

総 説

今後、注目すべき深在性真菌症

—トリコスポロン症の病態と感染制御—

時松 一成 辛島 礼子 山形 英司 山上 由理子
永井 寛之 門田 淳一 那須 勝

大分医科大学感染分子病態制御講座

要 旨

Trichosporon 属は易感染性宿主に発症する致死的な日和見感染症の起炎真菌の一つとして注目されている。深在性トリコスポロン症を惹起する菌種は最近の分離学的な再考の結果 *T. asahii*, *T. mucoides* とされた。大分医科大学第二内科において過去20年間に13例の深在性トリコスポロン症を経験した。本症は抗癌化学療法を施行された血液悪性疾患患者において白血球の減少期に発症、重篤な臨床経過をとることが多い。我々は *T. asahii* と *T. mucoides* に特異性を認めるPCRプライマーを設定し、トリコスポロン症患者の保存血清を用いてPCR法を検討した結果、患者の血清中から *Trichosporon* のDNAが高率に、しかも血液培養陽性になる数日から数週間前から検出されることを明らかにした。またマウスモデルにおける治療研究ではコロニー刺激因子(G-CSF)とフルコナゾールの併用療法が最も効果的であった。さらに新たなマウスモデルでの検討では、血液培養陰性にもかかわらず血清PCRが陽性を示す潜在的トリコスポロン血症ともいべき状態が存在することが明らかになった。この時期における早期治療開始が深在性トリコスポロン症の感染制御には重要であると思われる。

Key words: 播種性トリコスポロン症 (disseminated trichosporonosis), *Trichosporon asahii*, 日和見感染 (opportunistic infection), nested PCR, 潜在的トリコスポロン血症 (latent trichosporonemia)

はじめに

Trichosporon 属は自然界に広く分布し、ヒトの咽頭や皮膚からもときに分離される酵母様真菌である。白色砂毛症といった表在性真菌症の病因真菌とされ、わが国においては、夏型過敏性肺炎のアレルゲンとして知られている¹⁾。近年、本真菌による播種性の深在性真菌症の報告が相次ぎ²⁻⁸⁾、易感染性宿主に発症する致死的な日和見感染症の起炎真菌の一つとして注目されている。

我々は、1993年に播種性トリコスポロン症の自験例を報告以来²⁾、本症における迅速診断法⁹⁾、持続感染マウスモデルの作成¹⁰⁾、動物モデルにおける治療研究^{11,12)}など、本真菌に関する数々の研究成果を発表してきた。さらに、第41回日本医真菌学会総会シンポジウム「難治性真菌症を考える」¹³⁾、および第43回日本医真菌学会総会シンポジウム「深在性真菌症の診断と治療」¹⁴⁾において、深在性トリコスポロン症の診断と治療に対する問題点を明らかにしてきた。本稿では、「最近注目すべき深在性真菌症」の観点から、深在性トリコスポロン症の感染制御に関する最新の知見について、我々の研究成果をふ

まえながら報告し、さらに、今後検討すべき本症の問題点について言及する。

1. *Trichosporon* 属の分類と研究の歴史

Trichosporon 属は分類学的には不完全菌亜門 (Deuteromycotina)、不完全酵母綱 (Blastomycetes)、クリプトコックス目 (Cryptococcales)、クリプトコックス科 (Cryptococcaceae) の1属である。

Trichosporon 属の中で病原性のある菌種は *T. cutaneum* (あるいは *T. beigelii*) と呼ばれていた。この *T. cutaneum* は単一の菌ではなく、複合菌種であることが知られていたが^{15,16)}、1992年 Guého ら¹⁷⁾、1994年本邦の杉田ら¹⁸⁾により約20種からなる菌種であることが明らかになった。この分類学上の再考の結果、深在性真菌症の病原真菌は *T. asahii*, *T. mucoides* とされた¹⁹⁾。さらに興味深いことに、夏型過敏性肺炎のアレルゲンも同様の菌種であることが判明している²⁰⁾。

我々の検索によると、本菌による深在性真菌症の最初の報告は1970年米国で肺癌に合併した脳膿瘍の1例である³⁾。本邦では1978年、敗血症の1例が最初である⁴⁾。1984年、熊本大学の研究グループが夏型過敏性肺炎の原因抗原が本菌であると発表すると¹⁾、本菌に対する興味が高まり、敗血症や深在性真菌症が相次いで報告されるに至った⁵⁻⁸⁾。

別刷請求先：時松 一成

〒879-5593 大分県挾間町医大が丘 1-1

大分医科大学感染分子病態制御講座 (内科学第二)

2. トリコスポロン症の疫学

一般に、深在性真菌症におけるトリコスポロン症の占める割合は5%前後とされているが、当科において剖検にて深在性真菌症と診断された85症例中、深在性トリコスポロン症がみられた症例は7例、約8.1%であった²¹⁾。これはムコール症とほぼ同数であった。

一方、真菌血症の原因真菌に *Trichosporon* が占める割合は、大分医科大学附属病院でのデータによると約7%である²²⁾。具体的には、20年間に13株の *T. asahii* が血液培養で分離されている。分離真菌の年次推移の検討では、1994年以降、血液から *T. asahii* は1株も検出されていない。1994年を境に当院では主な使用抗真菌薬がアムホテリシン (AMPH) からフルコナゾール (FLCZ) に変化していた。詳しくは後述するが、播種性トリコスポロン症のマウスにおける各種抗真菌薬の検討では FLCZ が最も優れ、AMPH は比較的効果に乏しかったことより¹²⁾、抗真菌薬の使用状況の変化が、血液から分離される *T. asahii* の頻度に影響を与えていると考えられる。

3. 症例と臨床背景

1) 症例提示

典型的な深在性トリコスポロン症の症例を提示する。

60歳男性、急性骨髄性白血病にて当科紹介入院となった。末梢血白血球数は $730/\mu l$ と減少、前骨髄芽球が13%、骨髄穿刺にて95%が異常細胞であった。直ちに抗腫瘍化学療法を開始したが、第4病日より発熱が出現した。抗菌薬、抗真菌薬を投与したが改善を認めなかった。第9病日より胸部レントゲン写真にてびまん性斑状影が出現、DICも併発し、11病日には死亡した。入院第4、11病日に採取した血液より *T. asahii* が検出された。

死亡直前の胸部レントゲン写真 (Fig. 1) では、両側肺に多発斑状・網状陰影を認め、血行性播種病変が示唆された。

剖検所見では、両側肺・腎・肝臓・脾臓・膵臓・副腎

・甲状腺・消化管粘膜・心筋に *Trichosporon* の菌糸の浸潤を認めた。肺の HE 染色では肺胞壁の血管内に酵母様真菌が充満し、真菌塞栓を形成していた。GMS 染色では *Candida* よりもやや大小不同の多形性に富む出芽型分生子と、周囲に向かって浸潤する *Aspergillus* よりもやや細かい分枝の少ない菌糸を認めた (Fig. 2)。



Fig. 1. Chest radiograph one day before the patient's death, showing infiltrating shadows in both lung fields.

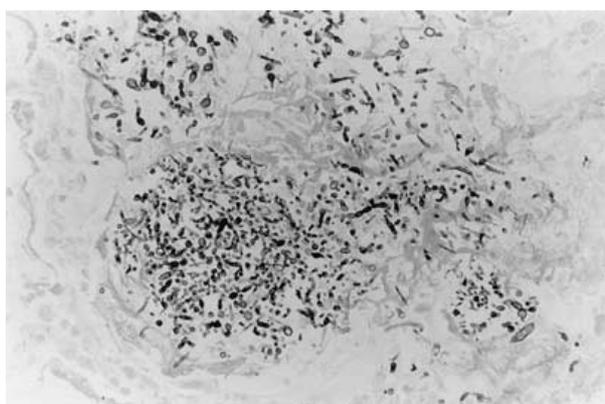


Fig. 2. *T. asahii* in lung tissue section (Gomori-methenamine silver stains).

Table 1. Autopsy findings in 13 patients with deep-seated trichosporonosis

Case	Age/Sex	Underlying disease	Site of infection
1	73/M	ALL	lung (necropsy)
2	55/F	MDS	liver (necropsy)
3	60/M	AML	lung, heart, liver, spleen, pancreas, kidney, adrenal gland, thyroid
4	67/F	MM	lung, heart, liver, GI tract, skin
5	47/F	AML	lung, heart, liver, spleen, pancreas, kidney, GI tract, adrenal gland, thyroid, skin
6	54/M	ALL	lung, liver, spleen, kidney, adrenal gland, thyroid, bone marrow, skin
7	59/M	AML	lung (necropsy)
8	53/F	CML	lung, kidney, thyroid, GI tract
9	59/M	ML	lung, heart, liver, spleen, pancreas, kidney, thyroid, GI tract
10	55/M	AML	kidney, GI tract, thyroid
11	73/M	AML	kidney, thyroid, GI tract
12	62/M	MM	lung, kidney
13	71/M	CLL	lung (necropsy)

AML, acute myeloblastic leukemia; CML, chronic myeloblastic leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CLL, chronic lymphoblastic leukemia; ML, malignant lymphoma; MM, multiple myeloma; MDS, myelo-dysplastic syndrome; GI, gastrointestinal.

Table 2. Hematological characteristics of patients with deep-seated trichosporonosis

Case	7-10 days before death			3 days before death		
	WBC (/μl)	Neut (/μl)	Lymph (/μl)	WBC (/μl)	Neut (/μl)	Lymph (/μl)
1	220	107	103	150	88	54
2	370	59	303	160	35	108
3	730	73	547	300	-	-
4	300	75	207	100	22	77
5	500	-	-	300	-	-
6	300	-	-	300	-	-
7	1610	144	1416	200	-	-
8	1910	1126	477	670	26	469
9	8670	8323	86	100	-	-
10	2269	521	340	1530	413	810
11	1870	392	317	13900	1529	973
12	3100	2759	155	2900	2726	174
13	4760	3236	865	3760	2368	977

WBC, white blood cell; Neutro, neutrophil; Lymph, lymphocyte; -, not examined.

2) 臨床背景

この症例の血液培養から分離された真菌をもとに作製された *T. asahii* に対するポリクロナール抗体を用いて、過去の剖検症例を免疫組織学的に詳細な検討を行なった。その結果、深在性カンジダ症と診断されていた症例の中に多くの深在性トリコスポロン症があることがわかった^{2,7)}。

我々の教室において、この免疫組織学的手法を用いて診断された13例の深在性トリコスポロン症を Table 1 に示す。これらの症例の基礎疾患は全て血液悪性疾患であった。胸部レントゲン写真はびまん性の陰影が多く、肺の病理組織では、*Trichosporon* は肺胞壁毛細血管を中心に増殖していた。消化管にはびらん、潰瘍が認められ、*Trichosporon* の増殖と血管内侵入像がみとめられることより、本症の侵入門戸として消化管が第一に考えられる。さらに、静脈カテーテル留置症例も多いことより、静脈カテーテルから直接侵入する場合もあると推測される²⁾。

13例の死亡前の末梢白血球数を検討してみると、死亡前に白血球の減少を認めた症例は11例あり、この11例は全例好中球が500/μl以下であった (Table 2)²³⁾。また、残り2例も持続的なリンパ球減少が認められていた。したがって、本症の発症要因として、白血球数、特に好中球機能が重要であると考えられる^{8,23)}。

以上まとめると、抗癌化学療法による消化管粘膜の障害、骨髄抑制、広域抗菌薬による腸内細菌叢の攪乱が、本症発症、進展の要因であると考えられる。

4. 深在性トリコスポロン症の診断と治療、その問題点

1) 診断の問題点

血液、髄液など本来無菌の検体から *Trichosporon* 属が培養されれば原因真菌と考えられる。喀痰や、尿、便か

らの分離は定着菌と区別できず、原因真菌とは断定できない。

病理学的に生検組織内に *Trichosporon* 属の菌糸や分生子が認められれば診断は確定する。しかし、GMS 染色や PAS 染色では *Candida* 属と鑑別が困難である。抗トリコスポロン抗体を用いた免疫染色が有用である^{2,5,7,24)}。しかし、全身状態の悪い患者から生検組織を得ることは、臨床の場においては大変困難である。

血清学的な検査では、*Trichosporon* は *Cryptococcus* の荚膜抗原として知られているグルクロノキシロマンナン (GXM) 抗原を有しており、この抗原の検出が迅速診断には有用とされている²⁵⁾。しかし、この方法では、クリプトコックス症との鑑別が困難である。(1→3)-β-D-glucan も本症では陽性化するが²⁶⁾、本症以外の真菌症でも陽性となるため特異性は低い²⁷⁾。

2) PCR 法

我々は nested PCR 法を行なうことにより、*Trichosporon* 属の中でも病原性を有する *T. asahii* と *T. mucoides* に特異性を認めるプライマーを設定した⁹⁾。当科で経験したトリコスポロン症患者の保存血清を用いて PCR 法を検討した結果、患者の血清中から *Trichosporon* の DNA が高率に、しかも血液培養が陽性となる数日から数週前に検出されることが明らかになった⁹⁾。さらにマウスを用いた研究でも、培養や GXM 抗原に比べ血清 PCR 法は感度が優れていることがわかった¹⁰⁾。

したがって好中球機能の低下している患者が肺にびまん性陰影を呈したり、抗菌薬に不応性の発熱を認めた場合、GXM 抗原や PCR 検査を組み合わせることにより、血液培養の結果を待たずに、積極的な治療を開始することができる^{9,10,21,23)}。

3) 薬剤感受性

当施設で分離された *T. asahii* 臨床分離株の MIC の検討で最も感受性が高かったのはイトラコナゾールで 0.10 μg/ml、次いでミコナゾール (MCZ) で 0.19 μg/ml であったのに対し、AMPH は 1.56 μg/ml、FLCZ は 3.12 μg/ml、と前二者の抗真菌薬に比較すると低感受性であった²⁸⁾。

4) マウスによる治療実験

実際の臨床において、本症に対して AMPH は無効であるとの報告がある²⁹⁾。我々は、播種性トリコスポロン症を発症させた免疫抑制マウスに、実際に抗真菌薬を投与した。その結果、MCZ 投与群ではマウスの死亡率が高く、FLCZ や AMPH の高用量において生存率が高くなる¹¹⁾。さらに、好中球活性を賦活化する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の効果は単独でも、多くのマウスを救命できることがわかった¹¹⁾。抗真菌薬と G-CSF との併用療法では、FLCZ と G-CSF との併用が有意にマウスを救命することがわかった¹²⁾。

5. 今後の対策や留意点

1) 持続感染の問題

免疫抑制マウスに経静脈的に *T. asahii* を感染させた時、真菌は血中より速やかにクリアランスされ、通常、血液培養では2週間以内に、nested PCR法では3週間以内に検出限界になる (Fig. 3)¹⁰。このマウスモデルにおいては大量の真菌を静脈内に接種しない限りマウスは感染症死しない¹⁰⁻¹²。しかし、臨床的には大量の真菌が患者の血管内に入り込むことは考え難い。そこで、我々は死亡には到らない量の *T. asahii* を感染させた免疫抑制マウスに、その後免疫抑制薬を再投与するという実験を行った¹⁰。具体的には *T. asahii* を経静脈的に感染させた免疫抑マウスを4群に分け、R0群は無処置とし (コントロール)、R1群は1週間目、R2群は2週間目、R3群は3週間目に免疫抑制剤を再投与した。その結果、R0群とR3群では死亡率に差はないものの、R1群では100%、R2群では約半数のマウスが播種性トリコスポロン症を発症して死亡することがわかった (Fig. 4)。この研究から、我々は、生体内に侵入後に生体防御能から免れた少量の *Trichosporon* はそのまま生体内に持続感染を続け、化学療法などによる持続的あるいは間欠的な好中球機能低下が加わった時に、致死的な播種性トリコスポロン症を発症させるのではないかと考えている。生体内のどの組織に *Trichosporon* が持続感染しているかは今後

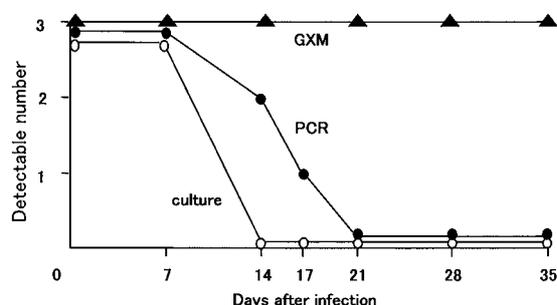


Fig. 3. Three mice were sacrificed each day after inoculation with *T. asahii* (3×10^6 CFU/animal). Mice were monitored by blood culture, nested PCR and GXM antigen.

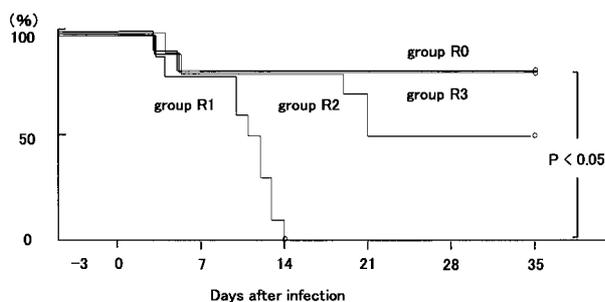


Fig. 4. Survival rates of R0, R1, R2 and R3 mice infected with *T. asahii*. The rate (10 mice/group) was analyzed by the Kaplan-Meier method. Mice were observed for five weeks after re-immunosuppression. There was a significance difference in the survival rates between groups R1 and R0 or R3 ($p < 0.05$).

詳細な検討が期待される。

我々は、この持続感染の状態下において、*Trichosporon* のDNAがnested PCR法により血清中から持続的に検出されることをマウスモデルで解明した¹⁰。すなわち潜在的トリコスポロン血症ともいふべき状態が想定される。本症はひとたび発症すれば致死性である。発症させないことが極めて大切であるが、そのための感染制御の方法として以下の3点を提唱している^{10, 13, 14, 21, 23}。①リスクファクターを有する患者は定期的にモニタリングを行う必要がある。②モニタリングの方法は感度・特異性に優れた血清PCRが有用である。③今後持続的、あるいは間欠的に好中球機能の低下が予測される症例では、症状がなくても血清PCR法が陽性となれば、潜在的トリコスポロン血症の状態と考え、FLCZによる抗真菌治療が必要である。

2) 新しい抗真菌薬の本菌に対する影響

β -D グルカン合成阻害剤は、アスペルギルス症やカンジダ症に対する治療薬として期待されているが、トリコスポロン症やクリプトコックス症には効果が乏しいと報告されている³⁰。臨床的にもアスペルギルス症の発症予防のため、 β -D グルカン合成阻害剤を投与されていた患者からトリコスポロン症が発症した報告がある³¹。今後この薬剤の使用の方法によってはトリコスポロン症が増加する恐れがあるのではないかと危惧される。

おわりに

深在性トリコスポロン症は他の真菌による深在性真菌症との類似点が数多く指摘される。

我々は、*T. asahii* の環境株と臨床株では真菌の形態や表現型に違いが認められることを報告した³²。環境株と臨床株の形態、表現型や病原性の違いについては *C. neoformans* にも同様に認められる現象である^{33, 34}。潜伏感染や内因性感染の病態はカンジダ症に類似している。さらに、トリコスポロン症同様、アレルギー疾患と感染症の原因真菌となる *A. fumigatus* とは病理学的に血管親和性が強い点も類似している。

トリコスポロン症の病態を解明することで、他の深在性真菌症の病態の手がかりになるとも考えられる。このような観点からも、トリコスポロン症は、今後ますます注目すべき真菌症といえる。

引用文献

- 1) Shimazu K, Ando M, Sakata T, Yoshida K, Araki S: Hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*: Am Rev Resp Dis 130: 407-411, 1984.
- 2) 田代隆良, 永井寛之, 山崎 透, 後藤陽一郎, 秋月真一郎, 那須 勝: 播種性トリコスポロン感染症の菌学的, 免疫組織学的研究. 感染症学雑誌 67: 704-711, 1993.
- 3) Watson KC, Kallichurum S: Brain abscess due to *Trichosporon cutaneum*. J Med Microbiol 3: 191-193, 1970.
- 4) 寺島英一, 土屋俊夫, 奥山清子: 最近の敗血症の原因菌について (特に *Trichosporon cutaneum* による敗血症の1症例について). 感染症誌 52: 102-104, 1978.

- 5) Walsh TJ: Trichosporonosis. *Infect Dis Clin North Am* **3**: 43-53, 1989.
- 6) 中村智次, 酒井俊彦, 福沢正男: まれな深在性真菌症の病理. トリコスポロン症を中心に. *真菌誌* **34**: 155-163, 1993.
- 7) Tashiro T, Nagai H, Kamberi P, Goto Y, Kikuchi H, Nasu M, Akizuki S: Disseminated *Trichosporon beigelii* infection in patients with malignant diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **13**: 218-224, 1994.
- 8) Tashiro T, Nagai H, Nagaoka H, Goto Y, Kambeli P, Nasu M: *Trichosporon beigelii* pneumonia in patients with hematologic malignancies. *Chest* **108**: 190-195, 1995.
- 9) Nagai H, Yamakami Y, Hashimoto A, Tokimatsu I, Nasu M: PCR detection of DNA specific for *Trichosporon* species in serum of patients with disseminated trichosporonosis. *J Clin Microbiol* **37**: 694-699, 1999.
- 10) Yamagata E, Kamberi P, Yamakami Y, Hashimoto A, Nasu M: Experimental model of progressive disseminated trichosporonosis in mice with latent trichosporonemia. *J Clin Microbiol* **38**: 3260-3233, 2000.
- 11) Kamberi P, Hashimoto A, Nasu M: Efficacy of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor alone and combination with antifungal agents against disseminated trichosporonosis in neutropenic mice. *J Infect Chemother* **2**: 232-239, 1996
- 12) Kamberi P, Hashimoto A, Tashiro T, Nasu M: Efficacy of amphotericin B and azoles alone and combination against disseminated trichosporonosis in neutropenic mice. *Chemotherapy* **44**: 55-62, 1998.
- 13) 橋本敦郎, 山上由理子, 辛島礼子, 山形英司, 那須 勝: 難治性真菌感染症における新しい診断法の試み. *真菌誌* **39**: 187-192, 1998.
- 14) 山上由理子, 山形英司, 辛島礼子, 時松一成, Perparim Kamberi, 橋本敦郎, 永井寛之, 那須 勝. 深在性真菌症の診断と治療—深在性トリコスポロン症—. *真菌誌* **41**: 235-239, 2000.
- 15) Lee JW, Melcher GA, Rinaldi MG, Pizzo PA, Walsh TJ: Patterns of morphologic variation among isolates of *Trichosporon beigelii*. *J Clin Microbiol* **28**: 2823-2827, 1990.
- 16) Kemker BJ, Lehmann PF, Lee JW, Walsh TJ: Distinction of deep versus superficial clinical and nonclinical isolates of *Trichosporon beigelii* by isoenzymes and restriction fragment length polymorphisms of rDNA generated by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* **29**: 1677-1683, 1991.
- 17) Guého E, Smith MT, de Hoog GS, Billon-Grand G, Christen R, Batenburg-van der Vegte WH: Contributions to a revision of the genus *Trichosporon*. *Antonie Van Leeuwenhoek* **61**: 289-316, 1992.
- 18) Sugita T, Nishikawa A, Shinoda T: Reclassification of *Trichosporon cutaneum* by DNA relatedness by the spectrophotometric method and chemiluminometric method. *J Gen Appl Microbiol* **40**: 397-408, 1994.
- 19) Guého E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B: *Trichosporon* on humans: a practical account. *Mycoses* **37**: 3-10, 1994.
- 20) Nishiura Y, Nakagawa-Yoshida K, Suga M, Shinoda T, Guého E, Ando M. Assignment and serotyping of *Trichosporon* species: the causative agents of summertype hypersensitivity pneumonitis. *J Med Vet Mycol* **35**: 45-52, 1997.
- 21) 山上由理子: 真菌症の診断—トリコスポロン・ムーコル症: *日本臨床微生物学雑誌* **8**: 136-141, 1998.
- 22) 山上由理子, 水之江俊治, 辛島礼子, 時松一成, 永井寛之, 門田淳一, 那須 勝, 平松和史, 犀川哲典: 当院における真菌血症起炎真菌の20年間の推移. *感染症誌* **76** (増): 189, 2002.
- 23) 山形英司, 山上由理子, 永井寛之, 辛島礼子, 那須 勝: 血清 nested PCR 法におけるモニタリング. 厚生科学研究費助成金 HIV 感染症における臨床研究 平成11年度報告書: pp139-146, 1999.
- 24) Kobayashi M, Kotani S, Fujishita M, Taguchi H, Moriki H, Enzan H, Miyoshi I: Immunohistochemical identification of *Trichosporon beigelii* in histologic section by immunoperoxidase method. *Am J Clin Pathol* **89**: 100-105, 1988.
- 25) McManus EJ, Jones JM: Detection of a *Trichosporon beigelii* antigen cross-reactive with *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide in serum from a patient with disseminated *Trichosporon* infection. *J Clin Microbiol* **21**: 681-685, 1985.
- 26) Miyazaki T, Kohno S, Mitsutake K, Maesaki S, Tanaka K, Hara K: (1→3)- β -D-glucan in culture fluid of fungi activates factor G, a limulus coagulation factor. *J Clin Lab Anal* **9**: 334-339, 1995.
- 27) Miyazaki T, Kohno S, Mitsutake K, Maesaki S, Tanaka K, Ishikawa N, Hara K: Plasma (1→3)- β -D-glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. *J Clin Microbiol* **33**: 3115-3118, 1995.
- 28) Kamberi P, Nagai H, Hashimoto A, Goto Y, Tashiro T, Nasu M: *In vitro* susceptibility of *Trichosporon beigelii* to antifungal agents. *J Chemotherapy* **8**: 445-448, 1996.
- 29) Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, Lecciones J, McGough DA, Kelly P, Lee J, Callender D, Rubin M, Pizzo PA: *Trichosporon beigelii*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol* **28**: 1616-1622, 1990.
- 30) Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, Goto T, Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Kawabata K, Takasugi H, Sakane K, Tanaka H, Matsumoto F, Kuwahara S: *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* **44**: 57-62, 2000.
- 31) Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, Morris C, Sepkowitz K: Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis* **35**: e35-36, 2002.
- 32) Karashima R, Yamakami Y, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Nasu M: Increased release of glucuronoxylomannan antigen and induced phenotypic changes in *Trichosporon asahii* by repeated passage in mice. *J Med Microbiol* **51**: 423-432, 2002.
- 33) Fries BC, Goldman DL, Cherniak R, Ju R, Casadevall A: Phenotypic switching in *Cryptococcus neoformans* results in changes in cellular morphology and glucuronoxylomannan structure. *Infect Immun* **67**: 6076-6083, 1999.
- 34) Blasi E, Brozzetti A, Francisci D, Neglia R, Cardinali G, Bistoni F, Vidotto V, Baldelli F: Evidence of microevolution in a clinical case of recurrent *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **20**: 535-543, 2001.

Pathogenesis of *Trichosporon asahii* and Strategies for Infectious Control of Disseminated Trichosporonosis

Issei Tokimatsu, Reiko Karashima, Eiji Yamagata, Yuriko Yamakami,
Hiroyuki Nagai, Jun-ichi Kadota, Masaru Nasu

Department of Infectious Diseases, Oita Medical University,
1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Oita-gun, Oita 879-5593 Japan

Deep-seated trichosporonosis is a lethal opportunistic infection in immunocompromised patients. *Trichosporon asahii* and *T. mucoides* are the most common strains of fungi that cause disseminated trichosporonosis. Thirteen patients were diagnosed with disseminated trichosporonosis over a 20 year period in Oita Medical University Hospital. The majority of them had underlying hematologic malignancies, for which they received cytotoxic chemotherapy resulting in neutropenia. For the rapid diagnosis of this condition, we developed a novel nested-PCR assay that detected DNA specific for *Trichosporon asahii* and *Trichosporon mucoides* in the serum of patients with the condition. In a retrospective study using these serum samples, the specific DNA fragment was detected a few days to a few weeks earlier than blood culture. To treat this infection, we studied the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor (GCS-F) alone and in combination with antifungal agents against disseminated trichosporonosis in neutropenic mice. The results suggested that GCS-F might be a useful immunomodulator against *Trichosporon* infections in neutropenic mice and the therapeutic outcome improved when used in combination with fluconazole. Furthermore our experimental animal model demonstrated that disseminated trichosporonosis is induced by immunosuppression in hosts with latent trichosporonemia which was detectable by the nested PCR but not by blood culture. We found that there is a critical period for the progression of disseminated trichosporonosis after entry of fungi into the bloodstream.

この論文は、第46回日本医真菌学会総会の“シンポジウムI: 今後、注目すべき深在性真菌症”
において発表されたものです。