

第32回 関東医真菌懇話会

～アイデア実現にむけた真菌症研究と診療～

プログラム・抄録集



日時

2011年

5月21日(土) 10:00～18:00

会場

都市センターホテル 601号室

〒102-0093 東京都千代田区平河町2-4-1

TEL: 03-3265-8211

会長

宮崎義継

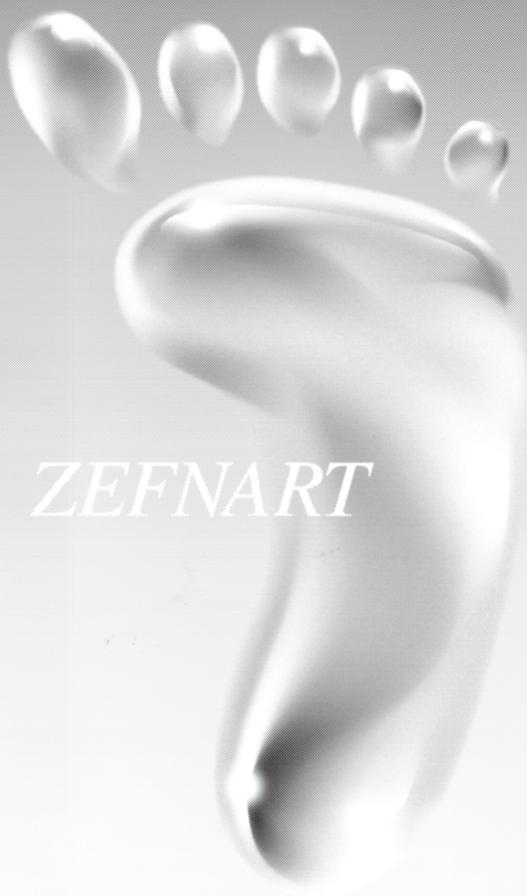
国立感染症研究所

生物活性物質(真菌症担当)部長

運営事務局長

比留間政太郎

順天堂大学練馬病院 皮膚・アレルギー科



抗真菌薬

薬価基準収載

ゼフナート[®] クリーム 2%
外用液 2%

ZEFNART[®]

リラナフタート (liranaftate) 製剤

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。



販売元

鳥居薬品株式会社

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1



製造販売元

全薬工業株式会社

東京都豊島区東池袋3-22-14

第32回関東医真菌懇話会を開催するにあたって

国立感染症研究所 生物活性物質（真菌症担当）部長 宮崎義継

真菌感染症は、今や20人に1人（剖検輯報等によれば）、移植の際には10人に1人の割合で起こる重篤な感染症です。特に、先進諸国では大きな課題の一つとなっています。

ところが、わが国の真菌症に関する研究や診療のコミュニティーは決して大きなものではなく、様々な領域の研究者や医療従事者が協力して問題解決にあたるべき現状かと認識しております。皆様の主たるフィールドは基盤研究、呼吸器、血液疾患など様々かと存じますが、われわれは真菌感染症という共通のキーワードで集える仲間であろうと思います。今回の研究会を、あるテーマについて様々な専門性から多角的に議論する場にするとので、3つのシンポジウムのテーマを決めさせて頂きました。それぞれについて、色々な立場から御発表頂ければと思います。

特別講演は、国立感染症研究所の渡邊治雄所長に社会と感染症の関わりについてお話し頂く予定です。教育講演は明治薬科大学の杉田隆先生から、基礎研究をいかにして現場に活かすかについて御講演頂く予定にしております。

一般演題でも、日頃の研究や診療の成果をご発表頂き、医真菌のコミュニティーで存分に理解しあえる様、ふるって御参加頂きますように宜しく願い申し上げます。

第32回関東医真菌懇話会プログラム

9:55-10:00 開会の辞 宮崎義継(国立感染症研究所)

10:00-11:20

シンポジウム I 「真菌症診断における新たな戦術」

(共催:ヤンセンファーマ株式会社)

座長 坪井良治(東京医科大学 皮膚科)
渋谷和俊(東邦大学 病院病理学講座)

1. 「医真菌学領域における分子生物学的診断法の適応と限界」
榎村浩一(帝京大学医真菌研究センター)
2. 「遺伝子検索試料としてのホルマリン固定パラフィン包埋組織の特性と評価」
篠崎 稔(東邦大学医療センター大森病院病理部)
3. 「*Aspergillus*属分泌蛋白質を標的にしたサンドイッチELISA法によるアスペルギルス症診断系構築の試み」
山越 智(国立感染症研究所 生物活性物質部)
4. 「深在性真菌症血清診断法の進歩と限界」
吉田耕一郎(昭和大学医学部 臨床感染症学講座)

11:20-11:50

教育講演

座長 宮崎義継(国立感染症研究所)

「基礎研究から医療現場への展開」
杉田 隆(明治薬科大学 微生物学教室)

11:55-12:55

教育セミナー(ランチョンセミナー)

(共催:ファイザー株式会社)

座長 亀井克彦(千葉大学真菌医学研究センター)

1. 「*Candida glabrata*の網羅的遺伝子破壊により得られた知見」
知花博治(千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野)
2. 「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)

12:55-13:25 休憩 (幹事会を開催いたします:7階709号室)

13:25-13:30 世話人会報告

13:30-14:00

特別講演

座長 渡辺晋一(帝京大学医学部 皮膚科)

「国立感染症研究所の真菌感染症対策」
渡辺治雄(国立感染症研究所長)

14:00-15:20

シンポジウムⅡ 「難治性真菌症の病態解明と制御法」

(共催:大日本住友製薬株式会社)

座長 吉田 稔(帝京大学溝口病院 第四内科)
川本 進(千葉大学真菌医学研究センター)

1. 「真菌β-グルカンの自然免疫認識機構における構造特異性」
安達禎之(東京薬科大学薬学部 医療衛生薬学科免疫学教室)
2. 「カンジダ敗血症マウスモデルにおける炎症反応の解析」
金城雄樹(国立感染症研究所 生物活性物質部)
3. 「国内感染患者から分離された*Cryptococcus gattii*のMLSTによる遺伝子型解析」
大楠美佐子(千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野)
4. 「血液疾患に伴う難治性真菌感染症」
秋山 暢(帝京大学医学部 内科学講座)

15:20-15:30 休憩

15:30-16:20

一般演題

座長 光武耕太郎(埼玉医科大学国際医療センター)
村山琮明(日本大学 薬学部)

1. 「アスペルギルス症原因菌 *Aspergillus lentulus* の有性型の発見と種名の変更について」
松澤哲宏(千葉大学真菌医学研究センター)
2. 「*Malassezia globosa*の二形性特異遺伝子の探索」
張 恩実(東京医科大学 皮膚科)
3. 「*Candida* バイオフィルムにおける抗真菌薬耐性関連遺伝子の発現調節」
金子幸弘(国立感染症研究所 生物活性物質部)
4. 「日本人AIDS患者に発症したマルネツフェイ型ペニシリウム症の一例」
徳山承明(聖マリアンナ医科大学病院 神経内科)
5. 「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(白河厚生総合病院 皮膚科)

16:20-17:50

シンポジウムⅢ 「新興・再興真菌症の現状と対策」

(共催:株式会社 ポーラファルマ)

座長 比留間政太郎(順天堂大学練馬病院)
大野秀明(国立感染症研究所)

1. 「国立感染症研究所における地域流行型真菌症への対応と現状」
田辺公一(国立感染症研究所 生物活性物質部)
2. 「接合菌症について」
渡辺 哲(千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部)
3. 「播種性トリコスポロン症の臨床疫学」
高倉俊二(京都大学医学研究科臨床病態検査学)
4. 「人獣共通真菌症の最近の話題について」
加納 壘(日本大学 生物資源科学部)
5. 「*Trichophyton tonsurans*感染症 柔道界以外での動向」
望月 隆(金沢医科大学 皮膚科学)

17:50-17:55 閉会の辞 比留間政太郎(順天堂大学練馬病院)

18:10- 情報交換会 (701号室)

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

シンポジウム I

真菌症診断における新たな戦術」

座長

坪井良治（東京医科大学 皮膚科）
渋谷和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）

演者

- 「医真菌学領域における分子生物学的診断法の適応と限界」
榎村浩一（帝京大学医真菌研究センター）
- 「遺伝子検索試料としてのホルマリン固定パラフィン包埋組織の特性と評価」
篠崎 稔（東邦大学医療センター大森病院病理部）
- 「*Aspergillus* 属分泌蛋白質を標的にしたサンドイッチELISA法による
アスペルギルス症診断系構築の試み」
山越 智（国立感染症研究所 生物活性物質部）
- 「深在性真菌症血清診断法の進歩と限界」
吉田耕一郎（昭和大学医学部 臨床感染症学講座）

共催

ヤンセンファーマ株式会社

I-1. 医真菌学領域における分子生物学的診断法の 適応と限界

榎村浩一

帝京大学医真菌研究センター

病原真菌に関する分子系統的知見の集積に伴って、培養菌株のDNA塩基配列解析による菌種同定・型別法は、主要菌種に限って言えば、既に信頼性・安全性の面で最も優れた手法となっている。したがって、臨床検体に含まれる起因菌遺伝子を検出し、かつ同定しようとする遺伝子診断法も、感度並びに特異度が高い遺伝子増幅・検出技術を用いることによって、理論上はきわめて高い信頼性が期待される。しかし、実際の真菌症遺伝子診断法は、少なくとも深在性真菌症では血清診断法に比べて感度の点で及ばないことがある点も事実である。それにもかかわらず遺伝子診断法が臨床的に有用であると言える理由は、培養が不能な場合や、他の診断法による検査が不能な場合においても、検査法として柔軟性が高い遺伝子診断技術を用いることによって、起因菌の存否と菌種同定に関わる有用な情報の提供が期待できる点にある。本法の適用と可能性、並びにその限界を論じる。

I-2. 遺伝子検索試料としてのホルマリン固定パラフィン包埋組織の特性と評価

篠崎 稔¹⁾、中山晴雄²⁾、大久保陽一郎²⁾、笹井大督²⁾、職玉珠²⁾、
若山 恵²⁾、井手 忠¹⁾、村山琮明³⁾、根本哲生²⁾、渋谷和俊²⁾

- 1)東邦大学医療センター大森病院病理部
- 2)東邦大学医学部病院病理学講座
- 3)日本大学薬学部分子細胞学研究室

深在性真菌症の早期診断・治療においては、他の感染症と比較してその対応に難渋することが多く、原因真菌を病理学的に判別するためのホルマリン固定パラフィン包埋組織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求められている。加えて、深在性真菌症の発症機序や発生動向を明確に調査するためには、真菌症剖検症例に関する詳細な病理組織学的検索が必要である。従って、年余に亘る剖検で得られた保存組織を用いた後方視的疫学観察研究は、真菌感染対策上の有益な情報基盤を提供する。この場合、核酸の保存性や手技の実施の評価を含めた厳密な精度管理が求められる。本シンポジウムでは病理診断材料におけるPCR法と*in situ* hybridization 法を基幹とした遺伝子病理組織学的診断法と真菌症剖検症例を用いた後方視的疫学観察研究、さらに病原真菌感受性遺伝子の多型検索の可能性等について言及したい。

I-3. *Aspergillus*属分泌蛋白質を標的にしたサンドイッチELISA法によるアスペルギルス症診断系構築の試み

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

国立感染症研究所 生物活性物質部

侵襲性肺アスペルギルス症は、骨髄・臓器移植あるいはHIV感染等により免疫能の低下した易感染患者に発病し、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開始が予後の改善に重要である。現在、アスペルギルス感染症診断のために用いられている血清診断法として、アスペルギルス属特異抗原であるガラクトマンナンを検出する系が用いられているが、病態によっては満足な検出感度が得られず、また特異性の問題も一部指摘されている。これまで、我々はアスペルギルス属菌体より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を開発することを目的として研究を行ってきた。

真核生物の蛋白質細胞内輸送メカニズムは種を越えて保存されている。そこで、哺乳類で細胞膜および分泌蛋白質を網羅的に同定することができるSST-REX (signal sequence trap by retrovirus-mediated expression screening) 法 (Nature Biotechnology, 17, 487-490, 1999) を、真菌の細胞表層および分泌蛋白質の網羅的同定に応用した。病原真菌を液体培養、それよりmRNAを調製後、レトロウイルスベクターを用いて発現ライブラリーを構築し、マウスBA/F3細胞に感染させた。得られた細胞クローン中に組み込まれている病原真菌由来のcDNAをPCRで増幅後シーケンス解析しカタログ化した。

A. fumigatus, *A. flavus*, *A. niger*についてSST-REX法を行った。各病原真菌から得られた遺伝子について解析したところ、その多くが分泌あるいは細胞表層に存在する蛋白質をコードすると推定された。しかしながら、少数ではあるが小胞体、ゴルジ体に存在すると考えられる遺伝子も含まれていた。また、菌種間では、機能と種類において同定された遺伝子の出現する傾向が似ていた。現在、主に*A. fumigatus*を標的として研究を行っている。得られた113種類の遺伝子の解析により、分泌され则认为される10種類の蛋白質を選び、抗体の作製およびそれを用いたサンドイッチELISA法の作製を試みた。数種類の遺伝子産物に対するプロトタイプサンドイッチELISA検出系を構築し、アスペルギルス感染マウスモデルで検証を行ったので報告する。

I-4. 深在性真菌症血清診断法の進歩と限界

吉田耕一郎

昭和大学医学部臨床感染症学

深在性真菌症は適切な治療が迅速に開始された場合でも予後不良の症例もあり、臨床的重要性の高い疾患である。宿主の特殊性から確定診断を早期に得ることが困難なため、特に国内では血清診断法が多用され、早期臨床診断に結び付ける努力が行われてきた。しかし、これらはいずれも補助診断法である上、必ずしも十分に満足できる成績が得られるわけではない。それにも拘わらず一部の臨床現場では血清診断法に依存する傾向もみられ、問題視されることもあるようである。本シンポジウムでは、最近の血清診断法の進歩の状況を紹介し、これまで臨床で頻用されてきた β -D-グルカンやアスペルギルス抗原などの問題点のあぶり出しを試みる。その上で、血清診断法をいかに使いこなすかについて意見を述べてみたい。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育講演

座長

宮崎義継（国立感染症研究所 生物活性物質部）

演者

「基礎研究から医療現場への展開」
杉田 隆（明治薬科大学 微生物学教室）

基礎研究から医療現場への展開

杉田 隆

明治薬科大学 微生物学教室

本年、酵母分類学の成書である“The Yeasts, A Taxonomic Study”の第5版が出版された。本書には1,300菌種以上が収載されたが、演者が医真菌学を志した学生時代にはわずか500菌種程度であった。その間、トリコスポロン症の原因菌種名は、*Trichosporon cutaneum*から*T. asahii*に、マラセチア関連疾患では*Malassezia furfur*から*M. globosa*あるいは*M. restricta*になった。これは分類学の進歩であるが、研究材料（菌種名）が明確に定義できないといかなる研究へも展開できない。マラセチアの正確な材料の特定（菌種の同定）により、疾患毎に原因・増悪菌種が異なることが明らかになり、その後の病態研究へと進展した。トリコスポロンでは、*T. asahii*によるブレークスルー感染症が今日で問題となっている。本講演では、基礎研究者の立場から、いかに基礎研究を臨床の場に展開するかについて、いくつかの病原真菌を例に論じてみたい。

演者略歴

杉田 隆 (SUGITA TAKASHI)
sugita@my-pharm.ac.jp
<http://www.my-pharm.ac.jp/sugita>

略歴

明治薬科大学大学院修了
博士 (薬学)
理学研究所基礎科学特別研究員を経て
現在、明治薬科大学微生物学教室准教授

所属学会

日本医真菌学会 (評議員、各種委員会)、日本薬学会 (微生物専門委員)、
日本感染症学会、日本細菌学会、日本ウイルス学会、日本臨床微生物学会、
国際医真菌学会 (ISHAM)、アメリカ微生物学会 (ASM)、イギリス微生物学会 (SGM) など

受賞歴

日本医真菌学会奨励賞 (2002 年)

社会貢献

Medical Mycology (ISHAM) ; Editor
Mycopathologia (Springer) ; Editor
Journal of Medical Science ; Advisor
ISHAM ; Working Group on Malassezia epidemiology and pathobiology

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育セミナー (ランチオンセミナー)

座長

亀井克彦（千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野）

演者

1. 「*Candida glabrata*の網羅的遺伝子破壊により得られた知見」
知花博治（千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野）
2. 「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）

共催
ファイザー株式会社

1. *Candida glabrata*の網羅的遺伝子破壊により得られた知見

知花博治¹⁾、笹本 要¹⁾、上野圭吾¹⁾、三谷宏樹¹⁾、
青山俊弘³⁾、大野道代¹⁾、中山浩伸⁴⁾、宇野 潤¹⁾

- 1) 千葉大学真菌センター病原機能分野、 2) 千葉大学医学部生命情報科学
3) 鈴鹿工業高等専門学校、 4) 鈴鹿医療科学大学薬学部

病原真菌の研究において、感染に関する未知の因子や優れた抗真菌薬の標的が多く残されており、これらを特定するためには偶然を期待するか、あるいはゲノムワイドな研究を展開する必要があると我々は考えている。*Candida glabrata*は、ゲノムサイズが13 Mb、遺伝子数 5,300と病原真菌の中では比較的コンパクトなゲノムを有しており、さらに一倍体生物であるため遺伝子操作が容易である。以上の理由から、我々は*C. glabrata*を病原真菌の研究モデル生物として位置づけ、ゲノムワイドな研究を展開し、*C. glabrata*を起点とした*C. albicans*やその他の病原真菌に共通する感染因子と抗真菌薬の標的の特定を目指している。現在、約半数の遺伝子について組換え体作製が終了しており、その進捗状況等について報告したい。

2. 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

臓器移植における真菌症は、比較的まれな合併症であるが、診断や治療は概して難しく、臨床家にとって厄介な感染症である。近年の、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関するエビデンスの集積により、真菌症への予防策（初期対応）は向上している。以前に比べ発生頻度は減少し、病態も様相を変えつつある。しかしながら、グラフトの機能不全や拒絶反応により感染防御能が低下すると、予防策をすり抜ける真菌がでてくる。一般医家にとって、多くの場合菌種の同定さえ苦労する。さらに馴染みのない菌名以上にその対応は難しく、真菌の専門家に頼むところ大となる。さて、国内における臓器移植（脳死移植）の成績は海外と比べても遜色のないものであり、昨年法律改正により提供者数は増加した。本セミナーでは、国内における臓器移植の現状（とくに心臓移植について）を紹介し、真菌症の問題点について考えてみたい。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

特別講演

座長

渡辺晋一（帝京大学医学部 皮膚科）

演者

「国立感染症研究所の真菌感染症対策」
渡邊治雄（国立感染症研究所長）

国立感染症研究所の真菌感染症対策

渡邊治雄

国立感染症研究所長

国立感染症研究所（感染研）の業務には、基礎・基盤的研究業務、患者および病原体サーベイランス、レファレンス業務、生物製剤の品質管理業務、国際協力業務があります。レファレンス業務とは、病原体検査法の構築、参照株の保管や検査技術の研究など感染症の正確な診断を維持するための全ての活動が含まれます。

真菌症の分野では、生物活性物質部が中心になり、真菌サーベイランスを含めた研究業務、レファレンス業務、国際協力業務を同時並行で進めております。研究では、深在性真菌症のうち頻度が多いとされるアスペルギルス症の病原性に関する基盤研究を行いながら、診断・治療への応用を試みております。真菌症のサーベイランス活動は定常的な全国規模のシステムは未だ構築できていませんが、高病原性クリプトコックス症など迅速な対応が必要なものについては、定点でアドホックながらデータ収集を可能と致しました。また、厚労科研では致死的な深在性真菌症や *Trichophyton tonsurans* 感染症等の問題視される皮膚真菌症を視野に入れ学会等と情報共有の推進を図っているところです。

感染研の使命は、公衆衛生学的に問題となる感染症への対策を通じて、国民の健康増進に貢献することですので、実際には様々な連携が必要とされます。現在のところ、感染研が行政機関として常時連携しているのは、全国の地方衛研究所とのネットワークであり、これが一昨年の新型インフルエンザに際し検査対応を可能としました。大学等の研究機関や医療機関とは不明感染症の対策や共同研究を通じて連携しております。また、感染症は一国の問題ではなく、国際的な問題でもありますので、諸外国の研究機関(中国CDC,韓国CDC/NIH,米国CDC等)、WHO(WPROも含む)およびASEAN等との共同研究を通して連携を深めています。今後は益々、国内および国外との共同研究を活発に行うことにより、お互いにとって有益な関係構築を推進したいと思っておりますので宜しくお願いします。

演者略歴

渡邊治雄

学歴

昭和50年3月 群馬大学医学部医学科卒業（医師免許取得）
昭和55年3月 群馬大学医学部医学科博士課程修了（医学博士）
昭和56年9月 スイス・ジュネーブ大学留学
昭和58年2月 同上から帰国

職歴

昭和50年4月－51年3月 群馬大学医学部第一内科研修医
昭和55年4月－60年3月 国立公衆衛生院衛生微生物学部研究員
昭和60年4月－63年3月 国立予防衛生研究所細菌部第二室室長
昭和63年4月－平成16年3月 国立予防衛生研究所（現：国立感染症研究所）
細菌部部長（細菌第一部長）
平成13年4月16日－現在 岐阜大学教授（大学院連合獣医学研究科；併任）
平成16年4月－平成22年3月31日 国立感染症研究所副所長（細菌第一部長兼）
平成17年4月1日－現在 東京大学教授大学院医学系研究科（併任）
平成19年4月1日－現在 順天堂大学客員教授（併任）
平成21年10月1日－現在 横浜市大客員教授（併任）
平成22年4月1日－現在 国立感染症研究所所長

受賞

昭和61年3月 日本細菌学会黒屋奨学賞受賞 「赤痢菌の病原因子の研究」
平成11年4月 平成10年日本感染症学会二木賞 「本邦における劇症型A群レンサ
球菌感染症の現状と診断基準の提示」清水可方、五十嵐英夫、
村井貞子、大国寿士、内山竹彦、大江健二と共同
平成17年 The Crest of Honor for the contribution to promote ICDDR,B
(Bangladesh)
平成17年（2005）年5月 International Recognition Award(PulseNetJapan) by CDC
(Drs.HWatanabe and J.Terajima)
平成17年10月 小島三郎記念文化賞（腸内細菌のゲノムの多様性とその分子疫学
への応用）
平成22年3月 日本細菌学会浅川賞「病原細菌の病原遺伝子の発現制御」

委員等

日本感染症学会評議委員
日本細菌学会評議委員
日米医学協力研究会コレラ・細菌性腸管感染症部会員（部会長:1996-2005）
昭和大学医学部細菌学非常勤講師
長崎大学熱帯医学研究所非常勤講師
群馬大学医学部非常勤講師
厚生労働省薬事・食品衛生審議会 本委員
厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会本委員（委員長代理）
厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食中毒部会員
厚生労働省薬事・食品衛生審議会日本薬局方部会員
厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会員
厚生労働省薬事・食品衛生審議会血液事業部会員
厚生労働科学審議会委員
厚生労働省厚生科学審議会感染症分科会委員（委員長）

厚生労働省厚生科学審議会感染症分科会感染症部会委員
文部科学省科学技術・学術審議会専門委員
内閣府食品安全委員会専門委員（企画、微生物）
微生物・ウィルス専門委員会座長
日本学術会議連携会員
独立法人医薬基盤研究所実用化研究評価委員会委員

海外の委員

学術雑誌の編集員：

Editorial Board of the Microbial Pathogenesis (Academic Press) (Jan. 1995～現在)
Editor of Japanese Journal of Infectious Diseases (April, 1993～現在)
Editor of Epidemiology and Infection (Cambridge University Press) (1996-2004)
Editor of Journal of Infection and Chemotherapy (Spring-Verlag, Tokyo) (June. 2000～2005)
Steering committee of International Symposium and workshop on STEC infections
(Oct. 2000～現在)
Editorial Board, Medical Science Monitor, (2001 September～現在)

国際機関の委員：

WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial resistance (AGISAR)
(2003～現在)
WPRO Asia Pacific Strategy for Strengthening Health Laboratory Servicesの
Draft作成委員(2009)
ASEAN plus Three: Emerging infectious Diseases Program Coordination Group
(PCG)委員(2008～現在)
Pulse-Net International委員(2006～)
The International Cholera Center for Diarrhoeal Disease Research (ICDDR)の理事
(2007～)
WHO ECBS temporarily adviser (2010)

主な著書

細菌感染の分子医学—その新展開— 渡辺治雄編、羊土社1995年
劇症型A群レンサ球菌感染症—人喰いバクテリアの出現—
渡辺治雄・清水可方編、近代出版1997年
ウィルス・細菌感染newファイル—永井美之・渡辺治雄編—羊土社、1997年
食中毒必携〔編集〕2005年
食中毒検査のコツ 中山書店2008年

主な研究テーマ

- ・細菌の宿主細胞との相互作用—侵入・増殖—の分子機序の解析
- ・新興感染症—特にライム病、劇症型レンサ球菌感染症等の発症機序
- ・細菌感染症の分子疫学および迅速診断法の開発

原著論文

英文 310編
和文 70編

シンポジウムⅡ

「難治性真菌症の病態解明と制御法」

座長

吉田 稔（帝京大学溝口病院 第四内科）
川本 進（千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野）

演者

1. 「真菌 β -グルカンの自然免疫認識機構における構造特異性」
安達禎之（東京薬科大学・薬学部・医療衛生薬学科・免疫学教室）
2. 「カンジダ敗血症マウスモデルにおける炎症反応の解析」
金城雄樹（国立感染症研究所 生物活性物質部）
3. 「国内感染患者から分離された *Cryptococcus gattii* のMLSTによる遺伝子型解析」
大楠美佐子（千葉大学真菌医学研究センター 病原機能分野）
4. 「血液疾患に伴う難治性真菌感染症」
秋山 暢（帝京大学医学部 内科学講座）

共催
大日本住友製薬株式会社

II-1. 真菌 β -グルカンの自然免疫認識機構における構造特異性

安達禎之、石井雅樹、石橋健一、三浦典子、大野尚仁

東京薬科大学薬学部・免疫学

真菌感染に対して、生体は様々な免疫機構を駆使し防御する。真菌細胞壁の β -グルカン（特に(1 \rightarrow 3)- β -D-グルカン；BG）はその侵入を特異的に感知するための標的分子となりうる。一方、 β -グルカン糖鎖構造は3重ラセンや1重ラセン、分岐構造、オリゴ糖断片など様々な分子パターンがある。宿主免疫系は植物、無脊椎動物、ヒトに到るまでBG結合タンパク（BGBP）を有し、各グルカン構造の違いに適した認識受容体や結合タンパクが存在する。無脊椎動物のBGBPは生物種によって、BG認識部位が異なり、カイコは3重ラセン型が高反応性であり、カブトガニのPro-clotting enzyme活性化は1重ラセン型が高いなど、BGの高次構造依存性が異なる。ヒトのBGRPであるdectin-1は3重ラセン型高反応性で、カイコBGRPよりも長い糖鎖構造を必要とする。これらの様々なBGRPの結合特異性解析により精度の高い真菌症診断などへの応用も期待される。本発表では、BG結合特異性とBGRP構造に関する最近の知見について示す。

II-2. カンジダ敗血症マウスモデルにおける炎症反応の解析

金城雄樹¹⁾、樽本憲人¹⁾、上野圭吾^{1), 3)}、大川原明子¹⁾、篠崎 稔²⁾、渋谷和俊³⁾、
宮崎義継¹⁾

1) 国立感染症研究所生物活性物質部、2) 東邦大学医療センター大森病院病理部、
3) 東邦大学医学部病院病理学講座

微生物感染に対する免疫応答において、速やかな炎症反応の誘導と同時に、過度の炎症を制御する機構も重要であり、制御機構の破綻は生体にとって危険である。消化管の常在菌であるカンジダ属は菌血症をおこし、炎症反応を惹起する原因となりうる。さらに、何らかの要因が加わることで重篤な炎症をもたらすことが想定される。今回我々は、自然免疫に関与するリンパ球のNKT細胞を活性化する糖脂質を用いて、カンジダ敗血症マウスモデルを作製し、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炎症反応の解析結果を紹介し、カンジダ感染での炎症反応の制御について考察したい。

II-3. 国内感染患者から分離された*Cryptococcus gattii*のMLSTによる遺伝子型解析

大楠美佐子¹⁾、竹川啓史²⁾、大楠清文³⁾、川本 進¹⁾

- 1) 千葉大学真菌医学研究センター・病原機能分野
- 2) 神戸市立医療センター中央市民病院・臨床検査技術部
- 3) 岐阜大学大学院医学系研究科・病原体制御学分野

C. gattii は、従来熱帯、亜熱帯地方に限局して存在するとされていたが、1997年頃から温帯地域のカナダ(バンクーバー島)で、さらにその後、米国西海岸でも強病原性の *C. gattii* が分離された。日本でも2007年に国内感染が疑われた症例が報告されており、それによると MLST による遺伝子型解析の結果は米国西海岸で分離された株と同じ VGIIa 型であった。

2009年7月に神戸在住の髄膜炎患者の髄液から *C. neoformans* (API20AUXにて同定)が分離されたが、基礎疾患のない患者であったことから精査した結果、血清型 B の *C. gattii* であった。さらに、菌株の MLST による遺伝子型は前述の症例とは異なる VGII 型であった。患者には海外渡航歴は無く、国内感染例である。したがって、日本にもいくつかの遺伝子型の *C. gattii* が存在している可能性がある。今後、特に基礎疾患のないクリプトコックス症患者から分離された菌株は、血清型の決定や MLST 解析を行うことが重要である。

Ⅱ-4. 血液疾患に伴う難治性真菌感染症

秋山 暢

帝京大学医学部 内科学講座

急性骨髄性白血病（AML）に対する臨床第3相試験、JALSG AML201試験における感染症や起因菌に関する解析を行った。敗血症では、真菌は起因菌の4.8%を占め、真菌種別には*Candida*属が最も多く、少数ながら*Trichosporon*も検出された。肺炎においては、起因菌が同定された症例の30%が真菌によるもので、*Aspergillus*属が最も多かった。1例ではあるが、播種性接合菌症があった。深在性真菌感染症は、診断が難しいばかりでなく、血液疾患の治療と同時に真菌感染症の治療を行わざるを得ず、治療に難渋する症例も多い。血液疾患に伴う難治性真菌症としては、播種性カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症、トリコスポロン症、接合菌症、フサリウム症などがあり、これらの真菌感染症に関し、自験例も交えながら診断、治療を概説する。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

一般演題

座長

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）
村山琮明（日本大学薬学部分子細胞生物学）

演者

1. 「アスペルギルス症原因菌*Aspergillus lentulus*の有性型の発見と種名の変更について」
松澤哲宏（千葉大学真菌医学研究センター 微生物資源分野）
2. 「*Malassezia globosa*の二形性特異遺伝子の探索」
張 恩実（東京医科大学 皮膚科）
3. 「*Candida*バイオフィルムにおける抗真菌薬耐性関連遺伝子の発現調節」
金子幸弘（国立感染症研究所 生物活性物質部）
4. 「日本人AIDS患者に発症したマルネツフェイ型ペニシリウム症の一例」
徳山承明（聖マリアンナ医科大学病院 神経内科）
5. 「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（白河厚生総合病院 皮膚科）

0-1. アスペルギルス症原因菌 *Aspergillus lentulus* の有性型の発見と種名の変更について

松澤哲宏¹⁾、矢口貴志¹⁾、五ノ井透¹⁾、Paride Abliz²⁾、Galba M. Campos-Takaki³⁾、堀江義一¹⁾

1) 千葉大・真菌センター

2) Xinjiang Medical University, Xinjiang, China

3) Universidade Católica Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

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、交配が成立し既知種とは異なる子のう胞子を形成した。この有性型を *N. fumisynnemata* と命名し、*A. lentulus* を *A. fumisynnematus* のシノニムとして報告する。

0-2. *Malassezia globosa* の二形性特異遺伝子の探索

張 恩実^{1), 2)}、杉田 隆²⁾、西川朱實³⁾、田嶋磨美¹⁾、坪井良治¹⁾

1) 東京医大・皮膚科、2) 明治薬大・微生物、3) 同・免疫生物

【はじめに】皮膚常在真菌 *Malassezia globosa* は、癬風患者皮膚の主要構成菌種である。その存在形態は、皮疹部では菌糸形であるが無疹部では酵母形である。このことから二形性変換は癬風の病態に関与している可能性が考えられる。本研究では、菌糸特異遺伝子の検出を試みた。【材料および方法】癬風患者由来 *M. globosa* 株を用いて、菌糸誘導条件を至適化した。本条件下で誘導した菌糸形および酵母形細胞から調製された RNA について、DNA マイクロビーズを用いた網羅的遺伝子発現解析法である Megasort® により解析した。【結果および考察】324,000 のビーズから菌糸特異的と考えられる31の遺伝子を見出した。*Candida albicans* に存在する cAMP および MAPK 経路に類似した経路が見出された。またチアミン生合成経路や各種トランスポーターの遺伝子の発現が認められるなど、*M. globosa* に特異的な存在も示唆された。

O-3. *Candida*バイオフィームにおける抗真菌薬耐性関連遺伝子の発現調節

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

【目的】抗真菌薬耐性機序を明らかにする目的で、*Candida*バイオフィームの遺伝子の発現調節を検討した。【方法】*C. albicans* SC5314株を用いて、シリコンディスク上にバイオフィームを形成させ、ミカファンギン（MCFG）またはポリコナゾール（VRCZ）で、それぞれ4時間または24時間治療後、RT-PCR法で、キチン合成酵素遺伝子*CHS1*、2、3、8、同分解酵素遺伝子*CHT1*、2、3、4、およびストレス応答関連遺伝子*HSP90*、*UTR2*、*CRZ1*、*CRZ2*の発現を測定した。【成績】MCFG、VRCZ投与下では、全ての*CHS*遺伝子の発現が上昇、*CHT2*、*CHT3*が低下し、*UTR2*および*CRZ2*が上昇していた。他の遺伝子は有意な変化を認めなかった。【結論】*C. albicans*のバイオフィームでは、抗真菌薬投与下でキチンを増加させる方向に遺伝子発現を調整していることが明らかとなった。

O-4. 日本人AIDS患者に発症したマルネツフェイ型ペニシリウム症の一例

徳山承明¹⁾、眞木二葉¹⁾、竹村 弘²⁾、高木妙子³⁾、田辺公一⁴⁾、大野秀明⁴⁾、宮崎義継⁴⁾、亀井克彦⁵⁾、長谷川泰弘¹⁾

- 1) 聖マリアンナ医科大学病院神経内科、2) 同感染制御部、3) 同臨床検査部、
- 4) 国立感染症研究所 生物活性物質部、
- 5) 千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野

症例は55歳男性、日本人、同性愛者。アジア、東南アジアを中心とした頻繁な海外渡航歴があった。平成22年5月中旬より数か月にわたる間歇的な発熱を認め、近医にて成人still病を疑われ長期間のステロイド治療を受けていた。8月15日より意識障害を認めたため当院へ搬送、来院時診断は細菌性髄膜炎であった。入院後の検査でHIV抗体陽性で後天的免疫不全症候群と診断、咽頭培養より*Penicillium marneffeii*が分離された。初期症状は咽頭痛のみであり、ITCZ 200 mg/日による加療で軽快を認めた。経過中に再度発熱を認め、血液培養でも*P. marneffeii*が分離され再燃が疑われたため、L-AMB 275 mg/日により治療、その後VRCZ 400 mg/日内服に移行した。本症例ではITCZによる肝機能障害が出現したことから、マルネツフェイ型ペニシリウム症の再発後の治療にL-AMB、VRCZを選択し、退院時まで緩解維持が可能であった。

0-5. 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¹⁾、望月 隆²⁾

- 1) 白河厚生総合病院 皮膚科、
- 2) 金沢医科大学 環境皮膚科学教室

6歳、女兒。初診時、頭頂部にびらんと脱毛が見られた。前医でステロイド外用薬と抗生剤が処方されていた。毛幹の KOH 直接鏡検で真菌を確認できなかったが、毛幹の真菌培養で白色綿毛状のコロニーが出現し、テープ同定法と PCR-RFLP 法で原因真菌は *T. rubrum* と判明した。皮膚生検で毛包周囲の真皮膿瘍内に真菌の胞子が確認され、本例を *T. rubrum* によるケルスス禿瘡と診断した。イトラコナゾール 50 mg/day 内服 4 ヶ月で改善した。

シンポジウムⅢ

「新興・再興真菌症の現状と対策」

座長

比留間政太郎（順天堂大学練馬病院 皮膚・アレルギー科）
大野秀明（国立感染症研究所 生物活性物質部）

演者

1. 「国立感染症研究所における地域流行型真菌症への対応と現状」
田辺公一（国立感染症研究所 生物活性物質部）
2. 「接合菌症について」
渡辺 哲（千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部）
3. 「播種性トリコスポロン症の臨床疫学」
高倉俊二（京都大学医学研究科臨床病態検査学）
4. 「人獣共通真菌症の最近の話題について」
加納 暉（日本大学 生物資源科学部）
5. 「*Trichophyton tonsurans* 感染症 柔道界以外での動向」
望月 隆（金沢医科大学 皮膚科学）

共催
株式会社 ポーラファルマ

Ⅲ-1. 国立感染症研究所における地域流行型真菌症への対応と現状

田辺公一¹⁾、大野秀明¹⁾、金子幸弘¹⁾、梅山 隆¹⁾、山越 智¹⁾、杉田 隆²⁾、畠山修司³⁾、亀井克彦⁴⁾、宮崎義継¹⁾

- 1) 国立感染症研究所 生物活性物質部
- 2) 明治薬科大学
- 3) 東京大学医学部附属病院感染症内科
- 4) 千葉大学真菌医学研究センター

日本人の海外渡航者の増加に伴い、国内で報告の少なかった真菌感染症も増加傾向にある。とくにコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症は近年増加傾向が著しい真菌症であり、日本人での集団発生も散見される。このいわゆる輸入真菌症に対する対策も今後早急に行わなければならない課題の一つであると考え。我々は外部機関からの依頼に応じてヒストプラズマ症等の診断を行っており、現在までの成績を交えながら紹介したい。

一方、カナダ・バンクーバー島でアウトブレイクを起こした高病原性 *Cryptococcus gattii* も輸入真菌症と考えられており、日本国内での生息はまだ証明されていない。しかし、このカナダの株と同じ遺伝子型 (VGIIa) をもつ株が、当地への渡航歴のない患者から分離されたことは記憶に新しい。これを受けて我々は感染経路の解明を試みると同時に、日本分離株の病原性やわが国でのクリプトコックス属臨床分離株の疫学的な調査を行っている。本シンポジウムでは現在までの我々の検討の成績も紹介しながら、今後の地域流行性真菌症に対する対策について考えてみたい。

Ⅲ-2. 接合菌症について

渡辺 哲、亀井 克彦

千葉大学真菌医学研究センター、同医学部附属病院感染症管理治療部

接合菌症は免疫不全患者、とくに糖尿病、血液悪性疾患、臓器移植患者などにおいて極めて重要な深在性真菌症である。近年の報告では欧米においてその頻度が増加しつつあるとされており、本症の認識の重要性がますます高まっている。一方でわが国における本症の疫学上の解明はほとんどなされていない。理由として接合菌類の培養・同定が困難であること、本症についての認識が必ずしも一般医療者に浸透していないこと、また有効な治療薬があまりにも少なく、また本症の進行が極めて急速かつ重篤であり、正確な菌の同定のための努力を行う意義が低いと認識されていることなどが考えられる。このことは海外においても同じ状況である。

本症は散発的に発症することが多いが、近年病院感染の原因真菌としても注目されている。本講演では接合菌症について、疫学、臨床医学的な特徴に加え、病院感染管理としての側面について文献を交えながら紹介してみたい。

Ⅲ-3. 播種性トリコスポロン症の臨床疫学

高倉俊二

京都大学医学研究科臨床病態検査学

播種性トリコスポロン症は臨床の場においてカンジダ症、アスペルギルス症と比較して意識にあがることの少ない稀な真菌感染症であるが、発症例の予後は極めて不良である。頻度の低さから、起因菌 *Trichosporon asahii* の自然界における生態や発症危険因子、発症例の予後因子、最適な抗真菌薬治療についての情報は極めて乏しいものであった。このような感染症においては、まず、発症確定例の収集によって臨床的な情報探索の端緒とすべきであろうと考え、深在性トリコスポロン研究会（代表世話人：大分大学時松一成先生）を発足させ検討を始めた。現在までにいくつかの興味深い知見を得ることができている。本シンポジウムでは既報の内容と研究会の成果を紹介し、未だ不明な点の大いに残るこの真菌のエコロジーと、コンプロマイズド宿主に対する真菌感染への治療戦略の方向性について考察したい。

Ⅲ-4. 人獣共通真菌症の最近の話題について

加納 暉

日本大学生物資源科学部獣医臨床病理学研究室

主な人獣共通真菌症として、まず皮膚糸状菌症が挙げられ、海外ではこれにクリプトコックス症、スポロトリクス症、ヒストプラズマ症、ブラストミセス症、コクシジオイデス症が加わる。第54回日本医真菌学会総会では、上記のうち国内で認められるものについて紹介したので、今回は獣医領域で問題になりつつあるマラセチア症について海外の報告および我々の調査結果について紹介する。

小動物の皮膚表面には人と異なり、*Malassezia pachydermatis*が常在している。1990年代に、ペットの犬から飼い主の看護師の手を介して、本菌が高栄養輸液に混入して、新生児の敗血症が多数報告された。海外では現在でも新生児、高齢者、免疫不全患者で度々報告され、人獣共通真菌症として疫学調査されている。本菌は、遺伝子型と犬のアトピー性皮膚炎との関係が認められ、またアゾール耐性と考えられる株も犬から分離されているため注意が必要と思われる。

Ⅲ-5. *Trichophyton tonsurans*感染症 柔道界以外での動向

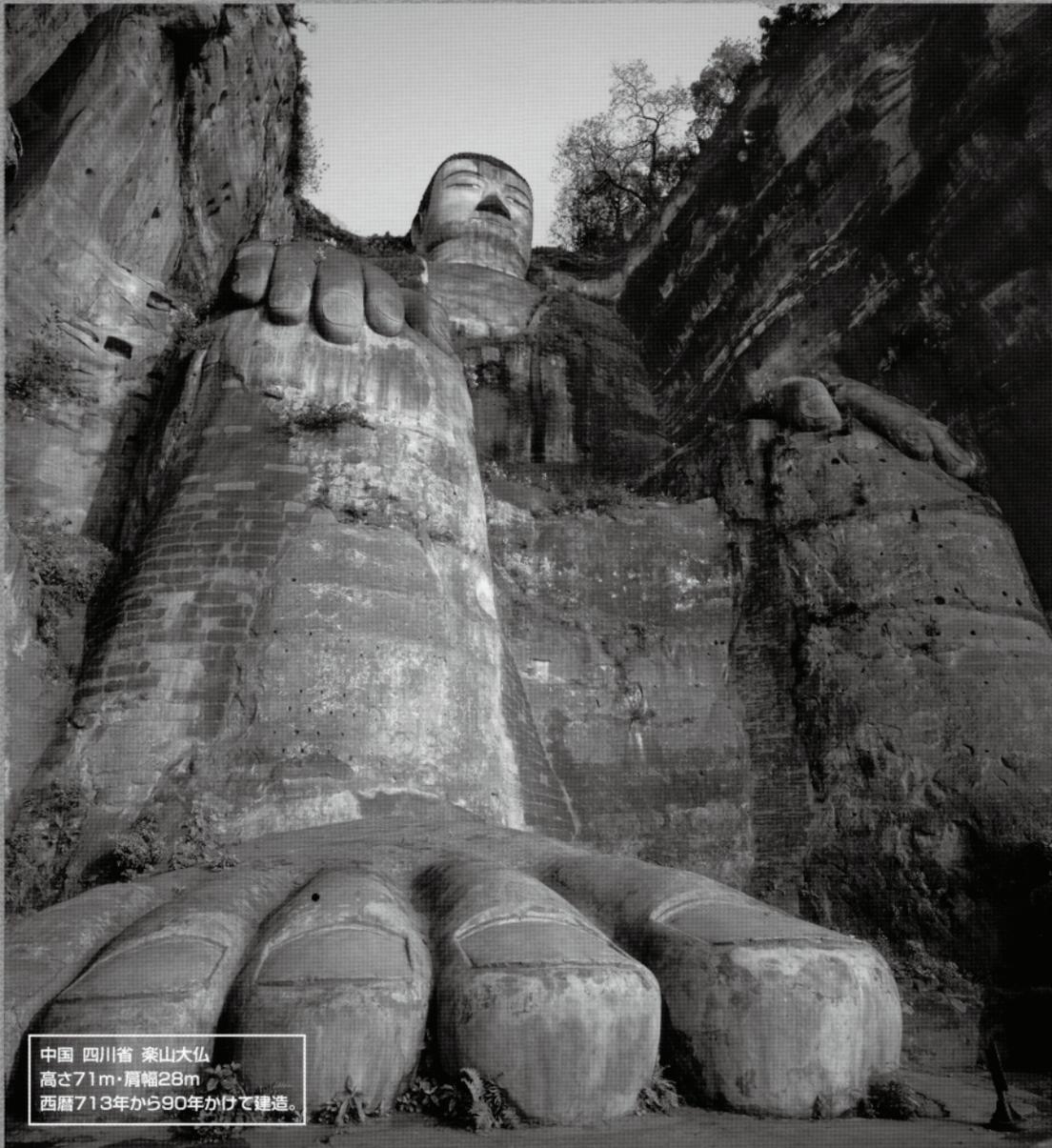
望月 隆

金沢医科大学皮膚科学

*Trichophyton tonsurans*感染症の柔道界、レスリング界での集団発生が明らかになって10年が経過した。この間柔道界では啓発活動が進み、今やパニックになることはなく対策も徐々に進められている。一方、この啓発活動や情報網から外れた領域での発生は散発的に続き、モニタリングも行われていない現状がある。中にはタムシの生徒はいるが*T. tonsurans*感染症は見ない、という認識の指導者もあり、競技人口の少ない格闘技集団では集団発生より散発例として認知されると予想される。一方では家庭生活や親密な友人関係のほか、学校の行事を契機に*T. tonsurans*感染が生じた例が報告され、社会への拡散が懸念される。このためレスリング界、相撲界でのモニタリングの方法を提示するとともに社会への啓発が不可欠で、さらに皮膚科医もこの疾患への理解を今一度整理する必要がある。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.



中国 四川省 楽山大仏
高さ71m・肩幅28m
西暦713年から90年かけて建造。

経口抗真菌剤

処方せん医薬品*

イトリゾール®

カプセル50 一般名:イトラコナゾール

Ittrizole® Cap. 50

薬価基準収載

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

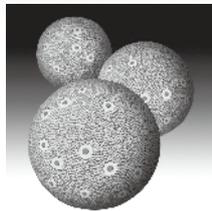
製造販売元(資料請求先)

ヤンセン ファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

URL:<http://www.janssen.co.jp>

2009年9月



ポリエチレンマクロライド系抗真菌性抗生物質製剤
毒薬・処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

薬価基準収載

アムビゾーム®

点滴静注用50mg

注射用アムホテリシンBリポソーム製剤（略号:L-AMB） *AmBisome*®

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

☎0120-034-389

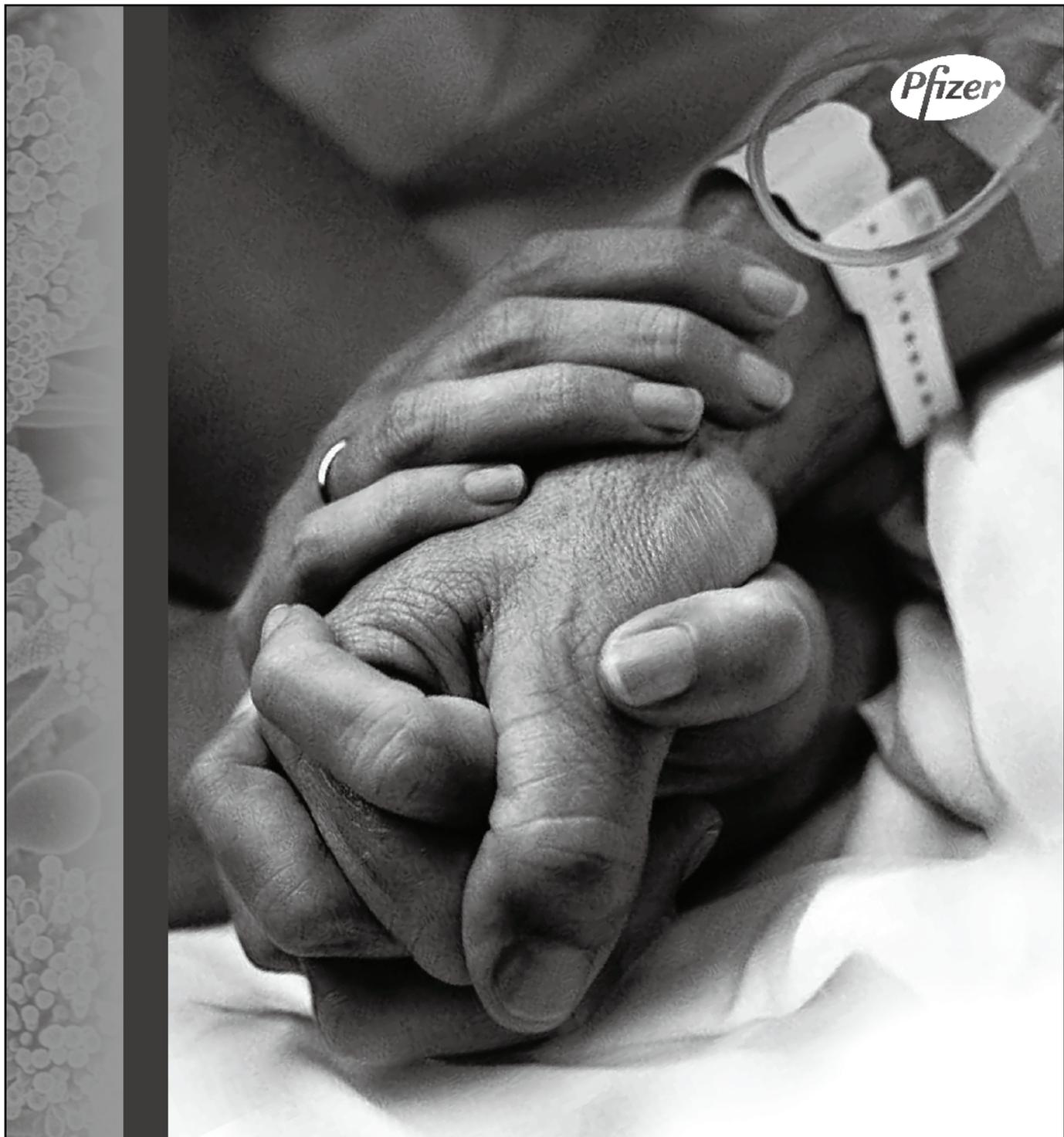
受付時間/月～金 9:00～18:30(祝・祭日を除く)

【医療情報サイト】 <http://ds-pharma.jp/>

提携



GILEAD



深在性真菌症治療剤

劇薬、処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

ブイフェンド®

**VFEND® 錠50mg・200mg
200mg 静注用**

（ポリコナゾール製剤）

薬価基準収載

●効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意につきましては添付文書をご参照ください。

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

資料請求先：製品情報センター

2011年1月作成