富田 浩一 P-077  
 豊留 孝仁 S4-3, O2-3-5, O2-6-5, O2-6-6, P-073, P-092,  
 P-097, P-098  
 豊本 貴嗣 P-019

## な

永尾 潤一 O2-2-4, P-067  
 中川 善之 P-050  
 永田 雅彦 S8-2  
 中西 健史 O1-4-4, P-033  
 中原 真希子 O2-8-1, P-035  
 名嘉真 武国 O2-8-4, P-038  
 中村 健次郎 P-052  
 中村 茂樹 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051, P-059,  
 P-061, P-075, P-096  
 中村 知矢 P-018  
 中本 幸子 P-046  
 中山 晴雄 S1-1, O2-3-1, O2-4-3, P-069, P-080, P-108  
 中山 浩伸 S7-3, O2-2-1, P-064  
 永吉 洋介 O2-1-4, O2-6-4, P-051, P-059, P-075, P-096  
 南條 育子 O2-5-6, P-003, P-089

## に

新見 京子 LS4-1  
 新見 昌一 S6-1, P-049  
 西川 朱實 AW-1, O2-5-5, P-088, P-091  
 西沢 正文 S2-3  
 西部 明子 P-018  
 西村 和子 O2-7-4, O2-7-6, P-103, P-105  
 西本 勝太郎 O1-2-6, P-017  
 西山 彌生 P-114  
 二宮 一智 P-052  
 二宮 健太郎 P-055  
 二宮 淳也 P-027

## ね

根本 哲生 S1-1, O2-3-1, P-069

## の

野口 博光 O1-2-1, O1-4-2, P-012, P-031

## は

ハウ カレン O2-1-2, P-057  
 橋本 隆 O2-8-4, P-038  
 橋本 真帆 P-045  
 橋本 ゆき O2-6-2, P-094  
 長谷川 篤彦 P-106  
 畠山 修司 O2-4-2, P-079  
 畑 三恵子 P-027  
 畑 康樹 O1-2-2, P-013  
 八田 順子 O1-1-2, P-006  
 花木 秀明 O2-1-5, P-060  
 浜田 幸宏 O2-1-6, P-061  
 林 美佳智 O1-1-3, O2-3-6, P-007, P-074  
 羽山 和美 O2-3-3, P-053, P-054, P-055, P-071  
 原田 敬之 P-027

## ひ

東原 正明 O2-1-5, P-060  
 東前 和奈 P-001  
 平澤 祐輔 O2-8-6, P-040  
 平野 勝治 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-059, P-061,  
 P-075, P-096  
 比留間 梓 O2-4-4, P-081  
 比留間 政太郎 O1-2-1, O1-2-3, O1-3-3, O1-4-2, O1-4-5,  
 O2-8-6, P-012, P-014, P-020, P-023, P-031,  
 P-034, P-040, P-090  
 比留間 翠 O1-2-3, P-014, P-020, P-090  
 廣瀬 伸良 O1-3-3, P-020, P-023  
 広瀬 教志 O2-7-6, P-105

## ふ

深野 英夫 P-043  
 福田 俊平 O2-8-4, P-038  
 福山 國太郎 O1-2-4, P-015  
 藤田 繁 O1-1-5, O1-1-6, P-009, P-010  
 藤広 満智子 LS3-2  
 藤原 恵利子 P-111  
 舟串 直子 O1-2-3, P-014, P-020, P-090  
 古江 増隆 O2-8-1, O2-8-3, P-035, P-037  
 古田 朋子 O2-7-4, P-103

## ほ

星野 泰隆 O1-1-1, P-005  
 細川 篤 O1-3-5, O1-4-3, P-025, P-032  
 細萱 直希 O2-1-4, O2-6-4, P-059, P-075, P-096  
 保母 彩子 O1-2-5, P-016  
 堀江 義一 O2-6-1, O2-6-3, P-093, P-095

## ま

前崎 繁文 S7-4  
 前田 明則 P-077  
 前田 修子 P-028  
 前田 潤 O2-5-6, P-089  
 前田 学 BS2-2  
 槇村 浩一 BS1-2, O1-1-1, O1-1-3, O1-3-4, O2-3-6,  
 P-005, P-007, P-024, P-074, P-106, P-112,  
 P-113, P-114  
 増田 道明 O2-7-6, P-105  
 又賀 泉 P-052  
 松澤 哲宏 O2-6-1, O2-6-3, P-041, P-093, P-095  
 松田 哲男 O2-8-1, O2-8-3, P-035, P-037  
 松村 充 O1-1-3, P-007  
 松本 貴裕 O2-5-6, P-089  
 松本 寛子 O2-5-6, P-089

## み

三井田 孝 P-002  
 三浦 貴子 S2-2  
 三浦 典子 S4-1, O2-1-1, O2-1-3, O2-2-5, P-056, P-058,  
 P-063, P-068  
 三上 襄 O2-7-6, P-105  
 三嶋 廣繁 S6-3, ES2-2, O2-1-7, P-062  
 三澤 成毅 P-002  
 三川 隆 BS4-1, P-111  
 三関 信夫 O1-1-4, P-008  
 光武 耕太郎 ICD-4  
 峰松 明日香 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-059, P-061,  
 P-075, P-096  
 三原 智 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-059, P-061,  
 P-075, P-096

宮川 洋三 S7-1, P-044  
 宮崎 泰可 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051, P-059,  
 P-061, P-075, P-096  
 宮崎 義継 S3-2, S4-2, ICD-1, O2-3-2, O2-4-1, O2-4-2,  
 O2-6-2, P-049, P-070, P-075, P-078, P-079,  
 P-094, P-107  
 宮里 仁奈 O1-3-5, O1-4-3, P-025, P-032  
 宮治 誠 O2-7-6, P-105  
 宮本 真由美 O2-5-5, P-088

## む

村田 佳輝 O2-3-4, P-072  
 村長 保憲 P-109  
 村山 琮明 S1-1, O1-1-1, O2-3-1, P-005, P-045, P-069  
 室 繭子 O1-3-6, P-026

## も

毛利 忍 P-028  
 望月 隆 S1-3, LS3-1, O1-1-2, O1-1-6, O1-3-1,  
 O2-8-5, P-004, P-006, P-010, P-011, P-018,  
 P-019, P-021, P-039, P-110  
 森永 芳智 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051, P-059,  
 P-061, P-096  
 守屋 敦子 O2-7-1, O2-7-2, P-100, P-101

## や

矢口 貴志 S3-1, O2-6-1, O2-6-3, O2-8-6, P-040, P-043,  
 P-047, P-092, P-093, P-095, P-111  
 安枝 浩 O2-7-5, P-104  
 柳原 克紀 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051, P-059,  
 P-061, P-075, P-096  
 柳原 茂人 O1-4-4, P-033  
 柳原 誠 P-110  
 山岸 由佳 S6-3, O2-1-7, P-062  
 山口 さやか O1-3-5, O1-4-3, P-025, P-032  
 山口 登希子 O2-1-5, P-060  
 山口 正視 P-048  
 山越 智 S3-2, O2-4-1, O2-4-2, O2-6-2, P-049, P-078,  
 P-079, P-094, P-107  
 山崎 丘 O2-3-6, P-074, P-113, P-114  
 山崎 正利 P-053  
 山田 理子 O1-4-2, P-031  
 山田 深 P-113  
 山田 剛 S1-2, O1-1-1, P-005  
 山田 俊彦 P-002  
 山元 修 BS3-2  
 山本 和子 O2-6-4, P-096  
 山本 俊幸 S2-2  
 山本 善裕 O2-1-4, O2-1-6, O2-6-4, P-051, P-059,  
 P-061, P-075, P-096

よ

横山 耕治 P-045  
吉岡 裕雄 P-052  
吉崎 麻子 O1-2-6, P-017  
吉田 耕一郎 S3-4, ICD-2  
吉田 稔 S1-4

り

李 厚敏 P-047  
李 若瑜 P-047

わ

若山 恵 S1-1, O2-3-1, O2-4-3, O2-5-3, P-069, P-080,  
P-086, P-108  
早稲田 のぞみ P-041  
渡辺 哲 S4-3, LS2-2, P-092  
渡辺 晋一 O2-1-2, P-057

# 謝 辞

アステラス製薬株式会社  
エーザイ株式会社  
小野薬品工業株式会社  
科研製薬株式会社  
公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団  
ガルデルマ株式会社  
キュテラ株式会社  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
サノフィ・アベンティス株式会社  
JNC 株式会社  
塩野義製薬株式会社  
株式会社春恒社  
大正富山医薬品株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
大鵬薬品工業株式会社  
株式会社ツムラ  
鳥居薬品株式会社  
ノバルティス ファーマ株式会社  
バイエル薬品株式会社  
ファイザー株式会社  
株式会社ポーラファルマ  
マルホ株式会社  
持田製薬株式会社  
持田ヘルスケア株式会社  
ヤンセンファーマ株式会社

(50 音順)

平成 23 年 8 月 29 日現在

本学会総会の開催にあたり上記の皆様からのご支援を賜りました。  
ここに謹んで御礼申し上げます。

第 55 回日本医真菌学会学術集会  
会長 比留間政太郎

## 第 55 回日本医真菌学会学術集会プログラム・抄録集

---

発行日：平成 23 年 9 月 20 日

発行：第 55 回日本医真菌学会学術集会事務局

順天堂大学医学部附属練馬病院 皮膚・アレルギー科

〒177-0033 東京都練馬区高野台 3-1-10

TEL：03-5923-3111（内 6037） FAX：03-5923-3217

印刷：株式会社 春恒社

〒169-0072 東京都新宿区大久保 2-4-12

新宿ラムダックスビル 10 階

TEL：03-5291-6231 FAX：03-5291-2177

---

### 日本医真菌学会

〒169-0072 東京都新宿区大久保 2-4-12

新宿ラムダックスビル 10 階

TEL：03-5291-6231 FAX：03-5291-2176

URL <http://www.jsmm.org/>