一般社団法人日本医真菌学会

希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン

【ドラフト版】

●希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン作成委員会

■委員長

澁谷　和俊（東邦大学）

■副委員長

掛屋　　弘（大阪公立大学）

■委員

阿部　雅広（国立感染症研究所）
荒岡　秀樹（虎の門病院）
泉川　公一（長崎大学）
冲中　敬二（国立がん研究センター東病院）
亀井　克彦（石巻赤十字病院）
神田　善伸（自治医科大学）
木村　俊一（自治医科大学）
木村　雅友（橋本市民病院）
定本　聡太（東邦大学医療センター大森病院）
柴多　　渉（大阪公立大学）
髙園　貴弘（長崎大学）
田代　将人（長崎大学）
照屋　勝治（国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター）
時松　一成（昭和大学）
戸所　大輔（群馬大学）
槇村　浩一（帝京大学）
三村　健介（群馬大学）
宮崎　泰可（長崎大学）
宮﨑　義継（国立感染症研究所）
望月　清文（岐阜大学）
望月　　隆（金沢医科大学）
渡辺　　哲（千葉大学真菌医学研究センター）

（五十音順）

「希少深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」
全文版

目　　次

総論 病理 1 …… **1**

総論 病理 2 ……**24**

***Candida auris* 感染症**……**73**

ムーコル症の診断……**97**

ムーコル症の治療…… **125**

ヒストプラスマ症…… **136**

コクシジオイデス症…… **173**

パラコクシジオイデス症…… **190**

希少真菌による眼病変・診断～治療…… **199**

タラロミセス症（ペニシリウム症） …… **217**

トリコスポロン症…… **255**

フサリウム症…… **305**

スケドスポリウム症…… **337**

皮膚スケドスポリウム症…… **355**

ブラストミセス症…… **376**

侵襲性マラセチア症…… **396**

Clinical Question 1

ムーコル症において、適切な治療期間は？ …… **413**

Clinical Question 2

ムーコル症において、アムホテリシン B 製剤と他の抗真菌薬との併用療法は推奨されるか？…… **424**

Clinical Question 3

侵襲性・播種型フサリウム症の初期治療において、単剤と併用治療の
いずれが推奨されるか？…… **434**

Clinical Question 4

トリコスポロン属血流感染症の治療において、アゾール系とポリエン系の
どちらが推奨されるか？…… **450**

Clinical Question 5

スケドスポリウム症の治療において、ボリコナゾールは第一選択として
推奨されるか？…… **479**

Clinical Question 6

糸状菌による内因性眼内炎の治療においてボリコナゾール全身投与のみの
治療は推奨されるか…… **490**

総論　病理 1

Executive summary

- 地域流行型真菌症の診断に病理組織学的検査が有用な場合が多い。
- 地域流行型真菌症は高病原性のものが多く，強く疑われる場合は検体採取後迅速なホルマリン固定が推奨される。
- 地域流行型真菌症の病理組織学的検査には積極的にグロコット染色，periodic acid-Schiff （PAS）染色などの特殊染色を併用する。
- 真菌の存在が明確なホルマリン固定パラフィン包埋組織(FFPE)を材料とした遺伝子同定が診断に有用な場合がある。

Literature review

はじめに

真菌症の中には，海外の特定の地域のみで流行し，これまで本邦ではほとんど見かけないものがいくつかあった。しかし，近年のグローバリゼーションによりヒトの移動が活発になるに伴い，それらの真菌症に感染した外国人が日本に入国する，あるいは外国で感染した日本人が日本に帰国するなどして，従来風土病とされてきたような真菌症の症例が国内でも確認されるようになった。これが地域流行型真菌症と呼ばれている。そういった例は 1990 年代頃までは少数散見される程度であったが，今日まで漸増傾向にあると報告されている（http://www.pf.chiba-u.ac.jp/clinical/mycosis.html）。

それでもまだ地域流行型真菌症自体は本邦では稀であり，一部の施設を除き日常診療では遭遇機会は少ない。そのため，日常診療でたとえ地域流行型真菌症の患者と遭遇しても鑑別疾患には挙がり難く，診断および治療介入の遅れにつながる恐れがある。また地域流行型真菌症の多くはバイオセーフティーレベル 3（BSL３）であり，健常人に対し

ても感染力を有することから，通常の真菌同定の手法である培養は検査室での感染事故の恐れがあり，一般的な医療施設では実施が難しい[1)]。そのため，地域流行型真菌症の診断においては，血清検査とならんで病理組織学的検査が特に重要となる。本項では地域流行型真菌症の中でも本邦で比較的遭遇頻度の高い代表的な真菌症の病理像および病理診断に関して記載する。なお各真菌症に関する詳細は、本ガイドラインの各項目も合わせて参考にしていただきたい。

地域流行型真菌症の病理診断

本邦で病理診断のために提出される地域流行型真菌症の検体は，肺病変の生検や部分切除検体，あるいは全身播種性感染に伴って生じた皮疹の皮膚生検が多いと推測される。検体が提出される時点で地域流行型真菌症が強く疑われる場合は検体処理過程での感染の危険性も高いことから，検体採取後は迅速なホルマリン固定が推奨される[2)3)]。

一方，検体提出時に地域流行型真菌症が念頭になかった場合も，地域流行型真菌症の多くは生体内で肉芽腫性病変を形成するため，病理診断で鑑別疾患に挙げることは可能である。肉芽腫をきたす疾患の鑑別は地域流行型真菌症以外にも多岐にわたるが，サルコイドーシスなどの肉芽腫を形成する非感染性疾患が否定的な場合は，結核を含む抗酸菌症とならんで地域流行型真菌症を考慮すべきである[4)5)]。

生検検体や採取された検体内に肉芽腫が確認されても含まれる菌量が少ない場合は，真菌の特徴的な形態像が確認できないことが多く，特定の真菌症を診断名にできず「真菌感染症」や「酵母状真菌」等の病理診断名にとどめざるを得ないこともある[6)]。いずれにしても，病理医が組織像から地域流行型真菌症を想定する場合，渡航歴を中心とした臨床情報の確認が診断精度の向上に寄与するため，積極的に臨床医と意見交換を交わす必要がある[7)]。

地域流行型真菌症は診断に難渋する症例も多いため，各分野のスペシャリストと協力しつつ，微生物学的検査・血清学的検査・病理組織学的検査などを含め総合的に診断を進めていくことが大切である。

地域流行型真菌症の病理診断で使用する染色法

真菌症の病理診断においてはヘマトキシリン・エオジン染色（HE 染色）と並んでグロコット染色，periodic acid-Schiff （PAS）染色などの特殊染色が頻用される。これらの特殊染色は多くの施設で簡便に使用できる上に，真菌の検出と菌の形状観察に極めて有用であるため，積極的に併用するべきである[8]。

PAS 染色はグロコット染色と比較して染色法が簡易なだけでなく、本邦で遭遇しうる地域流行型真菌症の多くは PAS 染色の染色性も良好であるため，グロコット染色とともに併用することが勧められる。しかしながら PAS 染色も壊死を伴う肉芽腫内の病変などでは菌体の染色性が乏しい場合があるため、両者の併用が診断精度の向上につながると考えられる[7][9]。

地域流行型真菌症の分子生物学的解析

真菌の存在は明らかであるものの，真菌形態のみでは真菌同定に難渋する場合，ホルマリン固定パラフィン包埋組織(FFPE)を用いた PCR 法と DNA シークエンス解析を組み合わせた手法が診断に有用である。顕微鏡的に真菌が証明される場合に限り，FFPE から抽出した DNA を材料に真菌特異的なプライマーを用いた PCR 法と DNA シークエンス解析を組み合わせた真菌同定の手法を原因真菌の属や種レベルの確定診断に使用できるとする方向性が最新の European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium（EORTC/MSGERC）のガイドラインでも示されている[10]が、本委員会も同意見である。実際に培養が困難な輸入真菌症で，

病理診断で使用したFFPEを材料とするPCR法とDNAシークエンス解析の組み合わせによる真菌同定が菌種の絞り込みに有用であった報告も数多くされている[11)12)]。一般的に真菌同定PCR法で頻用されるリボソームRNA遺伝子間のinternal transcribed spacer(ITS)領域をターゲットとするプライマーなどはFFPEを材料とする真菌同定にも使用可能である。また輸入真菌症の特異的なプライマーもいくつか報告されており，こうした菌種特異的なプライマーの使用も診断および原因菌種の絞り込みに有用な場合がある[13)14)15)]。最近ではこうしたFFPEの検体に対してlaser capture microdissection (LCM)の技術を併用した分子生物学的解析も試みられている。真菌量が少なく形態診断が困難な輸入真菌症の検体であっても，LCMでFFPEから真菌成分のみを切り出した上でDNA抽出を行うことで十分な真菌DNAが得られ，同定に役立てることができる[16)]。

FFPEを材料とする遺伝子検査をする際は、日常の病理診断で行われている悪性腫瘍の遺伝子検査などと同様に抽出DNAの品質の観点から10%中性緩衝ホルマリン溶液を用いた検体の固定が推奨される[17)18)]。

いずれにしても真菌の存在が組織学的に証明できない試料からの遺伝子増幅は，結果の解釈が難しく，診療方針の決定に混乱を招く場合が少なくないため，推奨されない[10)]。また長期保管されたFFPEを材料した検出では、検体の品質の劣化による増幅感度の低下や環境真菌が増幅される症例も多いとされ、結果の解釈には注意すべきである[19)]。

各論

Executive summary

- 地域流行型真菌症の病理診断は互いに鑑別対象になる症例が多い。
- 肉芽腫性病変の病理像が確認された場合、地域流行型真菌症も鑑別に挙げる。
- 典型的な病理像が確認できないものの、渡航歴などの臨床情報から地域流行型真菌症が強く疑われる場合、遺伝子検査の活用を含めた総合的な診断が望まれる。

以下，代表的な地域流行型真菌症に関して病理診断のポイントをまとめておく（表 1, 表 2)。

表 1　輸入真菌症の病理組織学的所見まとめ

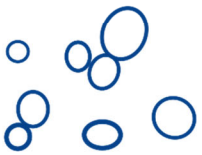
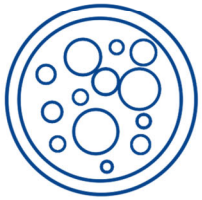
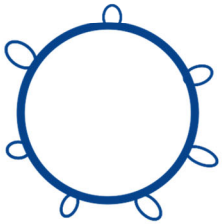
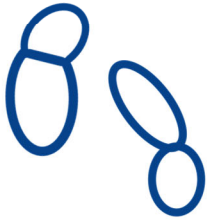
	ヒストプラズマ症	コクシジオイデス症	パラコクシジオイデス症	ブラストミセス症	マルネッフェイ型タラロミセス症	エメルゴミセス症
代表的な菌種	*Histoplasma capsulatum*, *Histoplasma duboisii*	*Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*	*Paracoccidioides brasiliensis*	*Blastomyces dermatitidis*	*Talaromyces marneffei*	*Emergomyces canadensis*
病理組織学的に鑑別が必要になる真菌	*Candidda* spp., *Cryptococcus* spp., *Prototheca* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Pneumocystis jirovecii*	内生胞子は*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces*, *Candidda* spp, *Cryptococcus* spp, 大型の球状体は *Prototheca* spp., *Rhinosporidium seeberi*(寄生虫)	*Cryptococcus* spp., *Histoplasma capsulatum*（特徴的な像が確認できない場合）	*Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*	*Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*（寄生虫）	*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*
特徴的な病理所見	2-4μmの小型球形の酵母状真菌。小さい酵母であることが特徴。莢膜の有無がクリプトコックス症との鑑別には有用である。	多数の小型の内生胞子（2-4μm）を容れる大型の球状体（10-100μm）を認める。	酵母形の親細胞(5-60μm)の周りにいくつもの小型の芽細胞が並ぶ"船の操舵輪"が特徴的である。	厚い壁を有し、二重輪郭を呈する8-15μmの球形の酵母を認め、だるま型の単出芽性の分裂をきたす。時にもう少し小さい(2-4μm程度)形状もあり。	2-6μm大の特徴的な湾曲したソーセージ状の分裂酵母の像が確認できれば診断に有用。	2-5μmの小型球形の酵母状真菌。菌の形態および菌に対する宿主の肉芽腫性反応も*Histoplasma capsulatum*と類似しており、病理組織上での鑑別は難しく、切片を使用した分子生物学的な検索の併用がのぞましい。
病理診断の鑑別に参考になる情報	小さい酵母状真菌なら鑑別上位。南北アメリカ、東南アジア、アフリカなど流行地への渡航歴、本邦土着の可能性も完全には否定できない。	北米（特にアリゾナ州、カリフォルニア州）、中南米への渡航歴。不顕性感染多く、慢性の肺病変も多い。	中南米への滞在歴、男性、慢性の経過、肺線維症の合併が関連性あり。	北米、インド、アフリカへの渡航歴、皮膚病変が多い。	東南アジアへの渡航歴、HIV感染者、タケネズミとの接触などが関連性あり。	まだ不明な点が多いが、皮膚病変が生じやすく、流行地では皮膚生検からの診断も多いよう。
特徴的な菌のイラスト						*Histoplasma capsulatum*と見分けがつかないと言われている

表 2　小型の酵母状真菌の鑑別

	ヒストプラズマ症	コクシジオイデス症（内生胞子が小型）	マルネッフェイ型タラロミセス症	ブラストミセス症	ニューモシスチス症	クリプトコックス症
菌の大きさ	2-4μm	小型の内生胞子（2-4μm）を容れる大型の球状体（10-100μm）	2-6μm、分裂酵母	8-15μm*(時により小型のものもあり)	2-10μm	2-20μm
出芽	あり、単出芽（狭いベース）	なし	なし	あり、だるま型の出芽（広いベース）	なし	あり、基本的に単出芽（狭いベース）
鑑別に有用な特殊染色	グロコット染色、PAS染色	グロコット染色、PAS染色	グロコット染色、PAS染色	グロコット染色、PAS染色、アルシアンブルー染色で弱陽性（⇔コクシジオイデスは陰性）	グロコット染色、PAS染色	グロコット染色、PAS染色、ムチカルミン染色、フォンタナ・マッソン染色で陽性（⇔ブラストミセスは陰性）
宿主の免疫状態	細胞性免疫低下、肺疾患、健常者感染もあり	細胞性免疫低下、糖尿病、健常者感染もあり	細胞性免疫低下、健常者感染は比較的まれ	細胞性免疫低下、健常者感染もあり	HIV患者、臓器移植患者を含む免疫抑制者中心	健常者から免疫抑制者まで様々
流行地域	北米、中南米、アフリカ、東南アジア、中国、オーストラリアなど世界各国から報告	北米、中南米	東南アジア、東アジア、インド北東部	北米、アフリカ、中南米	世界の広い範囲に分布	*C. neoformans*と*C. gattii*では流行地域が異なるが、いずれも世界の広い範囲に分布

Literature review

ヒストプラズマ症

組織学的所見および鑑別診断

Histoplasma capsulatum および *Histoplasma duboisii* による感染症であり，本邦で確認されるヒストプラズマ症のほとんどは *Histoplasma capsulatum* によるものである。*H. capsulatum* の流行地域は米国，中南米，アフリカ，東南アジア，中国，オーストラリアなど広範囲である。真菌症の病理診断に関してまとめた総説 [8]によると，経験のある病理医であればヒストプラズマ症の診断は大きな問題にならないと記載されているが，普段見慣れていない我が国の病理医にとってはクリプトコックス症との鑑別が問題になると考えられる。組織学的にはいずれも肉芽腫性病変を形成するが，鑑別点としてヒストプラズマの酵母形はクリプトコックスのような莢膜を有さず，均一で小さめ（およそ 2-4μm）である。出芽する場合も狭いベースの単出芽を生じる（図 1 参照）。通常の HE 染色のみでは酵母の形態を確認することは困難であるため，PAS 染色やグロコット染色の併用が望ましい。莢膜の有無を確認するためにはムチカルミン染色やアルシアンブルー染色等の特殊染色を併用した観察も有用である。莢膜が乏しいクリプトコックスとの鑑別にはフォンタナ・マッソン染色の併用も考慮される [6][8]。ニューモシスチスは嚢子が三日月状である点が異なるが，肉芽腫内に嚢子が少数しか存在しない場合はヒストプラズマとの鑑別が困難である場合がある。他に鑑別が必要になる真菌として，コクシジオイデスの内生胞子，ブラストミセス，タラロミセスなどの地域流行型真菌症も鑑別に挙がる。いずれも，それぞれに特徴的な菌の形態が確認できない場合は鑑別が難しい。カンジダのなかでも菌糸性発育をせず小型な酵母状真菌である *Candida glabrata* は病理組織学的には鑑別は困難であるが，一般的にヒストプラズマ症は経気道感染なのに対し，カンジダ症は血流感染が多いため，臨床像の理解が診断につながる可能性がある。寄生虫

であるリーシュマニアも類似の組織像を形成することがあるため注意が必要である[8]。

近年認識されるようになった *Emergomyces canadensis* による感染症であるエメルゴミセス症はアフリカ，カナダ，中国等で発症の報告がある地域流行型真菌症である。詳細はまだ不明な点も多い感染症であるが，HIV 感染者などの易感染宿主での報告が多く，丘疹などの皮膚病変を生じるのが特徴である。病理組織学的な診断も有用であるとされているが，菌体が 2-5μm の小型球形の酵母形を呈する点や肉芽腫性応答がある点がヒストプラズマと酷似しており，病理像のみでは両者の鑑別はほぼ不可能とされる[20]。ヒストプラズマ症との鑑別には抗ヒストプラズマ抗体陰性を確認するための血清検査や，菌の存在する FFPE を材料とする遺伝子同定の手法が必要となる[21][22]。

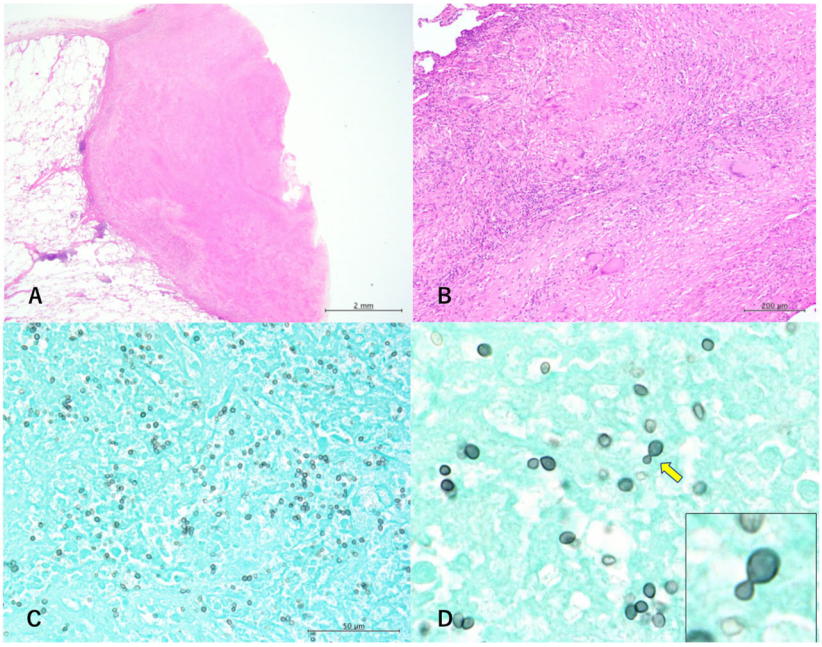


図 1　ヒストプラズマ症の組織所見（東京女子医科大学病院　病理診断科　長嶋洋治先生ご提供の標本から撮影）
A　HE 染色。中心壊死を伴う境界明瞭な肺病変。
B　HE 染色。病変辺縁部には多核巨細胞を含む肉芽腫性炎症を認める。
C　グロコット染色。壊死内には円形～楕円形の小型の菌が多数みられる。
D　グロコット染色。単出芽性の分裂が確認できる（矢印、右下拡大図）。

宿主免疫応答と病変形成の関係

北米ではヒストプラズマ症は健常者に感染することが多い傾向にあるとされているが，米国のヒストプラズマ症流行地では，悪性腫瘍疑いとして切除された肺病変が実はこうした陳旧性肉芽腫性病変であったり，悪性腫瘍とともに切除された肺の検体内に偶発的にヒストプラズマ肉芽腫が発見されたりすることも珍しくない。Demkowic らは，ヒストプラズマ症の肉芽腫性病変に関して，活動性の肉芽腫性炎症の有無，線維性の縁取りの形成や周囲のリンパ球浸潤の有無，中心壊死や石灰化病変の有無などを基準として経時的な肉芽腫の変化を捉え，病理組織学的に Grade1-3 の３段階に分類している（表 3）。[23]Grade2 と Grade3 に該当する陳旧性の肉芽腫性病変となっているヒストプラズマ症の予後は良好である。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
ヒストプラズマを支持する酵母の存在	あり	あり	あり
活動性の肉芽腫性炎症	あり	みられるが、Grade 1と比較すると弱い	なし
線維性周堤	ないもしくはほとんどない	みられるが残存する肉芽腫性炎症の程度による	あり
リンパ球浸潤を伴う線維性周堤	なし	ないもしくはほとんどない	あり、目立つ
乾酪性壊死	しばしばみられる	あり	あり
石灰化沈着	なし	しばしばみられる	多くにみられる
病巣内の酵母の量	症例により多岐にわたる		

表 3　ヒストプラズマ症による肉芽腫のグレード分類（文献 5 より引用改変）

しかし，地域によっては免疫抑制状態の患者での発症が多いところもある。HIV 陽性者を中心とするヒストプラズマ症の後方視的検討をした南米フランス領ギアナからの報告[24]では，病理診断に使用した検体の多くが消化管由来の検体（202 例中 78 例（38.5%））で，その多くが結腸と小腸であった。ギアナでは HIV 陽性者の下痢症状の際はヒストプラズマ症を念頭に消化管内視鏡が積極的に施行されていたことが診断につながっているようである。また同報告では HIV 陽性患者を中心に気管支肺胞洗浄液の細胞診でもヒストプラズマ症の診断がなされている。結核菌やニューモシスチスとの共感染を念頭にチール・ニールゼン染色や抗ニューモシスチス抗体の免疫染色の併用も有用であると報告

している。

本邦のヒストプラズマ症は流行地域からの帰国者に発症することが多いが，患者の免疫状態も，菌の形成する病理組織像に影響を与える要因でもあるため，病理診断の際は確認すべきである。

コクシジオイデス症

組織学的所見および鑑別診断

Coccidioides immitis や *Coccidioides posadasii* による感染症であり，ヒストプラズマ症と並んで本邦での報告が多い輸入真菌症である。感染力・病原性ともに高く，本邦の感染症法においても真菌症で唯一四類感染症に指定されており，診断時には所轄の保健所に届け出が必要である。通常の培養で極めて迅速な培養が認められるため，検査従事者の二次感染のリスクの観点から一般の検査室では培養検査を行ってはならない。診断には流行地への渡航歴を含む臨床像の把握に加えて，血清検査と塗抹細胞診や病理組織検査が中心となる。

病理組織検査では HE 染色，グロコット染色，PAS 染色などが用いられるが，多数の内生胞子（2〜4 μm）を含む球状体（10〜100 μm）はコクシジオイデスに特徴的で，これを認めれば病理組織学的に診断可能であるとされる（図 2）。この特徴的な球状体は寄生虫である *Rhinosporidium seeberi* の胞子嚢に非常によく似た形態をしている。その胞子嚢はコクシジオイデスの球状体と同じか大きく（未熟胞子嚢 10〜100 μm，成熟胞子嚢 100〜300 μm），胞子嚢の内壁はムチカルミンで染色される点が鑑別点とされる。また球状体を伴わず内生胞子のみ認められた場合，ヒストプラスマ，ブラストミセス，クリプトコックス，ニューモシスチス，カンジダなどと鑑別が必要である。特に前者 3 つはコクシジオイデスと同様に壊死を伴う肉芽腫の形成がしばしばみられるので鑑別対象となることが多い。組織学的な鑑別のポイントとして，ヒストプラスマ，ブラストミセス，クリ

プトコックスの酵母では出芽が認められるのに対して，コクシジオイデスの内生胞子やニューモシスチスの嚢子は出芽しない[7]。注意すべき点としてコクシジオイデスの内生胞子が 2 つ隣接して認められた場合，一方を他方の出芽と誤解しないようにすることである。[5]コクシジオイデスは二形性真菌であるが，感染組織中で菌糸形成が観察されることはまれである。菌糸形は特徴的ではなく，そこから鑑別するのは難しいため，病理診断には上述の球状体などの検出が必要である。

最近はこれまでのコクシジオイデス症の病理診断に併用する形で DNA プローブを用いた *in situ* hybridization 法，PCR 法，最近では次世代シークエンス（NGS）法も試みられており，いずれも補助診断や種の特定において有用である[25][26][27]。

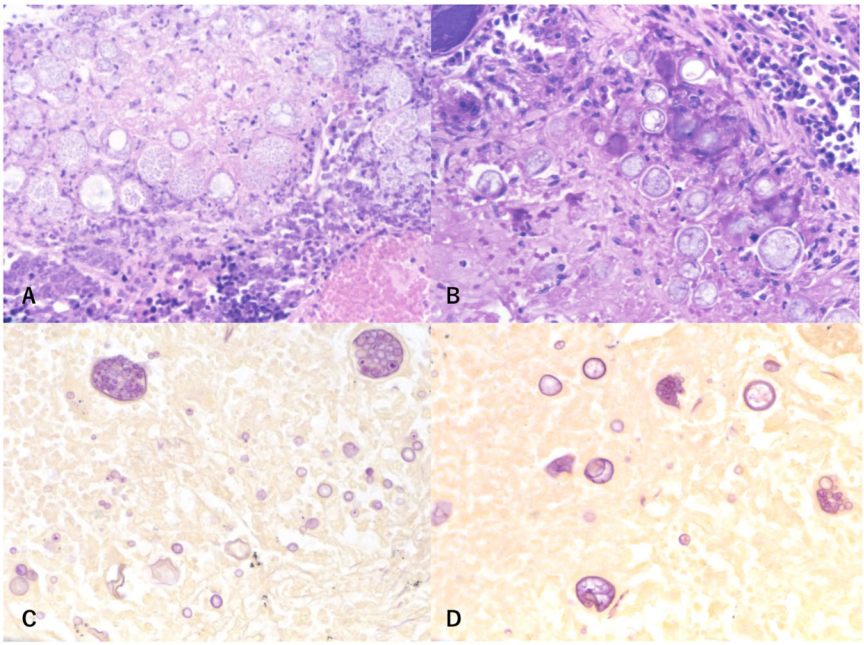


図 2　コクシジオイデス症の組織所見（ 橋本市民病院　病理診断科　木村雅友先生ご提供の写真)

A，B　HE 染色。球状体の周囲に炎症細胞浸潤がみられる。

C，D　Gridley 染色。多数の内生胞子を含む球状体が確認でき、コクシジオイデス症の診断につながる。放出された内生胞子や成熟途上の球状体は他の酵母状真菌との鑑別が必要になる。

宿主免疫応答と病変形成の関係

コクシジオイデス症は空気中に浮遊している分節型分生子を吸入することで経気道感染をきたすことが多いため肺病変が主であるが，皮膚にも病変を形成することがある。健常者の場合，無症候性感染や感冒程度の症状で自然治癒することも多い。一部の感染者では病変が陳旧性の肺病変として残存し，その後検診などで偶発的に発見されることもある。易感染宿主の場合は播種性感染をきたしうるので，皮膚，軟部組織，リンパ節，骨関節のほか中枢神経への感染も報告されている。またコクシジオイデス症の既往がある患者の一部において，新たに免疫抑制が加わった場合，急性呼吸促拍症候群を始めとする急性の肺症状や播種性感染の報告もあり，流行地への渡航歴のある患者においては期間をおいての再燃に注意が必要である[28]。

内生胞子に対する炎症反応は好中球浸潤が主体となる貪食を含む化膿性炎症であるのに対し，より大きな球状体には貪食が困難であるため，肉芽腫性炎症が主体となってくる[8]。感染初期は病変内に多数の球状体や内生胞子が密に認められ壊死性肉芽腫を示す傾向がある。こうした肉芽腫を含む病理像に関しては宿主の免疫状態により，多岐にわたる。ヒト臨床検体の肉芽腫を解析した報告や，デキサメタゾン投与による慢性感染の再燃に関して検証したマウスモデルの報告などからも肉芽種の形成・維持がコクシジオイデス症の病態と密接に関係していることがうかがえる[29][30]。

パラコクシジオイデス症

Paracoccidioides brasiliensis による感染症で，流行地はブラジルをはじめとする中南米である．潜伏期間が数ヶ月から数年と非常に長い点と男性に多い点が他の輸入真菌症と異なる。経気道感染をきたし，肺病変を形成したのち，最終的に間質性肺炎を併発することが多い。また過去の剖検例のまとめでは，播種性感染部位は肺，リンパ節，副腎、皮膚などである[31]。

パラコクシジオイデスに感染した組織では，直径 5〜30μm，場合によっては 60μm の丸みを帯びた厚壁の酵母細胞が観察される。複数の出芽が中央の母細胞を取り囲む「船の操舵輪」の形や，母細胞から２つの娘細胞が出芽した「ミッキーマウスの耳」などと表現される特徴的な形（図 3）を確認することが病理組織診断につながる。こうした特徴的な像が確認できない場合や，菌の数が少ない場合には，コクシジオイデスやブラストミセスを始めとする比較的大型の酵母との形態学的な鑑別が難しい。[8)]

感染組織では巨細胞が混在する肉芽腫の形成がみられ，マクロファージ，リンパ球，形質細胞などの炎症細胞浸潤が散在する。肉芽腫性炎症は宿主の免疫状態により変化がみられ，免疫不全者では好中球主体の肺炎像をとることがある[31)]。

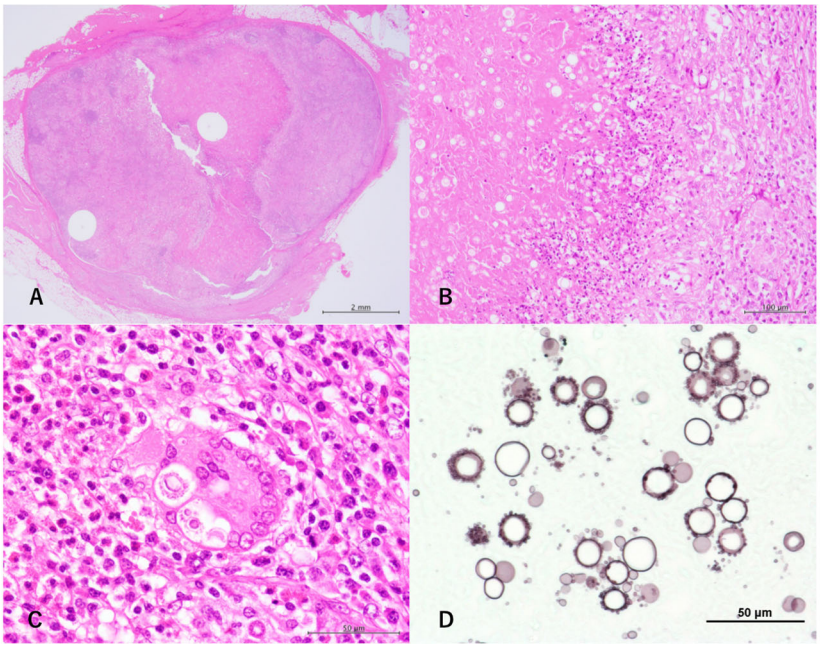


図 3　パラコクシジオイデス症の組織所見（橋本市民病院　病理診断科　木村雅友先生ご提供の標本から撮影）

A　HE 染色。中心壊死がみられるリンパ節病変。

B　HE 染色。壊死内部には多数の菌が散見され，壊死を取り囲むようにリンパ球，マクロファージ等の炎症細胞浸潤を含む肉芽腫性炎症がみられる。

C　HE 染色。円形〜半孤状の菌が多核巨細胞に貪食されている。周囲には好酸球を含む炎症細胞浸潤がみられる。

D　グロコット染色。　中央の母細胞を取り囲むように小型の娘細胞が出芽し「船の操舵輪」の形とも形容される特徴的な菌の像が確認できる。

タラロミセス症（ペニシリウム症）

Talaromyces marneffei（旧名 *Penicillium marneffei* ）による感染症であり，東南アジア，東アジア、インド北東部からの報告が多い。輸入真菌症の中では比較的感染力が低く，細胞性免疫の低下した宿主に発症することが多いため，HIV 感染の有無やステロイドの使用歴など患者の基礎疾患の確認も必要である。診断に有用な血清検査法がなく，培養と並んで病理組織学的検査を含む菌体の証明が重要であるとされる[32]。

Talaromyces marneffei は直径 2～6μm の楕円形～球形の小型の酵母であり，二元分裂によって増殖する。組織内では湾曲したソーセージ状の分裂酵母が特徴的であり診断に役立つ（図 4）。ただ組織内の酵母に分裂しているものがなかった場合，同じ輸入真菌症であるヒストプラズマ症の酵母と類似しており鑑別に難渋する[33]。宿主内では中心壊死を伴う肉芽腫の形成および好中球浸潤が認められるが，宿主の免疫状態によってはこうした組織反応がないあるいは微弱な場合もある。播種性感染を示す際は全身臓器から菌が証明されるが，特に肺と肝臓で高頻度にみられる。末梢血や骨髄の塗抹標本でも菌体が証明できる場合もあり，特に AIDS 患者において有用と報告されている[34]。

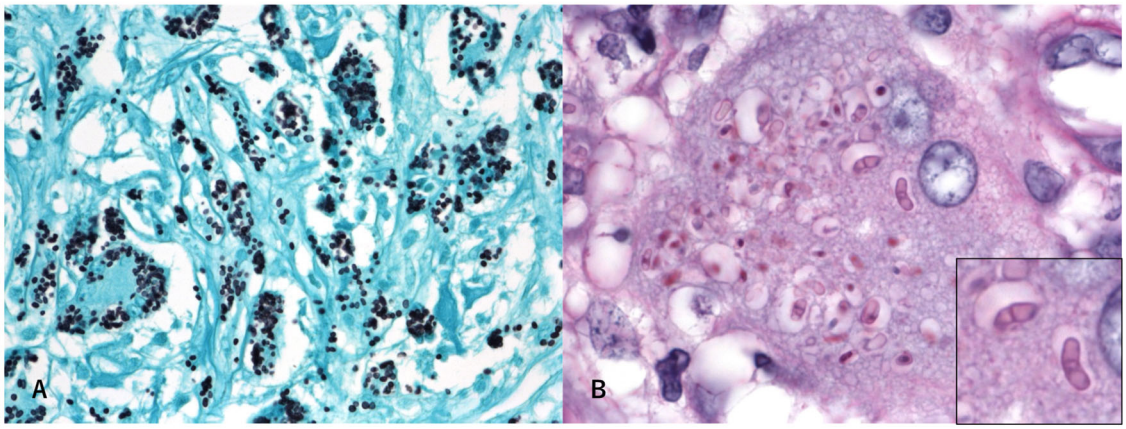


図 4　タラロミセス症の組織所見（千葉大学真菌医学研究センター真菌放線菌ギャラリーより）
A　グロコット染色。肉芽腫性炎症を背景として多数の小型円形〜楕円形の酵母が多数確認される。
B　PAS 染色。特徴的なソーセージ状の分裂が確認できる。（右下拡大図）。

ブラストミセス症

二形性真菌である *Blastomyces dermatitidis* の経気道感染によって生じることが多く，肺病変が主だが，皮膚及び皮下組織への感染も比較的多いとされる [35]。診断は培養の他，組織診や細胞診による形態診断も有用である。北米の五大湖周囲やミシシッピー川流域，アフリカ，中南米からの報告がある。ブラストミセスは直径 8〜15 μm の大型の酵母として現れ，厚い屈折性の細胞壁を有し，出芽によって分裂する。親細胞と出芽した娘細胞との接着面が広くだるま型をしている（図 5）。上記に示したブラストミセスの典型像が認められれば診断は可能とされるが，これらの形態が認められない場合，クリプトコックスやコクシジオイデスなど他の真菌との鑑別が必要になる。これらの真菌の鑑別には PAS 染色，グロコット染色だけでなく，ムチカルミン染色，フォンタナ・マッソン染

色，アルシアンブルー染色などの特殊染色を併用するほか，連続切片の作製による特徴的な菌の像の確認が推奨される[36]。また稀ではあるが，組織内でヒストプラズマと混同される直径2～4 μm の小さな酵母形や，菌糸状の形態をとる場合がある[36]。組織中では菌に対して肉芽腫性応答を示すが，急性期には好中球を始めとする炎症細胞浸潤も目立つ。FFPE を材料とする Real-time PCR 法が同定に有用であったとする報告もある[37]。

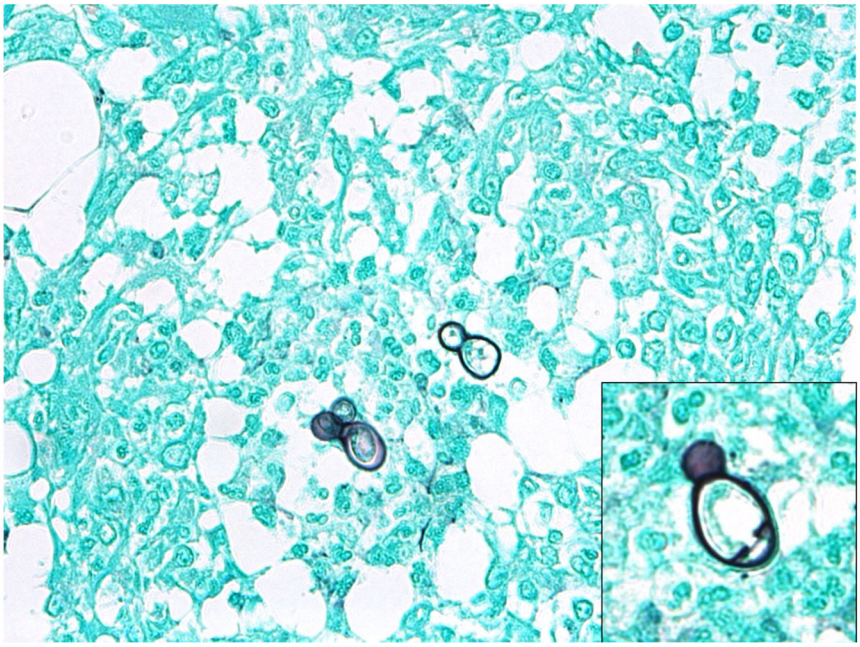


図 5　ブラストミセス症の組織所見（千葉大学真菌医学研究センター真菌放線菌ギャラリーより）
グロコット染色。厚い壁を有するやや大きめの酵母。特徴的なだるま型の広いベースの単出芽分裂が確認できる。（右下拡大図）。

文献

1. 日本医真菌学会バイオセイフティ委員会, 市川智恵, 河合康洋, 佐藤一朗, 村山 琮明（委員長）矢口貴志: 真菌のバイオセイフティレベル分類 日本医真菌学会バイオセイフティ委員会, 2022.
2. Stevens DA, Demons K V., Levine HB, Pappagianis D, Baron EJ, Hamilton JR, Deresinski SC, Johnson N: Expert opinion: What to do when there is coccidioides exposure in a laboratory. Clin Infect Dis **49**: 919–923, 2009. PMID: 19663562.
3. Singh K: Laboratory-acquired infections. Clin Infect Dis **49**: 142–147, 2009. PMID: 19480580.
4. Mukhopadhyay S, Gal AA: Granulomatous lung disease an approach to the differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med **134**: 667–690, 2010. PMID: 20441499.
5. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP: Histopathologic review of granulomatous inflammation. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis **7**: 1–12, 2017.
6. Jensen HE: Histopathology in the Diagnosis of Invasive Fungal Diseases. Curr Fungal Infect Rep **15**: 23–31, 2021.
7. Roden AC, Schuetz AN: Histopathology of fungal diseases of the lung. Semin Diagn Pathol **34**: 530–549, 2017. PMID: 28684133.
8. Guarner J, Brandt ME: Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. Clin Microbiol Rev, 2011.
9. Wang S, Lai J, Wu R, Zhang L, Huang M, Xiao Y, Zhang X, Chen J: Grocott Methenamine Silver Staining Is the Optimal Approach to Histological Diagnosis of Pulmonary Cryptococcosis. Front Microbiol **13**: 1–9, 2022.
10. Lockhart SR, Bialek R, Kibbler CC, Cuenca-Estrella M, Jensen HE, Kontoyiannis DP: Molecular Techniques for Genus and Species Determination of Fungi from Fresh and Paraffin-Embedded Formalin-Fixed Tissue in the Revised EORTC/MSGERC Definitions of Invasive

Fungal Infection. Clin Infect Dis **72**: S109–S113, 2021. PMID: 33709128.

11. 久能木真喜子, 田村厚久, 松井 弘稔, 赤川志のぶ, 中島由槻蛇澤晶: 気管支鏡検査で診断しえた肺ヒストプラズマ症（Histoplasmoma）の 1 例と 本邦報告 29 例のまとめ. 日本呼吸器学会誌 **47**: 1008–1014, 2009.
12. Frickmann H, Loderstaedt U, Racz P, Tenner-Racz K, Eggert P, Haeupler A, Bialek R, Hagen RM: Detection of tropical fungi in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: Still an indication for microscopy in times of sequence-based diagnosis? Biomed Res Int **2015**, 2015. PMID: 25961048.
13. Zeng H, Li X, Chen X, Zhang J, Sun J, Xie Z, Xi L: Identification of penicillium marneffei in paraffin-embedded tissue using nested PCR. Mycopathologia **168**: 31–35, 2009. PMID: 19308671.
14. Umeyama T, Sano A, Kamei K, Niimi M, Nishimura K, Uehara Y: Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi Coccidioides immitis and Coccidioides posadasii by PCR amplification. J Clin Microbiol **44**: 1859–1862, 2006. PMID: 16672423.
15. Bialek R, Feucht A, Aepinus C, Just-Nübling G, Robertson VJ, Knobloch J, Hohle R: Evaluation of two nested PCR assays for detection of Histoplasma capsulatum DNA in human tissue. J Clin Microbiol **40**: 1644–1647, 2002. PMID: 11980934.
16. Yang X, Song Y, Liang TY, Wang Q, Li R, Liu W: Application of laser capture microdissection and PCR sequencing in the diagnosis of Coccidioides spp. infection: A case report and literature review in China. Emerg Microbes Infect **10**: 331–341, 2021. PMID: 33576325.
17. Kanai Y, Nishihara H, Miyagi Y, Tsuruyama T, Taguchi K, Katoh H, Takeuchi T, Gotoh M, Kuramoto J, Arai E, Ojima H, Shibuya A, Yoshida T, Akahane T, Kasajima R, Morita KI, Inazawa J, Sasaki T, Fukayama M, Oda Y: The Japanese Society of Pathology Guidelines on

the handling of pathological tissue samples for genomic research: Standard operating procedures based on empirical analyses. Pathol Int **68**: 63–90, 2018. PMID: 29431262.

18. The Japanese Society of Pathology: [Guidelines on the handling of pathological tissue samples for genomic medicine] genomu shinryo-you biyouri soshikikentaitoriatukaikitei (in Japanese)., 2018. Available from: http://pathology.or.jp/genome_med/pdf/textbook.pdf.
19. Frickmann H, Loderstaedt U, Racz P, Tenner-Racz K, Eggert P, Haeupler A, Bialek R, Hagen RM: Detection of tropical fungi in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: Still an indication for microscopy in times of sequence-based diagnosis? Biomed Res Int **2015**, 2015. PMID: 25961048.
20. Schwartz IS, Kenyon C, Lehloenya R, Claasens S, Spengane Z, Prozesky H, Burton R, Parker A, Wasserman S, Meintjes G, Mendelson M, Taljaard J, Schneider JW, Beylis N, Maloba B, Govender NP, Colebunders R, Dlamini S: AIDS-Related Endemic Mycoses in Western Cape, South Africa, and Clinical Mimics: A Cross-Sectional Study of Adults with Advanced HIV and Recent-Onset, Widespread Skin Lesions. Open Forum Infect Dis **4**: 1–7, 2017.
21. Kenyon C, Bonorchis K, Corcoran C, Meintjes G, Locketz M, Lehloenya R, Vismer HF, Naicker P, Prozesky H, van Wyk M, Bamford C, du Plooy M, Imrie G, Dlamini S, Borman AM, Colebunders R, Yansouni CP, Mendelson M, Govender NP: A Dimorphic Fungus Causing Disseminated Infection in South Africa. N Engl J Med **369**: 1416–1424, 2013.
22. Mah J, Bakker A, Tseng C, Lafay-Cousin L, Kuhn S, Brundler MA, Lisboa LF: Isolated Pulmonary Emergomycosis in an Immunocompetent Patient in Alberta, Canada. Open Forum Infect Dis **9**: 1–4, 2022.
23. Demkowicz R, Procop GW: Clinical Significance and Histologic Characterization of Histoplasma Granulomas. Am J Clin Pathol **155**: 581–587, 2021. PMID: 33089308.
24. Drak Alsibai K, Couppié P, Blanchet D, Adenis A, Epelboin L, Blaizot R, Louvel D, Djossou F,

Demar M, Nacher M: Cytological and Histopathological Spectrum of Histoplasmosis: 15 Years of Experience in French Guiana. Front Cell Infect Microbiol **10**: 1–9, 2020. PMID: 33194840.

25. Montone KT, Litzky LA, Feldman MD, Peterman H, Mathis B, Baliff J, Kaiser LR, Kucharczuk J, Nachamkin I: In Situ hybridization for coccidioides immitis 5.8S Ribosomal RNA sequences in formalin-fixed, paraffin-embedded pulmonary specimens using a locked nucleic acid probe: A rapid means for identification in tissue sections. Diagnostic Mol Pathol **19**: 99–104, 2010. PMID: 20502187.
26. Binnicker MJ, Buckwalter SP, Eisberner JJ, Stewart RA, McCullough AE, Wohlfiel SL, Wengenack NL: Detection of Coccidioides species in clinical specimens by real-time PCR. J Clin Microbiol **45**: 173–178, 2007. PMID: 17108077.
27. Larkin PMK, Lawson KL, Contreras DA, Le CQ, Trejo M, Realegeno S, Hilt EE, Chandrasekaran S, Garner OB, Fishbein GA, Yang S: Amplicon-Based Next-Generation Sequencing for Detection of Fungi in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissues: Correlation with Histopathology and Clinical Applications. J Mol Diagnostics **22**: 1287–1293, 2020. PMID: 32738297.
28. Malo J, Luraschi-Monjagatta C, Wolk DM, Thompson R, Hage CA, Knox KS: Update on the diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. Ann Am Thorac Soc **11**: 243–253, 2014. PMID: 24575994.
29. Rodriguez-Ramirez HG, Soto-Dominguez A, González GM, Barboza-Quintana O, Salinas-Carmona MC, Ceceñas-Falcon LA, Montes-de-Oca-Luna R, Arce-Mendoza AY, Rosas-Taraco AG: Inflammatory and Anti-inflammatory Responses Co-exist Inside Lung Granuloma of Fatal Cases of Coccidioidomycosis: A Pilot Report. Mycopathologia **183**: 709–716, 2018. PMID: 29736739.
30. Shubitz LF, Powell DA, Dial SM, Butkiewicz CD, Trinh HT, Hsu AP, Buntzman A, Frelinger

JA, Galgiani JN: Reactivation of Coccidioidomycosis in a Mouse Model of Asymptomatic Controlled Disease. J Fungi **8**, 2022.

31. Mendes RP, Cavalcante R de S, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, Paniago AMM, Pereira AC, da Silva J de F, Fabro AT, Bosco S de MG, Bagagli E, Hahn RC, Levorato AD: Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil, 2017.
32. Thompson GR, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, Andes DR, Armstrong-James D, Ayanlowo O, Baddley JW, Barker BM, Lopes Bezerra L, Buitrago MJ, Chamani-Tabriz L, Chan JFW, Chayakulkeeree M, Cornely OA, Cunwei C, Gangneux JP, Govender NP, Hagen F, Hedayati MT, Hohl TM, Jouvion G, Kenyon C, Kibbler CC, Klimko N, Kong DCM, Krause R, Lee Lee L, Meintjes G, Miceli MH, Rath PM, Spec A, Queiroz-Telles F, Variava E, Verweij PE, Schwartz IS, Pasqualotto AC: Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. Lancet Infect Dis **21**: e364–e374, 2021. PMID: 34364529.
33. 下坂馨歩, 浅香敏之, 今村淳治, 横幕能行, 片山雅夫, 川崎朋範, 下坂寿希, 亀井克彦, 矢田啓二駒野 淳: ベトナム人 HIV 陽性者から分離された Talaromyces marneffei によるマルネッフェイ型ペニシリウム症の 1 例. 日本医真菌学会雑誌 **60**: 15–20, 2019.
34. Wong KF: Marrow penicilliosis: A readily missed diagnosis. Am J Clin Pathol **134**: 214–218, 2010. PMID: 20660323.
35. Patel AJ, Gattuso P, Reddy VB: Diagnosis of blastomycosis in surgical pathology and cytopathology: Correlation with microbiologic culture. Am J Surg Pathol **34**: 256–261, 2010. PMID: 20090507.
36. Saccente M, Woods GL: Clinical and Laboratory Update on Blastomycosis. Clin Microbiol Rev **23**: 367–381, 2010. PMID: 20375357.

37. Sidamonidze K, Peck MK, Perez M, Baumgardner D, Smith G, Chaturvedi V, Chaturvedi S: Real-time PCR assay for identification of Blastomyces dermatitidis in culture and in tissue. J Clin Microbiol **50**: 1783–1786, 2012. PMID: 22403418.

総論　病理 2

ムーコル症

１．　病態・疫学

Executive summary

- ムーコル症 mucormycosis はムーコル目に属する真菌によって引き起こされる感染症である。
- ムーコル目のなかで *Rhizopus* 属が起因菌の半数を占める。
- ムーコルは土壌を含め環境中に広く分布し、人体へは呼吸によって胞子が吸い込まれ感染が成立する。
- 鼻脳型・肺型・皮膚型・消化管型・播種型の 5 つの病型がある。
- ムーコル症では菌糸による血管侵襲により出血・梗塞が生じる

Literature review

ムーコル症 mucormycosis はムーコル目に属する真菌によって引き起こされる感染症である [1,2]。かつてはムーコル症およびエントモフトラ症を合わせて接合菌症 zygomycosis と呼ばれていたが、今日ではこの呼び方は用いない。ムーコル症では菌糸による血管侵襲が頻繁に認められ、その結果生じた出血・梗塞などを伴って急速に病態が悪化するため死亡率が高い [1-3]。起因菌としては表１のように多種類の属を含むが、*Rhizopus* 属が半数を占め、そのなかでも *Rhizopus oryzae* が最も多く分離されている [4]。ムーコル目真菌は土壌を含め環境中に広く分布しており、人体へは多くの場合呼吸によって胞子が吸い込まれ、鼻・副鼻腔・気管支・肺などに定着することから感染が始まる [1-3]。

表1　ヒトに真菌症を生じる主なムーコル目菌とその分離比率

目	科	属	割合(%)
Mucorales	Mucoraceae	Rhizopus	47
		Mucor	18
		Lichtheimia	5
		Rhizomucor	4
		Apophysomyces	6
	Cunninghamellaceae	Cunninghamella	7
	Saksenaeaceae	Saksenaea	5

文献4 Table 3を改変

大きく 5 つの病型すなわち鼻脳型・肺型・皮膚型・消化管型・播種型があり、胞子の定着部位や宿主の基礎疾患と関連性がある[4,5]。鼻脳型や皮膚型では基礎疾患がなく免疫抵抗が保たれた症例や糖尿病症例が大半を占める。皮膚型の多くは外傷や熱傷により皮膚局所の抵抗性が低下し、その部位に環境中の胞子が直接定着し感染を生じたものである[1-3]。一方肺型や播種型では白血病などの悪性疾患症例が半数以上を占め、宿主の免疫抵抗減弱に関連している[4,5]。

病型による特徴

１）鼻脳型（鼻眼窩脳型）

鼻腔や副鼻腔の感染巣から周囲の眼窩・口蓋・脳などへ組織破壊性に進展する病型である[1,3,6]。感染が副鼻腔に限局した場合もこの病型に含まれている。

２）肺型

感染巣が肺に限局する病型である。肺や気管支壁に増殖した菌糸が付近の血管に侵入しその結果真菌血栓が形成され、それによる循環障害で梗塞を生じることが多い[6,7]。中枢側の太い肺動脈に血栓が形成され、複数の肺葉を含んだ梗塞が生じることも多い（図 1、2)。初期の梗塞は出血を伴うが、延命した場合数週以後には瘢痕化するか中央部が崩壊し空洞となる[7]。

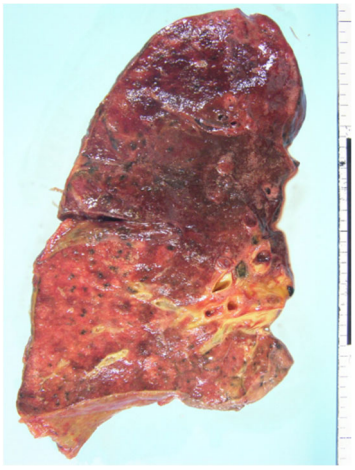


図 1（ムーコル症）
剖検肺の前頭断割面写真。
右肺上葉全体が梗塞に陥り
暗赤灰色を呈している。

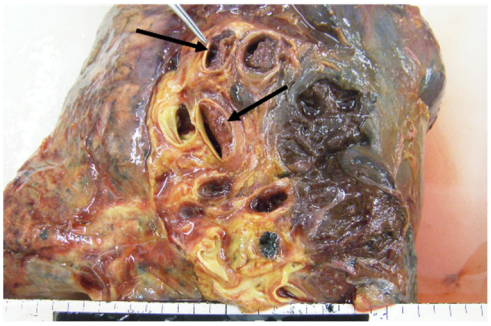


図 2（ムーコル症）
剖検肺の肺門部。
肺動脈が血栓（矢印）で閉塞している。

３）消化管型

希な病型で低出生体重児や栄養不良者などで報告されてきた[3,6]。胃腸の粘膜や粘膜下層の血管に菌糸が侵入し局所の循環障害により潰瘍を形成する。多くは気づかれないまま診断が遅れ、潰瘍が進行して胃腸の穿孔を生じ死亡することが多い[4]。

４）皮膚型

熱傷や交通事故などによる外傷で傷害された皮膚組織にムーコルの胞子が直接定着感染したもので、皮膚からさらに骨軟部など深部へ感染が進展することも多い[3-6]。他の臓器組織においても認められるように、菌糸の血管侵入によって生じる真菌性血栓は皮膚・軟部の梗塞を生じ、表層部の潰瘍化や壊死組織の局所からの脱落が生じる。時に病巣表面に菌糸の著明な増殖が起こり、菌苔として肉眼で認識される。

５）播種型

ムーコルの菌糸が初感染部位から血行性に他の臓器・組織に到達し感染が進展した病型である[2,3]。前記１）～４）の各病型におけるいずれの初感染巣からも播種は起こりえる。真菌感染臓器として肺が含まれることが多く、肺は播種の由来となる初感染巣としてだけでなく、被播種臓器としても重要である[5,8]。播種部位いずれにおいても菌糸の血管侵入に起因した血栓形成などの循環障害で梗塞が生じうる。

２．　病理組織標本中の真菌形態と組織反応

Executive summary

- 組織中のムーコルはほとんど菌糸である。
- ムーコルの菌糸は幅 5～20 μm と幅が不均一、ねじれ・折れ曲がりが多い。
- 菌糸隔壁の出現は少ないが、菌糸隔壁があってもムーコルを否定できない。
- ムーコルの菌糸の分岐角度は鋭角～直角まで様々で、常に直角とは限らない
- 菌糸の血管侵襲・血栓形成が多く、出血・梗塞など循環障害を生じる。
- ムーコルの菌体に対して浸潤する炎症細胞は通常好中球である。

Literature review

ムーコルは組織中ではほとんど菌糸として増殖しており、他の真菌形態をみることは希である。ムーコルの菌糸は他の糸状菌の菌糸と形態的にかなり異なっているため、十分な菌糸を観察できるならばムーコル症の病理組織診断は困難ではない[6,7,9,10]。ムーコルと他の糸状菌菌糸の特徴を表 2 に示す[9]。

表2　病理組織標本上の菌糸形態鑑別

	アスペルギルス	ムーコル	スケドスポリウム	フサリウム
菌糸幅 （μm）	3～6	5～20	2～5	3～8
菌糸幅の均一性	均一	不均一	均一	均一
菌糸隔壁の出現頻度	多い	少ない	多い	多い
菌糸分岐パターン	Y字状2分岐	不規則	不規則	不規則
菌糸分岐角度	45度～60度	鋭角～直角まで様々	鋭角～直角まで様々	鋭角～直角まで様々
菌糸増殖方向	見いだせる	見いだせない	見いだせない	見いだせない
ねじれ・折れ曲がり	希	しばしば	時に目立つ	時にあり
血管侵襲	あり（貫通型）	あり（非貫通型）	あり（貫通型）	あり（貫通型）

文献9 Table10を改変

ヘマトキシリン・エオジン染色組織標本でムーコルの菌糸壁は紫灰色に明瞭に染まる場合と淡染するだけで観察が困難な場合とがあり、またヘマトキシリン・エオジン染色でざらざらした粗面状を呈する場合や、好塩基性に濃く染まる場合がある（図 3、4）。グロコット染色では通常濃い黒色から黒褐色に染まり観察が容易である（図 5、6）。なお、菌糸がグロコット染色よりもヘマトキシリン・エオジン染色で濃く染まりグロコット染色をする必要のない場合や、両方の染色で染まりが悪く観察に難渋することもある。両染色で菌糸を観察しづらい場合、フォンタナ・マッソン染色を試してみる価値がある。フォンタナ・マッソン染色はメラニンを染色する染色法で、通常は黒色真菌の染色に用いられるが、しばしばムーコルの菌糸が良好に染色される（図 7）[11]。

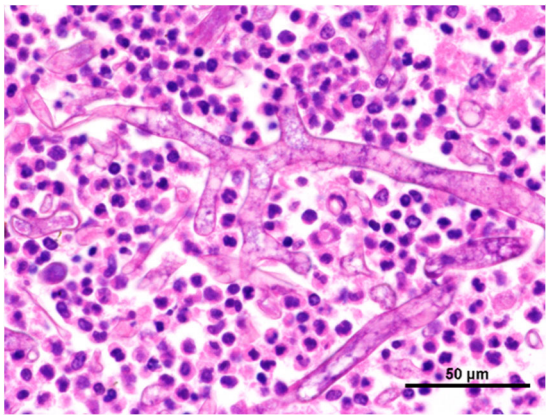


図 3（ムーコル症）

典型的な直角分岐菌糸。菌糸の数カ所で直角に分岐するのが観察される。分岐と分岐との間の距離が不均一である。隔壁は認められない。好塩基性粗面状でざらざらした印象を与える。アスペルギルスのように菌糸が 1 方向性に増殖していく傾向は見られない。周囲に多数の好中球が浸潤している。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

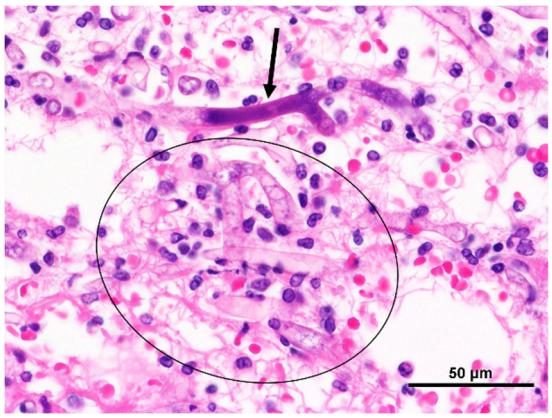


図 4（ムーコル症）
菌糸の種々の染色性。
染色性が弱く輪郭が不明瞭な菌糸（円内）と細胞質が好塩基性の濃紫紺色に染色される菌糸（矢印）が混在している。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

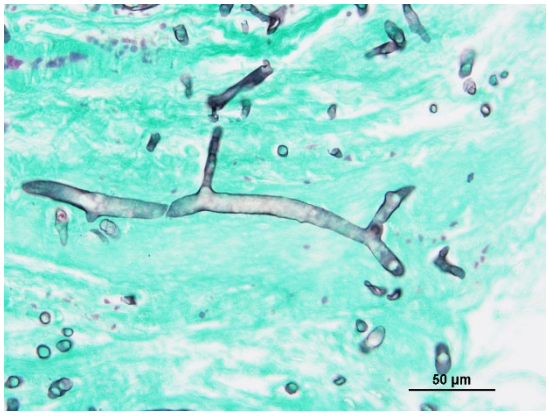


図 5（ムーコル症）
直角分岐を伴って増殖する菌糸。
菌糸壁は明瞭に黒色調に染色されている。直角分岐が菌糸の 2 カ所で認められる。隔壁は認められない。（グロコット染色）

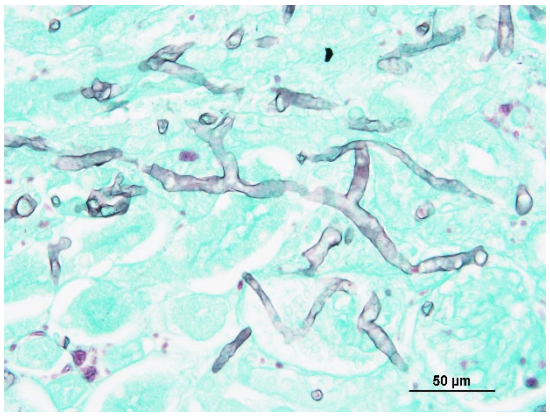


図 6（ムーコル症）
直角分岐の目立つ菌糸。
菌糸の分岐角度はほぼ直角である。菌糸幅は様々で、隔壁は認められない。（グロコット染色）

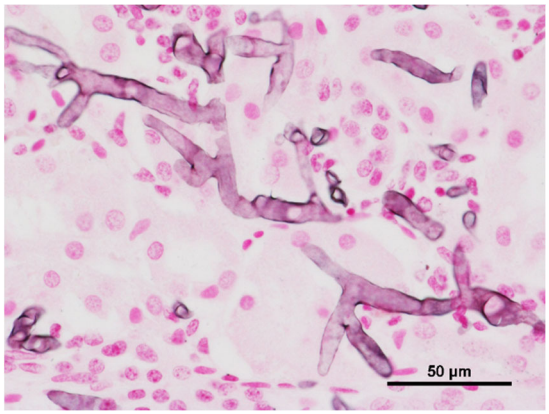


図 7（ムーコル症）
様々な分岐角度の菌糸。
菌糸壁が黒褐色に染色され形態観察が容易である。鋭角から直角まで様々な分岐角度の分岐が認められる。（フォンタナ・マッソン染色）

ムーコルの菌糸は他の糸状菌の菌糸に比べ幅が広いものが多く、菌糸の幅は一定せず 5～20 µm の様々な幅の菌糸が混在している [6, 9, 10]。菌糸の分岐角度も一定せず鋭角から直角まで実に様々で、常に直角というわけではない（図 5–8）。このような様々な角度で分岐し増殖するため、鋭角分岐を繰り返すアスペルギルスの菌糸（図 9）のように一定の増殖方向を見いだすことはできない。

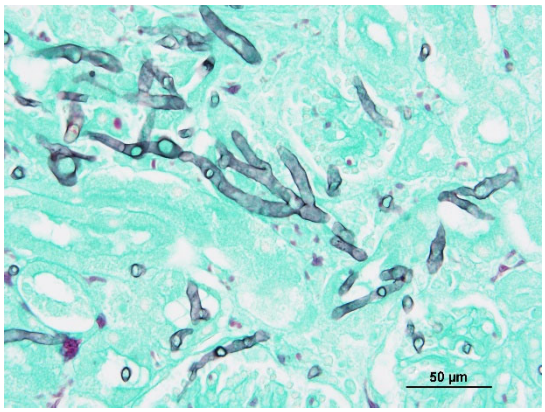


図 8（ムーコル症）
鋭角分岐をする菌糸。
数カ所で菌糸の分岐があり、分岐角が鋭角のものが多い。（グロコット染色）

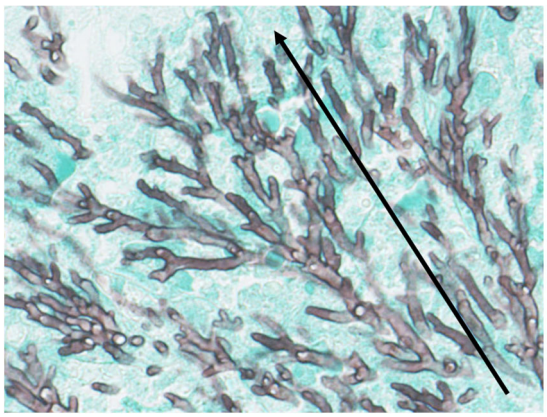


図 9（アスペルギルス症）
アスペルギルスの菌糸。
鋭角の 2 分岐を繰り返して増殖し、矢印で示すような一定の増殖方向性を見いだせる。（グロコット染色）

ムーコルの菌糸には隔壁が認められないと記述されていることがあるが、通常は頻度が少ないながらも隔壁が見られ、時に多くの隔壁を認めることがある（図 10）。通常ムーコルの菌糸は壁が薄く組織中で構造を保持することが困難なためか、ねじれ・折れ曲がり・たわみなどが頻繁に生じる（図 11、12）[6,9,10]。ねじれ・折れ曲がり・たわみ部位は時に菌糸隔壁に見えることがある（図 11）ま

たねじれが著明でまるで揺れている海藻のように見える場合もある（図 12）[12]。

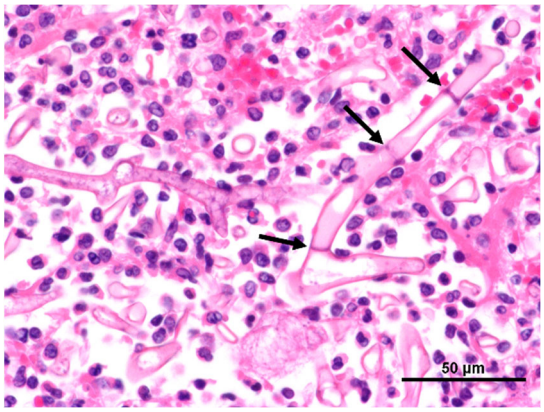


図 10（ムーコル症）
隔壁が明瞭な菌糸。
菌糸は中空状で、明瞭な隔壁が 3 カ所に認められる（矢印）。ここでは菌糸の分岐角は 60°程度の鋭角である。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

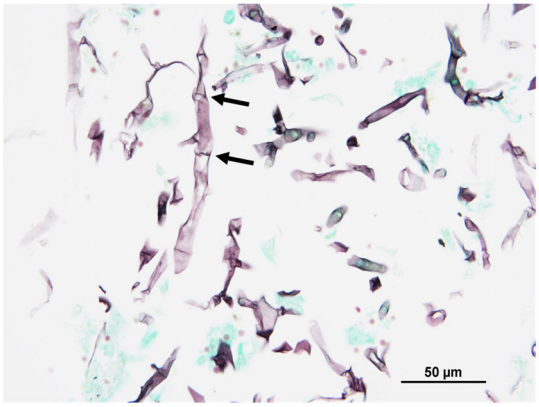


図 11（ムーコル症）
ねじれ・折れ曲がりの目立つ菌糸。
ねじれや折れ曲がりが著明で、その部分が隔壁様に見えている可能性がある（矢印）。菌糸の幅にかなりの差が認められる。（グロコット染色）

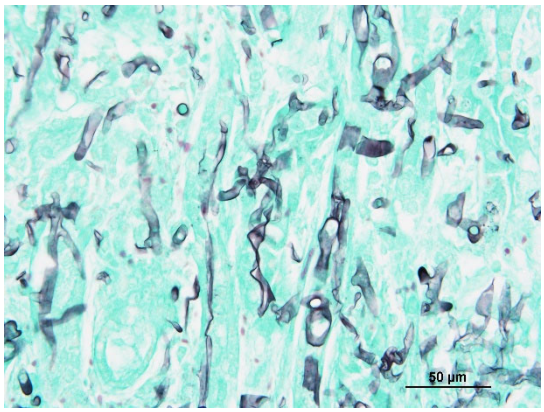


図 12（ムーコル症）
様々な程度の菌糸のねじれ。
海藻様の著明なねじれ（中央）を示すものからねじれの軽度なものまで様々である。（グロコット染色）

組織標本上でムーコルの菌糸を観察する際注意しておくべき 2 点を下記に記す。

① 菌糸隔壁があってもムーコルを否定できない

② ムーコルの菌糸の分岐角度は常に直角とは限らない

ムーコルの菌糸は頻繁に血管に侵入することが特徴で、これによりしばしば真菌性血栓を形成し梗塞を生じる[6,7,9]。ムーコルの菌糸による血管侵襲パターンには特徴がある。すなわち菌糸はアスペルギルスのように血管壁を垂直に貫通するのではなく、一旦血管壁に侵入するとその後血管平滑筋細胞間を分け入るように血管壁に平行に伸長する（図 13、14）。また血管内皮細胞直下に潜り込むように血管内腔面に平行に伸長して内皮細胞を傷害する。

菌糸以外の真菌要素としてごく希に観察されるのは厚膜分生子と胞子嚢である。両者とも鼻腔や空洞など空気が豊富に存在する部位で形成される[7,10,13]。厚膜分生子は菌糸の途中や先端に形成された直径 10～20 μm の類円形から長方形の構造物で、ヘマトキシリン・エオジン染色組織標本ではやや好塩基性に染色さ

れる。これ自体はムーコルに特異的な真菌要素ではないが、ムーコルでも時に形成しうることを知っておくべきである（図 15)。一方胞子嚢は菌糸から伸長した胞子嚢柄の先端に生じ、球形で表層に多数の胞子嚢胞子が並んでいる（図 16)。組織中に胞子嚢が見つかればほぼムーコル症と考えて間違いない。

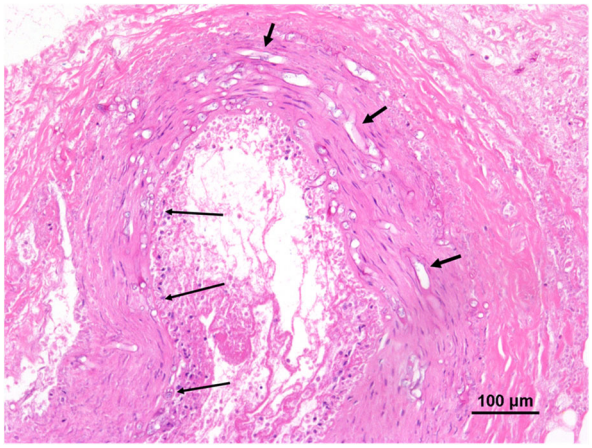


図 13（ムーコル症）
菌糸による血管侵襲。
血管壁に侵入した菌糸は血管壁の平滑筋と伴走するように伸長している（短矢印)。血管内膜においても血管壁に平行に内皮直下を伸長している（長矢印)。内皮細胞は傷害され剥離している。(ヘマトキシリン・エオジン染色)

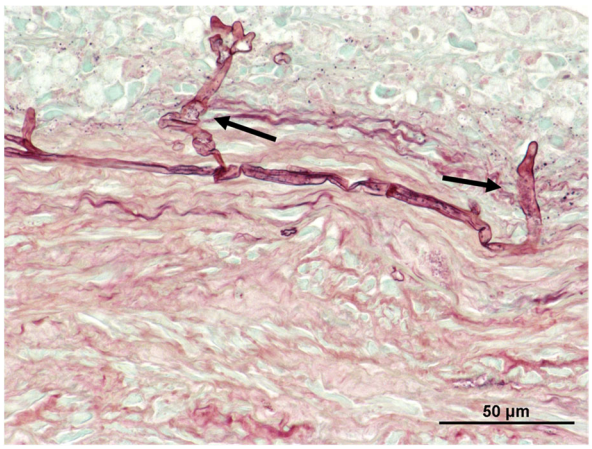


図 14（ムーコル症）
血管壁に平行に伸長する菌糸。
菌糸が血管壁に平行に伸長し、そこから直角に分岐した菌糸は図上方の血管腔へ向かっている（矢印)。(グロコット染色)

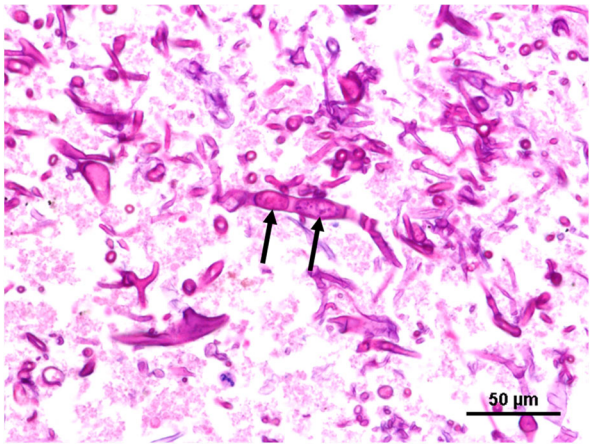


図 15（ムーコル症）
厚膜分生子。
菌糸内に長方形で厚い壁を有する厚膜分生子（矢印）が形成されている。
（ヘマトキシリン・エオジン染色）

図 16（ムーコル症）
胞子嚢。
胞子嚢柄先端に円形の胞子嚢が形成されている。胞子嚢表層には類円形の胞子嚢胞子が密に並んでいる。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

ムーコルの菌体に対して浸潤する炎症細胞は通常好中球であるが（図 3）、病勢が亜急性から慢性になるとリンパ球・マクロファージ・異物型多核巨細胞が出現してくる[6, 7, 10]。末梢血白血球数が極度に減少しているような症例では、炎症細胞浸潤がほとんど認められない場合もある。

免疫染色による病理組織標本中のムーコル同定については、ムーコルに対す

る特異的な抗体が得られるかどうかが重要なポイントとなる[14]。最近特異性の高い抗体として市販されるようになったものがある[15]。また各種プローブを用いたホルマリン固定パラフィン切片上での *in situ* hybridization 法がムーコルの同定に用いられている[1, 16]。

スケドスポリウム症

１．病態・疫学

Executive summary

- スケドスポリウム症はスケドスポリウム属に含まれる真菌によって引き起こされる感染症である。
- *Scedosporium apiospermum*、 *Scedosporium boydii*（旧名 *Pseudallescheria boydii*）、*Scedosporium prolificans*（*Lomentospora prolificans*）などが主な起因菌である
- スケドスポリウムは土壌・腐敗物・下水など広く自然界に分布している。
- 外傷由来の感染で、皮膚軟部および眼部の感染症や菌腫を生じる。
- スケドスポリウムの分生子や胞子の吸引により肺感染が生じる。
- 内臓感染の多くが肺感染である。

Literature review

スケドスポリウム症はスケドスポリウム属に含まれる真菌によって引き起こされる感染症である。 *Scedosporium apiospermum*、 *Scedosporium boydii* （旧名 *Pseudallescheria boydii*）、*Scedosporium prolificans*（*Lomentospora prolificans*）などが主な起因菌である[17-19]。スケドスポリウムは土壌・腐敗物・下水など広く自然界に分布している[20-22]。かつては主に深部皮膚真菌症である菌腫 mycetoma の起因菌として報告されてきたが、近年では菌腫以外の皮膚・骨軟部の限局性感

染症、角膜真菌症、および内臓真菌症の起因菌としても認識されるようになった[17, 18, 22, 23]。

各種臨床像の特徴

１）菌腫 mycetoma

免疫抵抗性が保たれた宿主において、外傷によって真菌や放線菌が皮膚や皮下に感染し、局所で長期にわたって感染が持続し感染巣が次第にトンネル状に拡大していく感染症を菌腫と呼び、顆粒 grain と呼ばれる菌塊を排出するのが特徴である[24]。進行すると骨・軟部組織にも病変が広がる。スケドスポリウムによっても同様の病態が生じることが知られている[22]。

２）菌腫以外の皮膚・皮下・骨・軟部感染症

多くは外傷によってスケドスポリウムが組織中に侵入した感染症である。宿主の免疫抵抗性が保たれている場合と、ステロイド内服中や臓器移植後など免疫抵抗性が低下している場合がある[17, 18, 22]。

３）眼部感染症

免疫抵抗性が保たれた宿主において、外傷などによる局所へのスケドスポリウムの侵入により角膜真菌症や眼内炎が生じる[18, 22]。なお眼内炎については免疫抵抗減弱宿主における播種性感染の一部分症としても認められる。

４）肺感染症

環境中のスケドスポリウムの分生子や胞子が呼吸によって吸い込まれるため、肺感染症の割合は少なくない。局所感染の 30%は肺に限局したものであり、播種性感染では 59%の症例に肺病変が認められると報告されている[17]。Kantarcioglu ら[25]による過去文献のレビューでは、189 例のスケドスポリウム肺病変のうち 5 例がアレルギー性気管支肺スケドスポリウム症、46 例が非侵襲型

で空洞内に菌球形成を伴い、残り 138 例は侵襲型肺病変であった。この侵襲型 138 例のうち 29 例は播種性感染であった。なお非侵襲型で認められた空洞は既往の結核やサルコイドーシスにより生じた陳旧性空洞の場合と、真菌感染により生じた肺壊死領域が周囲の肺組織から分離して生じたと考えられる空洞の場合がある[25, 26]。

５）播種性感染症

2 臓器以上の部位に感染が認められる播種性スケドスポリウム症はほとんどが免疫抵抗減弱宿主で生じている[17, 22]。侵襲される臓器・組織としては肺や皮膚・骨軟部が多く、脳、心血管の順である[17]。なお、免疫抵抗が保たれていても、溺水でスケドスポリウムに汚染された水を肺に吸い込み、その肺から血行性に真菌が脳へ到達し脳膿瘍などを生じる場合がある[22, 23]。

２．　病理組織標本中の真菌形態と組織反応

Executive summary

- 組織中のスケドスポリウムはほとんど菌糸形態をとる。
- スケドスポリウムの菌糸幅は 2～5 μm とアスペルギルスの菌糸より細い。
- 菌糸分岐角度は 45 度から 70 度のものが多いが直角の分岐も混在する。
- 菌糸先端や側方に特徴的な卵円形の分生子が見られることがある。
- 菌腫では菌糸塊からなる顆粒 grain が膿瘍内に認められる。
- スケドスポリウムに対する組織反応は好中球を主体とする化膿性炎症細胞浸潤である。

Literature review

免疫抵抗減弱宿主におけるスケドスポリウム症では菌糸による著明な組織侵

襲が認められる。スケドスポリウムの菌糸はアスペルギルスの菌糸に似て幅が一定で隔壁を有しているが、菌糸幅は 2〜5 μm とアスペルギルスの菌糸より細い（図 17）（表 2）[18,26,27]。分岐角度は 45 度から 70 度のものが多いが直角の分岐も混在するため、様々な方向へ菌糸が増殖することになり、鋭角分岐を繰り返すアスペルギルスのような菌糸増殖の一定方向性が見いだせない（図 9、18）。しかし時に鋭角分岐が連続して一定の方向に菌糸が増殖しアスペルギルスを想起させることもあるので、他の部位での特徴も参考にして鑑別しなければならない（図 19）。またスケドスポリウムに特異的というわけではないが、平行に並ぶ 2 本の菌糸のそれぞれから直角に分岐して伸びた枝が連結したように見える菌糸吻合がごく希に認められる（図 20）[28]。スケドスポリウムの菌糸にムーコルで認められる様な菌糸のねじれ・折れ曲がり・たわみが時に目立つことがあるが、スケドスポリウムの菌糸はムーコルの菌糸に比べかなり細いため鑑別は容易である（図 18）。隔壁間で菌糸が膨化し、類円形の胞子が鎖状に連なっているかのように見える場合があり、胞子状連鎖を示す他の真菌との鑑別が必要である（図 21）[18]。なお、この膨化はアスペルギルスを含め種々の真菌で認められる変化である。

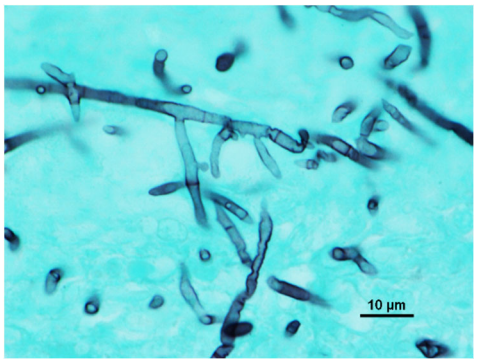


図 17（スケドスポリウム症）
細い有隔性菌糸。
隔壁を有する細長い菌糸が認められる。菌糸の幅はほぼ一定である。分岐角度は鋭角であるが、同じ菌糸から分岐して異なる方向へ伸長する枝が認められる。（グロコット染色）

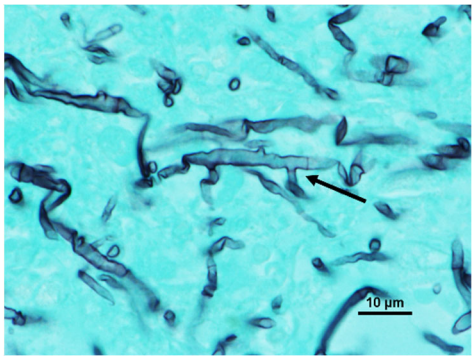


図 18（スケドスポリウム症）
直角を含む不規則な分岐を示す菌糸。
ねじれ・折れ曲がりが目立つ。直角の分岐が認められる（矢印）。（グロコット染色）

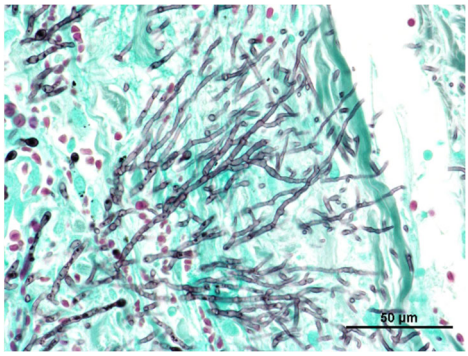


図 19（スケドスポリウム症）
鋭角に 2 分岐し増殖する菌糸。
幅の一定な有隔性菌糸が鋭角に 2 分岐し増殖しており、増殖の方向性も見いだせる。形態的にアスペルギルスとの鑑別は困難である。（グロコット染色）

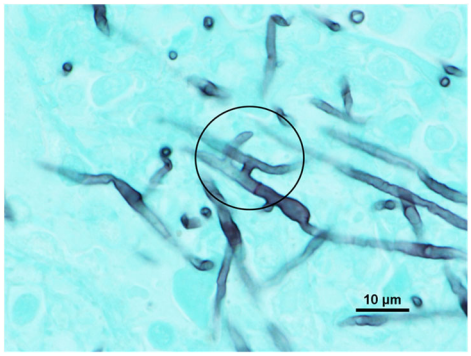


図 20（スケドスポリウム症）
菌糸吻合。
平行する 2 本の菌糸が直角に分岐した枝により橋渡しされている。（円内）。
（グロコット染色）

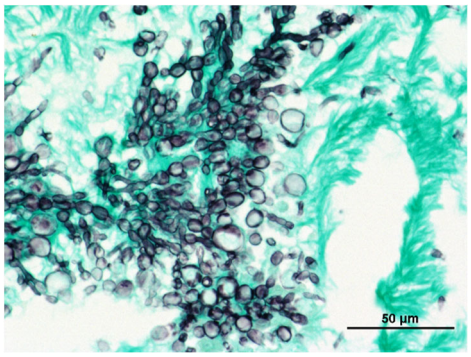


図 21（スケドスポリウム症）
胞子状連鎖に見える菌糸。
菌糸の膨化と隔壁間が短いため、円形胞子が鎖状に並んでいるように見える。
（グロコット染色）

菌糸先端や側方に特徴的な卵円形の分生子が見られることがあり，これが確認されれば組織標本中の真菌をスケドスポリウムとほぼ診断することが可能である（図 22）[18, 26-28]。分生子は肺空洞など空気の多い部位のみならず、肝臓や脾臓など実質組織や空洞状になっていない肺組織、さらに組織の血管腔内でも形成され、肺空洞内など空気の多い部位でのみ分生子が形成されるアスペルギルスとは異なっている [28,29]。菌糸による血管侵襲がしばしば認められ、菌糸は血管壁を貫通するように一旦侵入するが、その後血管壁内で分岐した菌糸がムーコルのように血管壁構造に沿って平行に伸長することがある（図 23）[18]。

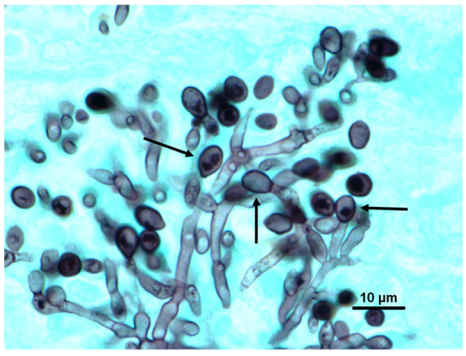


図 22（スケドスポリウム症）
菌糸先端に形成された分生子。
頻繁に分岐する菌糸とその先端に形成された卵円形分生子（矢印）が認められる。菌糸から分離した孤立性の分生子も認められる。（グロコット染色）

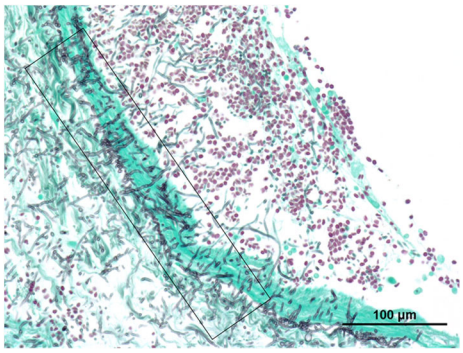


図 23（スケドスポリウム症）
血管壁を貫通する菌糸。
多数の菌糸が血管壁を貫通しており、分岐して血管壁に平行に増殖する菌糸も認められる（長方形で囲む）。（グロコット染色）

肺空洞内などに形成されたスケドスポリウムの菌球はアスペルギルスなど他の糸状菌の菌球と同様、菌糸が密に絡み合って増殖しているため菌糸形態の特徴を把握するのが困難である [18, 26]。しかし菌糸の密度がやや低い部分では特徴的な卵円形分生子が認められる傾向があるので、その部分を注意して観察する必要がある [26]。

スケドスポリウムによる菌腫では他の真菌による菌腫で観察されるのと同様、膿瘍内に顆粒 grain が認められる。顆粒は菌糸塊からなり、かなり密に菌糸が絡まり膨化変性が加わっていることも多いため、その菌糸形態からスケドスポリウムかどうか推測することはできない [24, 30]。

スケドスポリウムに対する組織反応は好中球を主体とする化膿性炎症細胞浸潤である（図 24）が、慢性化すると組織球や異物型多核巨細胞が浸潤してくる（図 25）[18]。末梢血白血球数が極端に減少している症例では炎症細胞浸潤がほとんどなく、菌糸増殖に対して無反応か組織壊死が認められるのみである（図 26）。

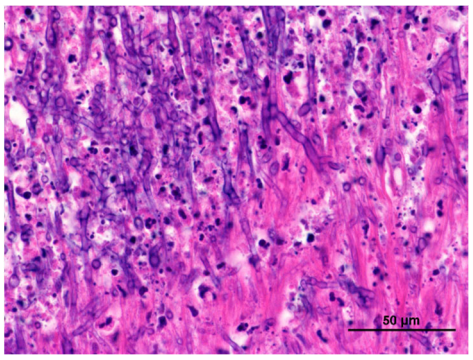


図 24（スケドスポリウム症）
菌糸増殖に対する化膿性炎症細胞浸潤。
不規則に分岐して増殖する菌糸と好中球やその核破砕物が認められる。菌糸は比較的濃い好塩基性に染色されている。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

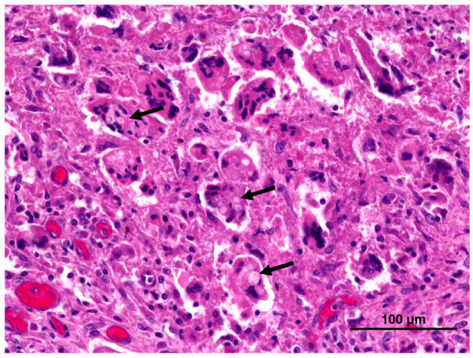


図 25（スケドスポリウム症）
真菌要素を貪食する異物型多核巨細胞や組織球。
異物型多核巨細胞や組織球が密に浸潤しており、異物型多核巨細胞の細胞質に貪食された類円形半透明の真菌要素（矢印）が認められる。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

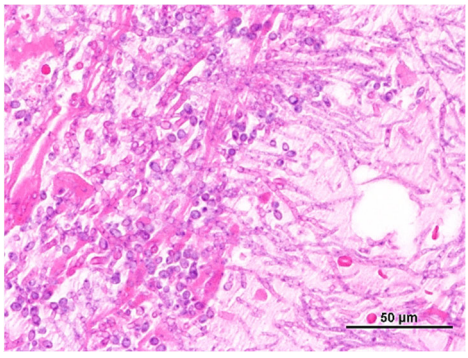


図 26（スケドスポリウム症）
細長い菌糸と多数の卵円形分生子。
隔壁の豊富な菌糸とその先端に多数の卵円形分生子が認められる。炎症細胞浸潤はほとん

ど認められない。ここでは菌糸は淡く染色されており観察しづらい。
（ヘマトキシリン・エオジン染色）

組織中の菌糸形態のみからスケドスポリウムを同定することはしばしば困難であるため、ホルマリン固定パラフィン切片上での抗スケドスポリウム抗体を用いた免疫染色や DNA プローブを用いた *in situ* hybridization 法による真菌同定法がこれまで開発されてきた[16, 31]。

フサリウム症

１．病態・疫学

Executive summary

- フサリウム症はフサリウム属に含まれる真菌によって引き起こされる感染症である。
- *Fusarium solani*（*Neocosmospora solani*）種複合体、*Fusarium oxysporum* 種複合体、*Fusarium fujikuroi* 種複合体などが主な起因菌である。
- フサリウムは自然界に広く分布し、土壌および河川・海など水系環境さらに病院内の貯水タンクからも分離される。
- ヒトへの感染は空気中の小分生子が吸入される経気道感染、あるいは分生子により汚染された物体が外傷や熱傷により損傷した皮膚などに接触することで生じる。
- 角膜炎は、真菌に汚染されたコンタクトレンズ洗浄保存液を原因とすることが多い。
- フサリウムは免疫抵抗が保たれた宿主においては角膜炎や爪真菌症・趾間びらんなどの表在性真菌症を生じるが、白血病患者など免疫抵抗減弱宿主では播種性感染を生じる。

Literature review

フサリウム症はフサリウム属に含まれる真菌によって引き起こされる感染症である。*Fusarium solani*（*Neocosmospora solani*）種複合体、*Fusarium oxysporum* 種複合体、*Fusarium fujikuroi* 種複合体などが主な起因菌である[23, 32]。フサリウムは自然界に広く分布し、土壌および河川・海など水系環境さらに病院内の貯水タンクからも分離される[33, 34]。ヒトへの感染は空気中の小分生子が吸入される経気道感染、あるいは分生子により汚染された物体が外傷や熱傷により損傷した皮膚などに接触することで生じる[1, 35]。フサリウム感染症のなかでもかなりの割合を占める角膜炎は、真菌に汚染されたコンタクトレンズ洗浄保存液を原因とすることが多い[36]。

フサリウムは免疫抵抗が保たれた宿主においては角膜炎や爪真菌症・趾間びらんなどの表在性皮膚真菌症（図 27）を生じるが、白血病患者など免疫抵抗減弱宿主では播種性感染を生じ肺や皮膚をはじめとする多臓器に病変が認められる[35-40]。皮膚は表在性あるいは局所侵襲性の感染部位としてだけでなく、複数の臓器組織に病変が見られる播種性感染の被侵襲部位の 1 つでもあり、播種性感染症例の 70%に皮膚病変が認められる[35, 41]。さらに播種が生じる初発部位としても皮膚は重要である。局所侵襲性の皮膚病変では壊死・潰瘍・膿瘍・蜂窩織炎などが認められるが、播種性感染で認められる皮膚病変は四肢・体幹に多発する紅色丘疹や結節で中央部に壊死を伴っているのが特徴である[41]。

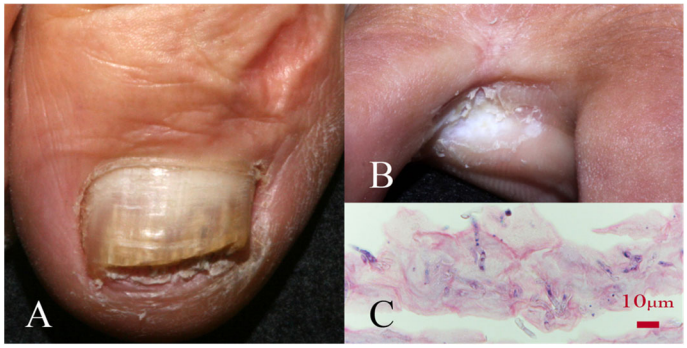


図 27（フサリウム症）
表在性皮膚フサリウム症。
A. 爪の混濁肥厚が認められる。B. 趾間の浸軟、鱗屑が認められる。C. B の鱗屑の病理組織像。角質層に好塩基性に染まる有隔壁性菌糸が認められる。
（ヘマトキシリン・エオジン染色）

２．　病理組織標本中の真菌形態と組織反応

Executive summary

- 組織中のフサリウムはほぼ菌糸である。
- 菌糸幅は 3〜8 μm で隔壁は比較的多い。
- 分岐角度は鋭角から直角まで様々で、分岐の始まりが細いためくびれた様に見えることがある。
- 皮膚感染巣など空気に暴露している部位で、小分生子や大分生子が認められる。
- フサリウムに対する組織反応は好中球浸潤が主体である。

Literature review

通常組織中に認められるフサリウムの真菌形態は菌糸である。菌糸はヘマトキシリン・エオジン染色で淡染し紫灰色に染まる。菌糸幅はアスペルギルスの菌糸とほぼ同様に 3〜8 μm で隔壁は比較的多い。分岐角度は鋭角から直角まで様々で、分岐の始まりが細いためくびれた様に見えることがある（表 2）（図 28、29）

[33, 42-44]。分岐角度が様々であるため、鋭角分岐を繰り返して増殖するアスペルギルス菌糸のような一定方向への増殖傾向は見いだせない（図 9）。菌糸のねじれやたわみは時に認められる（図 30）。隔壁間で菌糸が膨化し、類円形の胞子が鎖状に連なっているかのように見える場合があるが（図 31）、これはフサリウムに特異的なものではなくアスペルギルスを含め種々の真菌で認められる変化である[33,42]。皮膚表面・副鼻腔・空洞など豊富な空気に接する感染巣でフサリウムの小分生子や大分生子が希に認められる（図 32）[33,43,44]。小分生子は類円形から楕円形で、隔壁が認められることがある。大分生子はカーブをしたバナナ形あるいは鎌形で、隔壁が認められる。この特徴的な大分生子が認められればフサリウム症とほぼ診断可能である。菌糸による血管侵襲がしばしば認められ、菌糸は血管壁を貫通するように侵入する（図 33）。

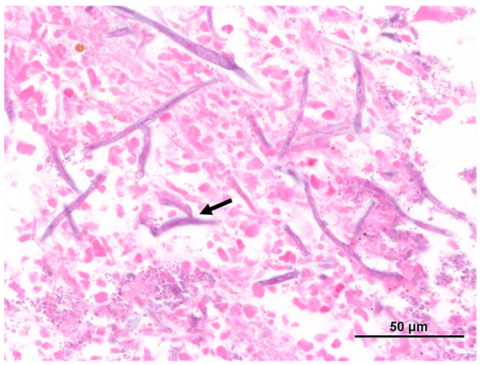


図 28（フサリウム症）
壊死組織中に増殖する菌糸。
菌糸は好塩基性で紫灰色、隔壁を有し鋭角および直角に分岐している。分岐基部がくびれているものがある（矢印）。組織は壊死状で炎症細胞浸潤は認められない。
（ヘマトキシリン・エオジン染色）

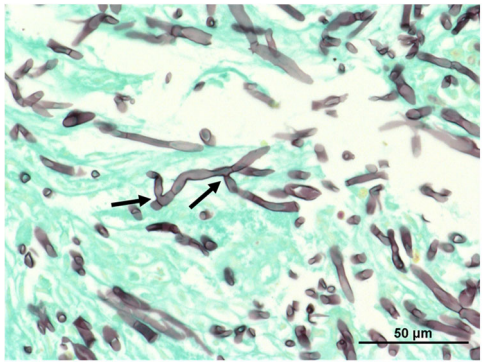


図 29（フサリウム症）
菌糸分岐基部のくびれ。
菌糸は隔壁を有し直角や鋭角に分岐している。菌糸分岐基部にくびれが認められる（矢印）。（グロコット染色）

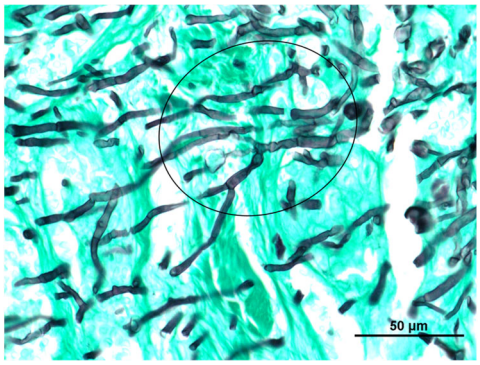


図 30（フサリウム症）
ねじれやたわみのある菌糸。
鋭角分岐を含め様々な角度で分岐増殖する菌糸が見られ、ねじれやたわみが散見される（円内）。（グロコット染色）

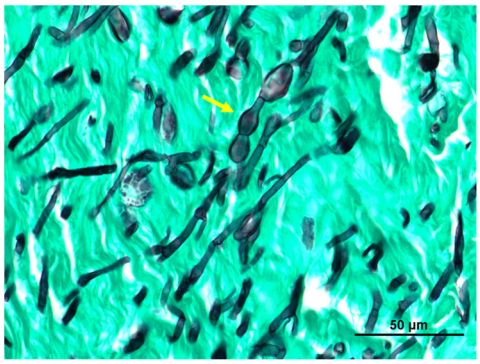


図 31（フサリウム症）
膨化変性を示す菌糸。
不規則に増殖する菌糸の一部は膨化し、円形の胞子が連鎖しているようにも見える（矢印）。

（グロコット染色）

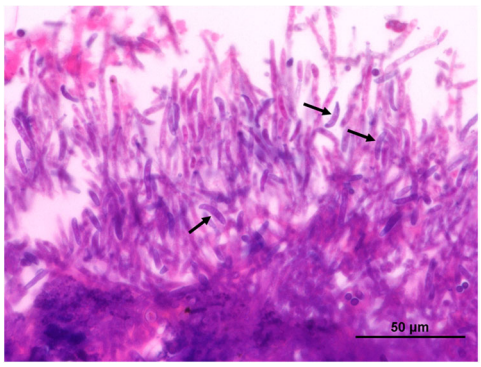


図 32（フサリウム症）
フサリウムの菌糸と大分生子。
外傷部皮膚表面で密に増殖する菌糸と特徴的なバナナ様形態の大分生子（矢印）が認められる。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

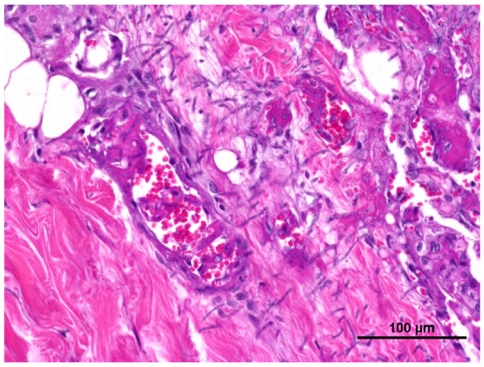


図 33（フサリウム症）
菌糸による血管侵襲。
多数の菌糸が血管を貫通している。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

組織に侵入したフサリウムに対する組織反応としては好中球浸潤が主体で時間経過とともにマクロファージやリンパ球の浸潤を伴う[45, 46]。そのため膿瘍や肉芽腫を形成しうるが、末梢血白血球数が減少している免疫抵抗減弱宿主では、菌糸増殖に対して無反応で炎症細胞浸潤がほとんど認められないことも多い[42-44]。

組織標本中の菌糸形態からフサリウムを同定することはしばしば困難である

ため、抗フサリウム抗体を用いた免疫染色や各種プローブを用いた *in situ* hybridization 法による真菌同定法がこれまで開発され利用されている[14, 16, 31, 47]。

トリコスポロン症

１．病態・疫学

Executive summary

- トリコスポロン症はトリコスポロン属に含まれる真菌によって引き起こされる感染症である。
- トリコスポロンは担子菌に属する酵母様真菌で、広く自然環境中に分布し土壌および河川・海など水系環境の他、鶏・牛からも分離される。
- ヒトの常在菌であり、皮膚・胃腸管・呼吸器から分離される。
- 表在性トリコスポロン症として白色砂毛・爪真菌症・外耳道真菌症などが報告されている。
- 深在性トリコスポロン症は悪性血液疾患を含む免疫抵抗減弱宿主に生じる内臓真菌症であり、約 80%は播種性感染である。

Literature review

トリコスポロン症はトリコスポロン属に含まれる真菌によって引き起こされる感染症である。トリコスポロンは担子菌に属する酵母様真菌で、広く自然環境中に分布し土壌および河川・海など水系環境の他、鶏・牛からも分離されるが[48,49]、病院内環境からはほとんど分離されない[50]。一方ヒトの常在菌であり、皮膚・胃腸管・呼吸器から分離される[49, 50]。表在性トリコスポロン症としては白色砂毛・爪真菌症・外耳道真菌症などが報告されている[50, 51]。深在性トリコスポロン症のほとんどは悪性血液疾患を含む免疫抵抗減弱宿主に生じる内臓真菌

症であり、約 80%は播種性感染で皮膚・肺・心・肝・脾・腎などに小結節状の病変を生じる[49-55]。播種性トリコスポロン症の約 70%は *Trichosporon asahii* によるもので、*Trichosporon inkin* や *Trichosporon asteroides* がこれに続く[48, 49, 56]。トリコスポロンはヒトの常在菌であるため、皮膚常在トリコスポロンによる中心静脈カテーテル汚染や腸管からの内因性感染により惹起された真菌血症が播種性トリコスポロン症の主な原因と考えられている[49, 50, 56]。

２．　病理組織標本中の真菌形態と組織反応

Executive summary

- 組織中のトリコスポロンの菌形態は菌糸・分節型分生子・酵母状要素である。
- 菌糸は円筒状に整ったものとねじれ・折れ曲がりなどを示す不整なものとが混在している。
- 菌糸は 4～10 μm の様々な幅を示し、隔壁が比較的多い。
- 菌糸分岐角度は 45～60 度程度の鋭角のものが多いが直角に分岐するものも希にある。
- 分節型分生子は菌糸の隔壁部分が離断して生じ、四角形の箱が 1 列に並んだように見える。
- 酵母状要素は 3～8 μm の大小不同で多形性が認められる。
- トリコスポロンの細胞壁はアルシアンブルー染色（pH2.5）やコロイド鉄染色で青く染色される。

Literature review

病理組織標本中に認められるトリコスポロンは菌糸・分節型分生子・酵母状要素であり、これら3種類がすべて認められた場合にはほぼトリコスポロン症

の病理組織診断が可能である（図34）[49-51, 57, 58]。特に分節型分生子を組織標本中に認めることは他の内臓真菌症ではほとんどなく、トリコスポロン症診断の手がかりとして重要であるが、生検組織での検出率が17%とかなり低い[56]。なお症例数は少ないが、*Blastoschizomyces capitatus*など以前トリコスポロン属に含まれていた真菌およびゲオトリクム属真菌ではトリコスポロンと同様に菌糸と分節型分生子が病理組織標本中に認められることがあるのでトリコスポロンとの鑑別は困難である[48, 49, 51, 59, 60]。トリコスポロンの菌糸はヘマトキシリン・エオジン染色でかなり淡い紫灰色に染色される程度のことも多くしばしば観察しづらい（図35）。一方PAS染色やグロコット染色では菌糸は明瞭に描出される。

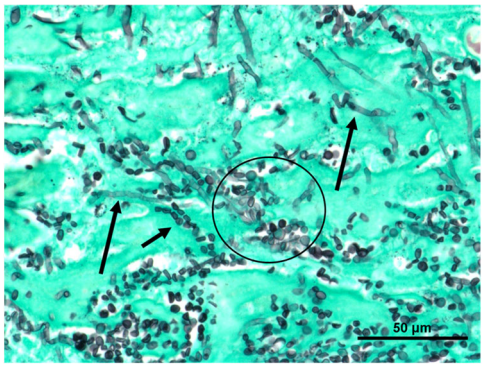


図34（トリコスポロン症）
菌糸・分節型分生子・酵母状要素。
菌糸（長矢印）、分節型分生子（短矢印）、および酵母状要素（円内）が認められる。（グロコット染色）

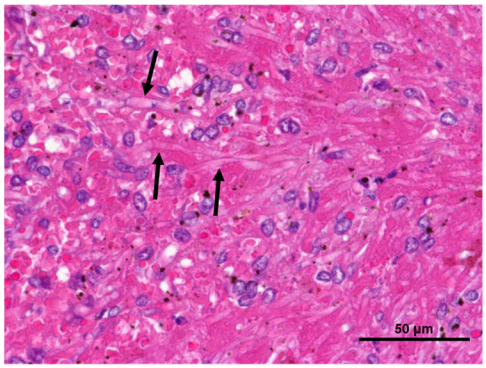


図35（トリコスポロン症）
菌糸のみの増殖。

染色が薄く観察しづらい多数の菌糸（矢印）が認められる。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

トリコスポロン菌糸の特徴として次のようなものがあげられる[53-55, 57, 61]。

① 円筒状に整ったものとねじれ・折れ曲がりなどを示す不整なものとが混在している（図 36、37）。

② 菌糸幅は 4～10μm で様々な幅を示す菌糸が混在し幅が一定していない印象を与える（図 36、37）。

③ 分岐角度は 45～60 度程度の鋭角のものが多いが直角に分岐するものも希にある（図 38）。

④ 隔壁は比較的多い（図 39）。

⑤ 鋭角に分岐して増殖するため増殖方向が見いだせる。増殖が周囲に向かって一定である場合放射状パターンとなる（図 40）。

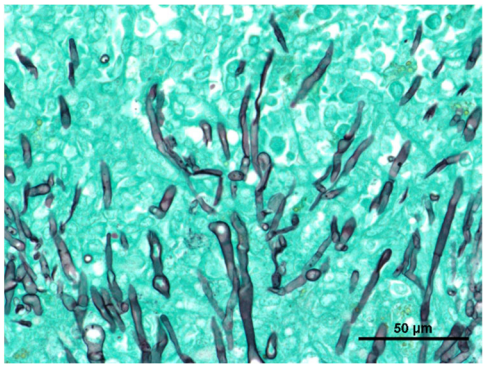


図 36（トリコスポロン症）
不整形さの目立つ菌糸。
多くの菌糸にねじれや折れ曲がりが頻繁に認められる。菌糸の幅は不均一で Y 字状２分岐は少ない。（グロコット染色）

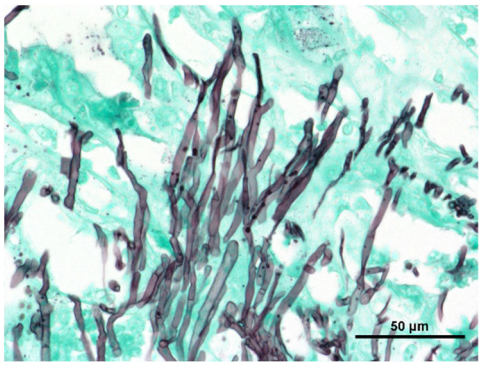


図 37（トリコスポロン症）

幅の不均一が目立つ菌糸。

様々な幅の菌糸が混在している。ねじれによって細く見える菌糸が散見される。

（グロコット染色）

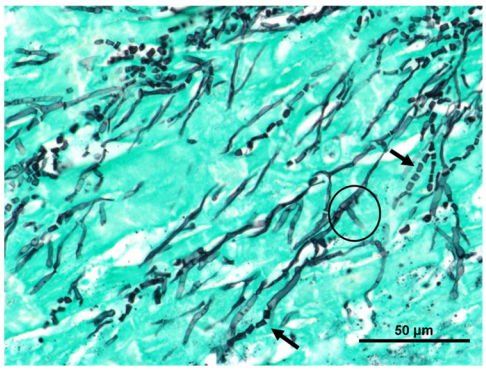


図 38（トリコスポロン症）

菌糸の直角分岐。

菌糸の分岐角度は鋭角のものが多く、一部で直角に分岐する菌糸が認められる（円内）。菌糸から分節型分生子が形成されている（矢印）。（グロコット染色）

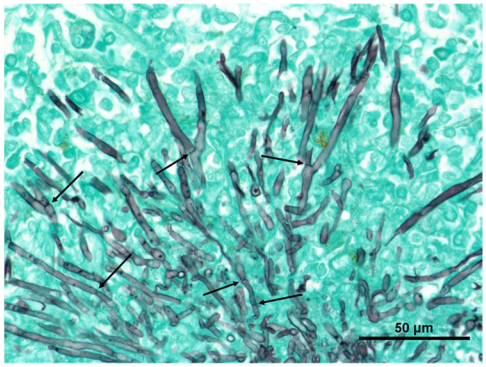


図 39（トリコスポロン症）

隔壁の多い菌糸。

Y 字状に 2 分岐する菌糸が認められ、菌糸の隔壁（矢印）も多数認められる。アスペルギル

スの菌糸に類似している。（グロコット染色）

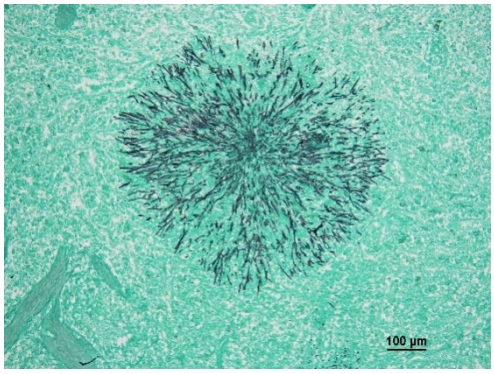


図 40（トリコスポロン症）
放射状に増殖する菌糸。
周囲へ向け放射状に菌糸が増殖している。（グロコット染色）

以上①～⑤の特徴の一部はアスペルギルス・スケドスポリウム・フサリウムなどの菌糸にも認められるため、組織中で菌糸だけが認められた場合トリコスポロンとそれら真菌との鑑別はかなり困難と言える（表 3）[50]。アスペルギルスとトリコスポロンの混合感染例が報告されているが、組織上で２種類の真菌の混合感染を菌糸形態のみから診断することは困難である [52]。

表３　病理組織標本上のアスペルギルスとトリコスポロンの鑑別

	アスペルギルス	トリコスポロン
菌糸幅 （μm）	3～6	4～10
菌糸幅の均一性	均一	不均一
菌糸隔壁の出現頻度	多い	やや多い
菌糸分岐パターン	Y字状2分岐	不規則なY字状2分岐
菌糸分岐頻度	多い	少ない
菌糸分岐角度	鋭角	鋭角, 時に直角
菌糸増殖方向	見いだせる	見いだせる
ねじれ・折れ曲がり	希	目立つ
菌糸から分節型分生子形成	なし	あり
酵母状要素	なし	あり

分節型分生子は菌糸に隔壁が連続的に生じ、各隔壁部分で離断し四角形の箱

が 1 列に並んだように見えるもので、この箱 1 つ 1 つが分節型分生子にあたる（図 41～44）[50, 51, 57]。隔壁部でそれらが分離するとばらばらの箱が散在しているように見える。一方、酵母状要素は円形から楕円形で、空気が抜けてへこんだラグビーボールのように見えるものが多く、向きによってはスリットがはいったコーヒー豆様に見える（図 45～47）[55,57,62]。このような多形性があることと 3～8μm の様々な大きさのものが混在することがカンジダの酵母状要素との鑑別点である（表 4）。酵母状要素からの出芽や仮性菌糸形成はカンジダと異なり組織標本ではあまり認められない（図 48）[58]。分節型分生子や酵母状要素はヘマトキシリン・エオジン染色で濃い紫灰色に染まり、菌糸に比べかなり濃く染色されるため検出されやすい。また PAS 染色やグロコット染色でも菌糸より濃染する傾向がある。

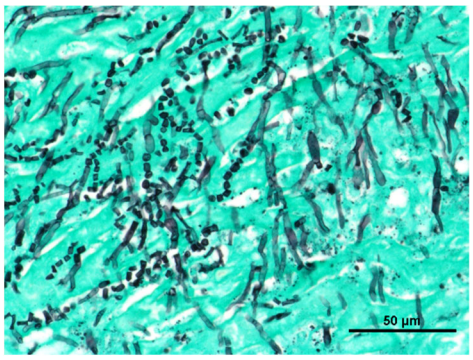


図 41（トリコスポロン症）
菌糸から形成される分節型分生子。
多数の菌糸とそれぞれから形成される分節型分生子が認められる。（グロコット染色）

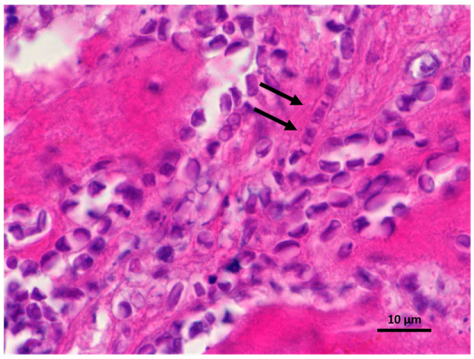


図 42（トリコスポロン症）
分節型分生子と酵母状要素。
長方形の箱が一列に並んだように見える分節型分生子（矢印）の周囲に多数の酵母状要素が認められる。酵母状要素の多くはへこんだラグビーボールのように見える。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

図 43（トリコスポロン症）
菌糸・分節型分生子・酵母状要素。
長方形の箱が一列に並んだように見える分節型分生子（円内）があり、一部は菌糸からの連続性がうかがえる。図中央部にはへこんだラグビーボールのように見える酵母状要素が認められる。周辺には分節型分生子や酵母状要素に比べ淡染した菌糸が散見される。（PAS 染色）

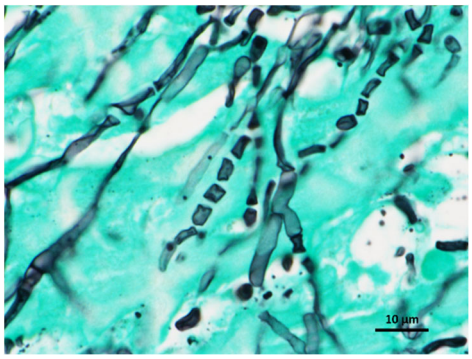


図 44（トリコスポロン症）

菌糸と分節型分生子。

長方形の箱が一列に並んだように見える分節型分生子が認められる。周囲の菌糸は急に細くなるなど幅が不均一である。（グロコット染色）

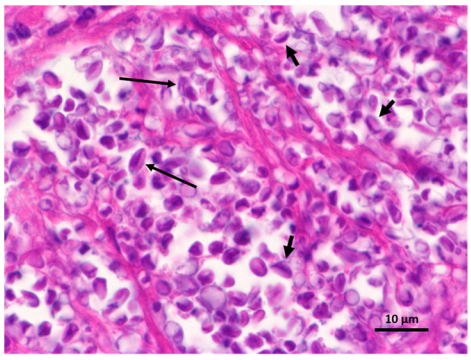


図 45（トリコスポロン症）

酵母状要素。

多数の酵母状要素が認められる。大小不同で、へこんだラグビーボール状（短矢印）、コーヒー豆様（長矢印）などの多形を示す。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

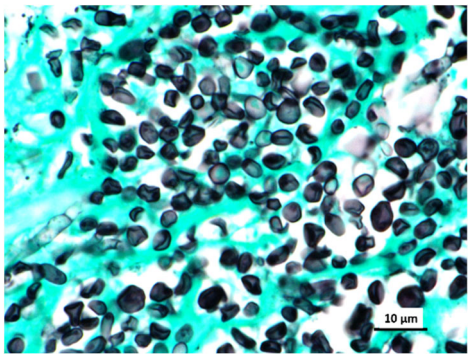


図 46（トリコスポロン症）

多形を示す酵母状要素。

ほとんどの酵母状要素はへこみやたわみにより変形し多形を示す。（グロコット染色）

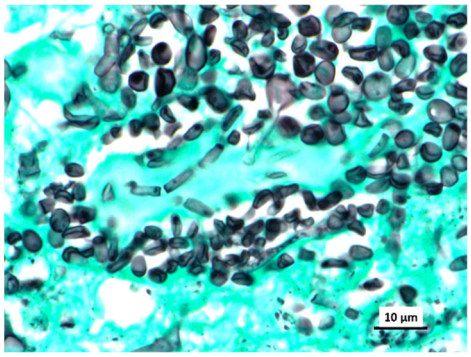


図 47（トリコスポロン症）

酵母状要素と分節型分生子。

大小不同で多形を示す酵母状要素が多数認められ、図中央に長方形の箱が一列に並んだように見える分節型分生子が認められる。（グロコット染色）

表4　病理組織標本上のカンジダとトリコスポロンの鑑別

	カンジダ	トリコスポロン
酵母状要素		
大きさ(μm)	2～6, 均一	3～8, 様々の大きさ混在
形態	円形～楕円形	円形～ラグビーボール状・コーヒー豆様
多形性	なし	あり
出芽(budding)	多い	少ない
仮性菌糸	多い	少ない
真性菌糸		
菌糸幅(μm)	2～5	4～10
菌糸幅の均一性	均一	不均一
菌糸隔壁の出現頻度	少ない	やや多い
菌糸分岐パターン	不規則なY字状2分岐	不規則なY字状2分岐
菌糸分岐角度	鋭角	鋭角, 時に直角
菌糸増殖方向	見いだせる	見いだせる
ねじれ・折れ曲がり	目立たず	目立つ
真性菌糸からの出芽	あり	希
菌糸から分節型分生子形成	なし	あり

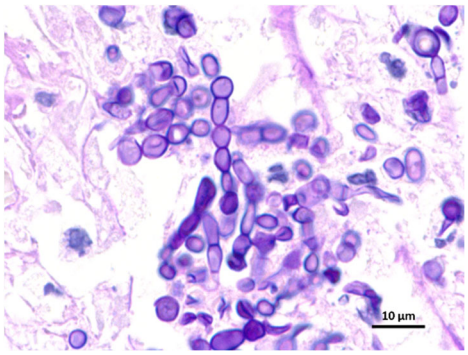


図 48（トリコスポロン症）

酵母状要素と仮性菌糸。

類円形あるいは楕円形の酵母状要素が連なった仮性菌糸が認められる。（PAS 染色）

トリコスポロンの細胞壁はアルシアンブルー染色（pH2.5）やコロイド鉄染色で青く染色され他の真菌との鑑別に役立つ [63]。クリプトコックスでは菌体周囲を取り囲む莢膜が上記染色で青く染色されるが、トリコスポロンでは莢膜の形成はない（図 49）。

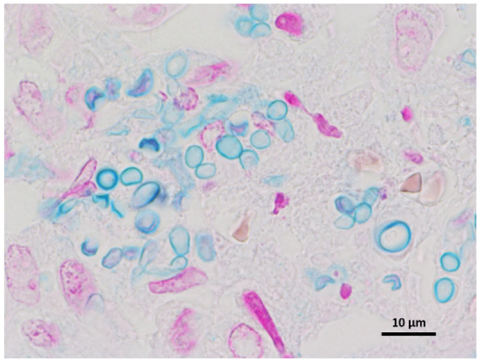


図 49（トリコスポロン症）
酵母状要素。
酵母状要素の細胞壁がスカイブルーに染色されている。（アルシアンブルー染色（pH2.5））

以上、病理組織標本でトリコスポロン感染を疑う手がかりとなる真菌形態として重要なのは下記 2 点である。

① 菌糸と分節型分生子の組み合わせ

② 多形を示す酵母状要素の存在

菌糸による血管侵襲はアスペルギルスと同様少なからず認められ、菌糸は血管壁を貫通するように侵入するが、酵母状要素も同時に血管壁に増殖していることがある（図 50）[54, 55, 57, 58]。

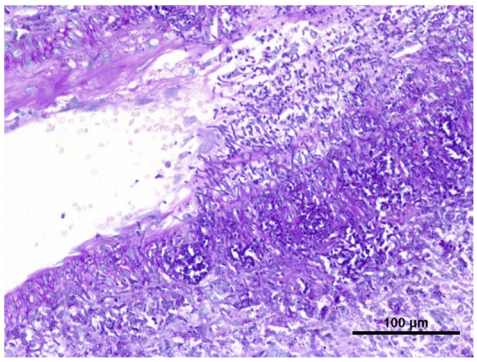


図 50（トリコスポロン症）
血管壁を貫通する菌糸。
血管壁を貫通する菌糸に伴って、血管壁に多数の酵母状要素も認められる。（PAS 染色）

組織に侵入したトリコスポロンに対する組織反応としては、通常好中球がまず浸潤し（図 51）、やがてマクロファージや異物型多核巨細胞が出現する[53-55,57,58,61]。なおも菌体が処理しきれない場合は菌体を含んだ壊死領域をマクロファージや異物型多核巨細胞が取り囲み肉芽腫の形成に至る（図 52）。壊死領域に好中球浸潤が残存していると化膿性肉芽腫の像を呈する。ただ、多くのトリコスポロン症は末梢血白血球数が極度に減少した免疫抵抗減弱宿主に生じているため、トリコスポロン菌体に対して無反応で炎症細胞浸潤がほとんど認められないことも多い。

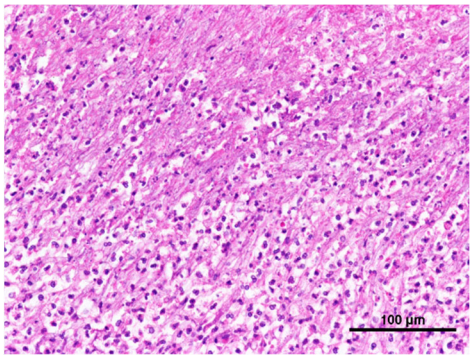


図 51（トリコスポロン症）
菌糸と化膿性炎症細胞浸潤。
増殖菌糸に反応して多数の好中球が浸潤している。菌糸は淡染し観察が困難である。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

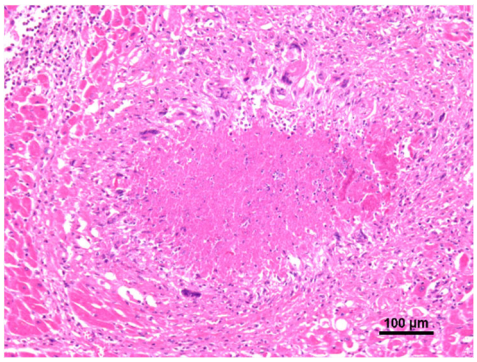


図 52

壊死を囲む肉芽腫。

菌糸を含む壊死巣をマクロファージや異物型多核巨細胞が取り囲み肉芽腫を形成している。（ヘマトキシリン・エオジン染色）

組織標本中の真菌形態のみからトリコスポロンを同定することはしばしば困難である。これまで多くのトリコスポロン症病理解剖症例は菌糸や酵母状要素の混在が認められることからカンジダ症と診断されてきた[53, 64]。この問題を解決するため抗トリコスポロン抗体を用いた免疫染色や各種プローブを用いた *in situ* hybridization 法による真菌同定法がこれまで開発され利用されている[14, 53, 62, 64, 65]。

文献

1. Cornely O. A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S. C. A., Dannaoui E., Hochhegger B., Hoenigl M., Jensen H. E., Lagrou K., Lewis R. E., Mellinghoff S. C., Mer M., Pana Z. D., Seidel D., Sheppard D. C., Wahba R., Akova M., Alanio A., Al-Hatmi A. M. S., Arikan-Akdagli S., Badali H., Ben-Ami R., Bonifaz A., Bretagne S., Castagnola E., Chayakulkeeree M., Colombo A. L., Corzo-Leon D. E., Drgona L., Groll A. H., Guinea J., Heussel C. P., Ibrahim A. S., Kanj S. S., Klimko N., Lackner M., Lamoth F., Lanternier F., Lass-Floerl C., Lee D. G., Lehrnbecher T., Lmimouni B. E., Mares M., Maschmeyer G., Meis J. F., Meletiadis J., Morrissey C. O., Nucci M., Oladele R., Pagano L., Pasqualotto A., Patel A., Racil Z., Richardson M., Roilides E., Ruhnke M., Seyedmousavi S., Sidharthan N., Singh N., Sinko J., Skiada A., Slavin M., Soman R., Spellberg B., Steinbach W., Tan B. H., Ullmann A. J., Vehreschild J. J., Vehreschild Mjgt, Walsh T. J., White P. L., Wiederhold N. P., Zaoutis T., Chakrabarti A., Mucormycosis Ecmm M. S. G. Global Guideline Writing Group: Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis 19: e405-e421, 2019.
2. Prakash H., Chakrabarti A.: Global Epidemiology of Mucormycosis. J Fungi (Basel) 5: 26; doi:10.3390/jof5010026, 2019.
3. Ribes J. A., Vanover-Sams C. L., Baker D. J.: Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 13: 236-301, 2000.
4. Roden M. M., Zaoutis T. E., Buchanan W. L., Knudsen T. A., Sarkisova T. A., Schaufele R. L., Sein M., Sein T., Chiou C. C., Chu J. H., Kontoyiannis D. P., Walsh

T. J.: Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 41: 634-653, 2005.

5. Petrikkos G., Skiada A., Lortholary O., Roilides E., Walsh T. J., Kontoyiannis D. P.: Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clin Infect Dis 54 Suppl 1: S23-S34, 2012.
6. Kwon-Chung K.J., Bennett J.E.: Mucormycosis (Phycomycosis, zygomycosis). Medical Mycology (Kwon-Chung K.J., Bennett J.E. 編), pp.524-559, Lea & Febiger, Philadelphia, 1992.
7. Baker Roger D: Mucormycosis. The pathologic anatomy of mycoses (Baker R.D. 編), pp.832-918, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1971.
8. Skiada A., Pagano L., Groll A., Zimmerli S., Dupont B., Lagrou K., Lass-Florl C., Bouza E., Klimko N., Gaustad P., Richardson M., Hamal P., Akova M., Meis J. F., Rodriguez-Tudela J. L., Roilides E., Mitrousia-Ziouva A., Petrikkos G., European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis: Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clin Microbiol Infect 17: 1859-1867, 2011.
9. Chandler F.W., Watts J.C.: Zygomycosis. Pathologic Diagnosis of Fungal Infections (Chandler F.W., Watts J.C. 編), pp.85-95, ASCP Press, Chicago, 1987.
10. Chandler F.W.: Zygomycosis. Pathology of Infectious Diseases (Connor D.H., Chandler F.W., Schwartz D.A., Manz H.J., Lack E.E. 編), pp.1113-1119, Appleton and Lange, Stamford, 1997.
11. Kimura M., McGinnis M. R.: Fontana-Masson-stained tissue from culture-proven

mycoses. Arch Pathol Lab Med 122: 1107-1111, 1998.

12. Frater J. L., Hall G. S., Procop G. W.: Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology. Arch Pathol Lab Med 125: 375-378, 2001.
13. Kimura M., Nishimura K., Enoki E., Chikugo T., Maenishi O.: Chlamydospores of Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis in tissue of pulmonary mucormycosis. Mycopathologia 174: 441-450, 2012.
14. Fukuzawa M., Inaba H., Hayama M., Sakaguchi N., Sano K., Ito M., Hotchi M.: Improved detection of medically important fungi by immunoperoxidase staining with polyclonal antibodies. Virchows Arch 427: 407-414, 1995.
15. Jung J., Park Y. S., Sung H., Song J. S., Lee S. O., Choi S. H., Kim Y. S., Woo J. H., Kim S. H.: Using immunohistochemistry to assess the accuracy of histomorphologic diagnosis of aspergillosis and mucormycosis. Clin Infect Dis 61: 1664-1670, 2015.
16. Hayden R.T., Isotalo P.A., Parrett T., Wolk D.M., Qian X., Roberts G.D., Lloyd R.V.: In situ hybridization for the differentiation of Aspergillus, Fusarium, and Pseudallescheria species in tissue section. Diagnostic molecular pathology: the American journal of surgical pathology, part B 12: 21-26, 2003.
17. Bronnimann Didier, Garcia-Hermoso Dea, Dromer Françoise, Lanternier Fanny, TheFrenchMycosesStudyGroup: Scedosporiosis/lomentosporiosis observational study (SOS): Clinical significance of Scedosporium species identification. Medical Mycology 59: 486-497, 2021.
18. Kwon-Chung K.J., Bennett J.E.: Pseudallescheriasis and Scedosporium infection. Medical mycology (Kwon-Chung K.J., Bennett J.E. 編), pp.678-694, Lea & Febiger, Philadelphia, 1992.

19. Lackner Michaela, De Hoog G Sybren, Yang Liyue, Moreno Leandro Ferreira, Ahmed Sarah A, Andreas Fritz, Kaltseis Josef, Nagl Markus, Lass-Flörl Cornelia, Risslegger Brigitte: Proposed nomenclature for Pseudallescheria, Scedosporium and related genera. Fungal Diversity 67: 1-10, 2014.
20. Hennebert G.L., Desai B.G.: Lomentospora prolificans, a new hyphomycete from greenhouse soil. Mycotaxon 1: 50, 1974.
21. Kaltseis J., Rainer J., De Hoog G. S.: Ecology of Pseudallescheria and Scedosporium species in human-dominated and natural environments and their distribution in clinical samples. Med Mycol 47: 398-405, 2009.
22. Ramirez-Garcia A., Pellon A., Rementeria A., Buldain I., Barreto-Bergter E., Rollin-Pinheiro R., de Meirelles J. V., Xisto Mids, Ranque S., Havlicek V., Vandeputte P., Govic Y. L., Bouchara J. P., Giraud S., Chen S., Rainer J., Alastruey-Izquierdo A., Martin-Gomez M. T., Lopez-Soria L. M., Peman J., Schwarz C., Bernhardt A., Tintelnot K., Capilla J., Martin-Vicente A., Cano-Lira J., Nagl M., Lackner M., Irinyi L., Meyer W., de Hoog S., Hernando F. L.: Scedosporium and Lomentospora: an updated overview of underrated opportunists. Med Mycol 56: S102-S125, 2018.
23. Hoenigl M., Salmanton-Garcia J., Walsh T. J., Nucci M., Neoh C. F., Jenks J. D., Lackner M., Sprute R., Al-Hatmi A. M. S., Bassetti M., Carlesse F., Freiberger T., Koehler P., Lehrnbecher T., Kumar A., Prattes J., Richardson M., Revankar S., Slavin M. A., Stemler J., Spiess B., Taj-Aldeen S. J., Warris A., Woo P. C. Y., Young J. H., Albus K., Arenz D., Arsic-Arsenijevic V., Bouchara J. P., Chinniah T. R., Chowdhary A., de Hoog G. S., Dimopoulos G., Duarte R. F., Hamal P., Meis J. F., Mfinanga S., Queiroz-Telles F., Patterson T. F., Rahav G., Rogers T. R., Rotstein C., Wahyuningsih R., Seidel D., Cornely O. A.: Global guideline for the diagnosis and management of

rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. Lancet Infect Dis 21: e246-e257, 2021.

24. Kwon-Chung K.J., Bennett J.E.: Mycetoma. Medical mycology (Kwon-Chung K.J., Bennett J.E. 編), pp.560-593, Lea & Febiger, Philadelphia, 1992.
25. Kantarcioglu A. S., de Hoog G. S., Guarro J.: Clinical characteristics and epidemiology of pulmonary pseudallescheriasis. Rev Iberoam Micol 29: 1-13, 2012.
26. Schwartz D.A.: Pseudallescheriasis and scedosporiasis. Pathology of Infectious Diseases (Connor D.H., Chandler F.W., Schwartz D.A., Manz H.J., Lack E.E. 編), pp.1073-1079, Appelton and Lange, Stamford, 1997.
27. Chandler F.W., Watts J.C.: Pseudallescheriasis. Pathologic Diagnosis of Fungal Infections (Chandler F.W., Watts J.C. 編), pp.75-79, ASCP Press, Chicago, 1987.
28. Kimura M., Maenishi O., Ito H., Ohkusu K.: Unique histological characteristics of Scedosporium that could aid in its identification. Pathol Int 60: 131-136, 2010.
29. Smith A. G., Crain S. M., Dejongh C., Thomas G. M., Vigorito R. D.: Systemic pseudallescheriasis in a patient with acute myelocytic leukemia. Mycopathologia 90: 85-89, 1985.
30. Chandler F.W., Watts J.C.: Mycetoma. Pathological Diagnosis of Fungal Infections (Chandler F.W., Watts J.C. 編), pp.251-263, ASCPpress, Chicago, 1987.
31. Jensen H. E., Salonen J., Ekfors T. O.: The use of immunohistochemistry to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of systemic mycoses in patients with haematological malignancies. J Pathol 181: 100-105, 1997.

32. Muraosa Y., Oguchi M., Yahiro M., Watanabe A., Yaguchi T., Kamei K.: Epidemiological Study of Fusarium Species Causing Invasive and Superficial Fusariosis in Japan. Med Mycol J 58: E5-E13, 2017.
33. Kwon-Chung K.J., Bennett J.E.: Infections due to miscellaneous molds. Medical mycology (Kwon-Chung K.J., Bennett J.E. 編), pp.733-767, Lea & Febiger, Philadelphia, 1992.
34. Anaissie E. J., Kuchar R. T., Rex J. H., Francesconi A., Kasai M., Muller F. M., Lozano-Chiu M., Summerbell R. C., Dignani M. C., Chanock S. J., Walsh T. J.: Fusariosis associated with pathogenic fusarium species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. Clin Infect Dis 33: 1871-1878, 2001.
35. Nucci M., Anaissie E.: Fusarium infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 20: 695-704, 2007.
36. Walther G., Stasch S., Kaerger K., Hamprecht A., Roth M., Cornely O. A., Geerling G., Mackenzie C. R., Kurzai O., von Lilienfeld-Toal M.: Fusarium Keratitis in Germany. J Clin Microbiol 55: 2983-2995, 2017.
37. Diongue K., Ndiaye M., Seck M. C., Diallo M. A., Badiane A. S., Ndiaye D.: Onychomycosis Caused by Fusarium spp. in Dakar, Senegal: Epidemiological, Clinical, and Mycological Study. Dermatol Res Pract 2017: 1268130, 2017.
38. Muhammed M., Anagnostou T., Desalermos A., Kourkoumpetis T. K., Carneiro H. A., Glavis-Bloom J., Coleman J. J., Mylonakis E.: Fusarium infection: report of 26 cases and review of 97 cases from the literature. Medicine (Baltimore) 92: 305-316, 2013.
39. Noguchi H., Hiruma M., Matsumoto T., Kano R., Ihn H.: Ungual hyalohyphomycosis caused by Fusarium proliferatum in an immunocompetent patient. J Dermatol 44: 88-

90, 2017.

40. Noguchi H., Matsumoto T., Hiruma M., Kimura U., Yaguchi T., Hirose M., Fukushima S., Ihn H.: Interdigital Hyalohyphomycosis Caused by Members of the Fusarium solani Species Complex. Acta Derm Venereol 99: 835-836, 2019.
41. Nucci M., Anaissie E.: Cutaneous infection by Fusarium species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. Clin Infect Dis 35: 909-920, 2002.
42. Chandler F.W., Watts J.C.: Fusariosis. Pathologic Diagnosis of Fungal Infections (Chandler F.W., Watts J.C. 編), pp.81-84, ASCPpress, Chicago, 1987.
43. Lockhart S. R., Guarner J.: Emerging and reemerging fungal infections. Semin Diagn Pathol 36: 177-181, 2019.
44. Watts J.C., Chandler F.W.: Fusariosis. Pathology of Infectious Diseases (Connor D.H., Chandler F.W., Schwartz D.A., Manz H.J., Lack E.E. 編), vol. 2, pp.999-1001, Appleton and Lange, Stamford, 1997.
45. Karthikeyan R. S., Leal S. M., Jr., Prajna N. V., Dharmalingam K., Geiser D. M., Pearlman E., Lalitha P.: Expression of innate and adaptive immune mediators in human corneal tissue infected with Aspergillus or fusarium. J Infect Dis 204: 942-950, 2011.
46. Sampathkumar P., Paya C. V.: Fusarium infection after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 32: 1237-1240, 2001.
47. Shinozaki M., Okubo Y., Sasai D., Nakayama H., Murayama S. Y., Ide T., Wakayama M., Hiruta N., Shibuya K.: Identification of Fusarium species in formalin-fixed and paraffin-embedded sections by in situ hybridization using peptide nucleic acid probes.

J Clin Microbiol 49: 808-813, 2011.

48. Chen S. C., Perfect J., Colombo A. L., Cornely O. A., Groll A. H., Seidel D., Albus K., de Almedia J. N., Jr., Garcia-Effron G., Gilroy N., Lass-Florl C., Ostrosky-Zeichner L., Pagano L., Papp T., Rautemaa-Richardson R., Salmanton-Garcia J., Spec A., Steinmann J., Arikan-Akdagli S., Arenz D. E., Sprute R., Duran-Graeff L., Freiberger T., Girmenia C., Harris M., Kanj S. S., Roudbary M., Lortholary O., Meletiadis J., Segal E., Tuon F. F., Wiederhold N., Bicanic T., Chander J., Chen Y. C., Hsueh P. R., Ip M., Munoz P., Spriet I., Temfack E., Thompson L., Tortorano A. M., Velegraki A., Govender N. P.: Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect Dis 21: e375-e386, 2021.
49. Colombo A. L., Padovan A. C., Chaves G. M.: Current knowledge of Trichosporon spp. and Trichosporonosis. Clin Microbiol Rev 24: 682-700, 2011.
50. Walsh T.J.: Infections due to Trichosporon species: new concepts in mycology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Current Topics in Medical Mycology (Borgers M, Hay R, Rinaldi MG 編), vol. 5, pp.79-113, Prous Science, Barcelona, 1993.
51. Walsh T.J.: Trichosporonosis. Infectious Disease Clinics of North America 3: 43-52, 1989.
52. Hoy J., Hsu K. C., Rolston K., Hopfer R. L., Luna M., Bodey G. P.: Trichosporon beigelii infection: a review. Rev Infect Dis 8: 959-967, 1986.
53. Tashiro T., Nagai H., Kamberi P., Goto Y., Kikuchi H., Nasu M., Akizuki S.: Disseminated Trichosporon beigelii infection in patients with malignant diseases: immunohistochemical study and review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13: 218-224, 1994.

54. Walling D. M., McGraw D. J., Merz W. G., Karp J. E., Hutchins G. M.: Disseminated infection with Trichosporon beigelii. Rev Infect Dis 9: 1013-1019, 1987.
55. 中村智次, 酒井俊彦, 福澤正男, 羽山正義, 発地雅夫: まれな深在性真菌症の病理 トリコスポロン症を中心に. 日本医真菌学会雑誌 34: 155-163, 1993.
56. de Almeida Junior J. N., Hennequin C.: Invasive Trichosporon Infection: a Systematic Review on a Re-emerging Fungal Pathogen. Front Microbiol 7: 1629, 2016.
57. Chandler F.W., Watts J.C.: Trichosporonosis. Pathologic Diagnosis of Fungal Infections (Chandler F.W., Watts J.C. 編), ASCPpress, Chicago, 1987.
58. Kwon-Chung K. J., Bennett J.E.: Infections due to Trichosporon and other miscellaneous yeast-like fungi. Medical Mycology (Kwon-Chung K. J., Bennett J.E. 編), pp.768-784, Lea & Febiger, Philadelphia, 1992.
59. Kidd Sarah, Halliday Catriona L, Alexiou Helen, Ellis David: Descriptions of Medical Fungi 3rd ed, Adelaide, 2016.
60. Martino P., Venditti M., Micozzi A., Morace G., Polonelli L., Mantovani M. P., Petti M. C., Burgio V. L., Santini C., Serra P., et al.: Blastoschizomyces capitatus: an emerging cause of invasive fungal disease in leukemia patients. Rev Infect Dis 12: 570-582, 1990.
61. Ness M. J., Markin R. S., Wood R. P., Shaw B. W., Jr., Woods G. L.: Disseminated Trichosporon beigelii infection after orthotopic liver transplantation. Am J Clin Pathol 92: 119-123, 1989.
62. Kimura Masatomo, Takahashi Hitoshi, Satou Takao, Hashimoto Shigeo: An autopsy case of disseminated trichosporonosis with candidiasis of the urinary bladder. Virchows Archiv A 416: 159-162, 1989.

63. Obana Y., Sano M., Jike T., Homma T., Nemoto N.: Differential diagnosis of trichosporonosis using conventional histopathological stains and electron microscopy. Histopathology 56: 372-383, 2010.
64. Sadamoto S., Shinozaki M., Nagi M., Nihonyanagi Y., Ejima K., Mitsuda A., Wakayama M., Tochigi N., Murakami Y., Hishima T., Nemoto T., Nakamura S., Miyazaki Y., Shibuya K.: Histopathological study on the prevalence of trichosporonosis in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue autopsy sections by in situ hybridization with peptide nucleic acid probe. Med Mycol 58: 460-468, 2020.
65. Shinozaki M., Okubo Y., Sasai D., Nakayama H., Murayama S. Y., Ide T., Wakayama M., Ishiwatari T., Tochigi N., Nemoto T., Shibuya K.: Development of a peptide nucleic acid probe to Trichosporon species and identification of trichosporonosis by use of in situ hybridization in formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) sections. J Clin Microbiol 51: 295-298, 2013.

Candida auris 感染症

Executive Summary

- *Candida auris* のアウトブレーク株（Clade I, III, IV）は抗真菌薬耐性傾向を示し、免疫抑制患者に血流感染症を生じる。
- 我が国の在来株（Clade II）は比較的感受性かつ低病原性であり、概ね外耳または中耳感染に留まる。
- 腋窩・鼠径部の監視培養において本菌が検出された症例の 30%が血流感染症を生じる。
- 血流感染症例の死亡率は他のカンジダ同様 30%程度である。
- 本感染症の診断は原因菌の検出・同定（培養と MALDI-TOF MS 等）による。
- 本菌は、乾燥表面で少なくとも 4 週間生存するため、容易に院内環境にもちこまれ、定着した場合除菌が困難である。
- 環境中の本菌が院内感染の原因となる。
- 米国では 90%の *C. auris* は FLCZ 耐性、30%が AMPH-B 耐性であり、キャンディン耐性は 5%未満である。また、全てのクラスの抗真菌薬に耐性を示す株も知られている。
- そのため、感受性測定は重要だが、一般に治療の第一選択はキャンディン、第二選択はアムホテリシン B リポソーム製剤である。
- 消毒薬としては、4 級アンモニウム塩に耐性を示す。環境消毒には次亜塩素酸を用いる。
- 接触感染対策が必要である。
- 手指にはアルコール消毒が有効である。
- 治療後も保菌を持続し環境を汚染するので個室管理とする。

- 院内感染対策のために管理部門と協力した対応が必要である。
- 感染の拡大を防ぐためには本感染症例の入院／転院時の情報共有が必要である。
- 症例および菌株登録のために照会先が必要である。

1　はじめに

カンジダ・アウリス（*Candida auris*）は、2000 年のミレニアムを挟んだ頃から突如人類の前に現れ、僅か 10 年程の間に全世界で院内感染としてアウトブレイクを生じた多剤耐性血流感染原因真菌である。その全世界的影響から、WHO は「研究、開発、および公衆衛生対策のための WHO 病原真菌優先病原体リスト」に選択した 19 の病原菌種の中で、本菌を上位 2 位（最重要グループ）に位置づけ、そのリスクと研究・開発の重要性を示している [1)]。本菌が発見命名されたのは我が国 [2)]だが、少なくとも本稿記載時点において我が国における本菌アウトブレイクは知られていない。しかし、ついに本菌による血流感染死亡例が 2023 年に報告された [3)]。また、これに伴って厚生労働省より、事務連絡：「多剤耐性で重篤な感染症を引き起こす恐れのあるカンジダ・アウリス（*Candida auris*）について（情報提供及び依頼)」が発出されるに到った [4)]。国際的人的交流を止めることが出来ない以上、我が国においても本菌アウトブレイクが生じるリスクは常にある。そこで、本件による国内アウトブレイクを未然のものとするべく、現時点における本菌とその感染症の診断、治療、予防をはじめとする感染管理を述べる。

2　原因真菌

2．1　分類

本菌は、2005 年に東京都内にて耳漏検体から分離され 2009 年に *Candida auris* として新種記載 [2]された子嚢菌酵母である。本菌の分類は未だ議論の途上だがサッカロミセス亜門 Saccharomycotina、セリナ目 Serinales に属し [5]、近縁の菌種によるグループとして *Candida haemulonii* Complex [6]として論じられることも多い。カンジダ属の中で最も重要な *C. albicans* とは同目内でありながら系統的には遠い関係にある（図 1）。

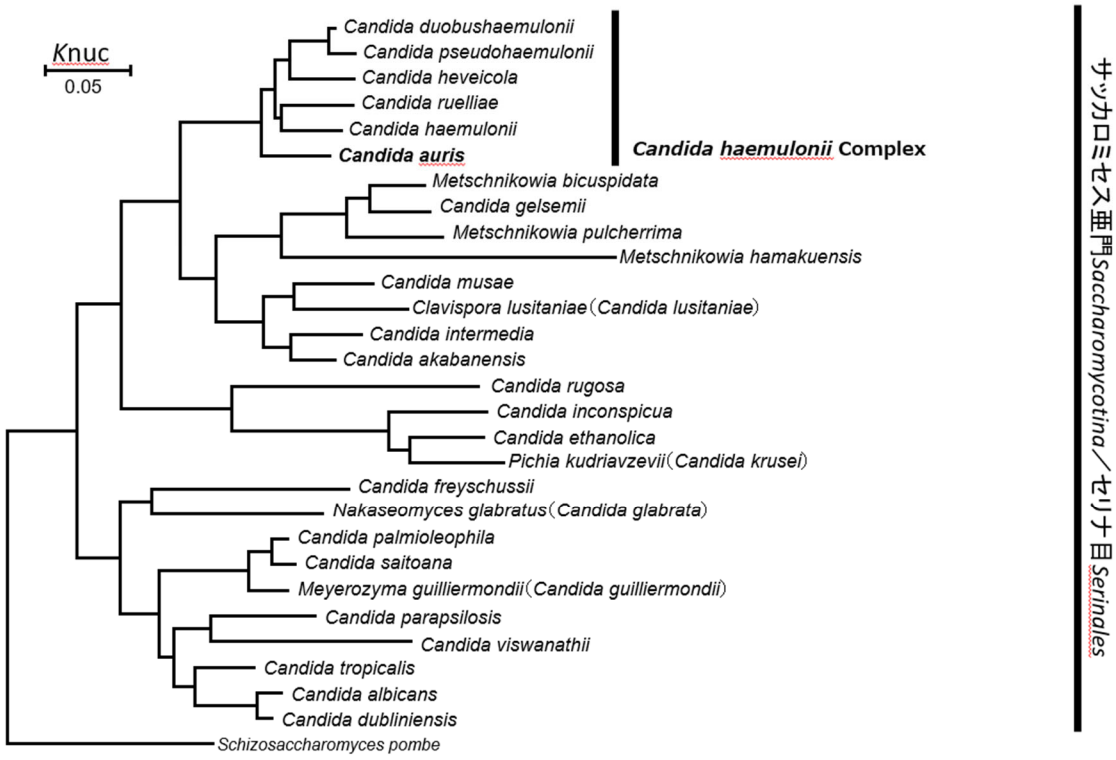
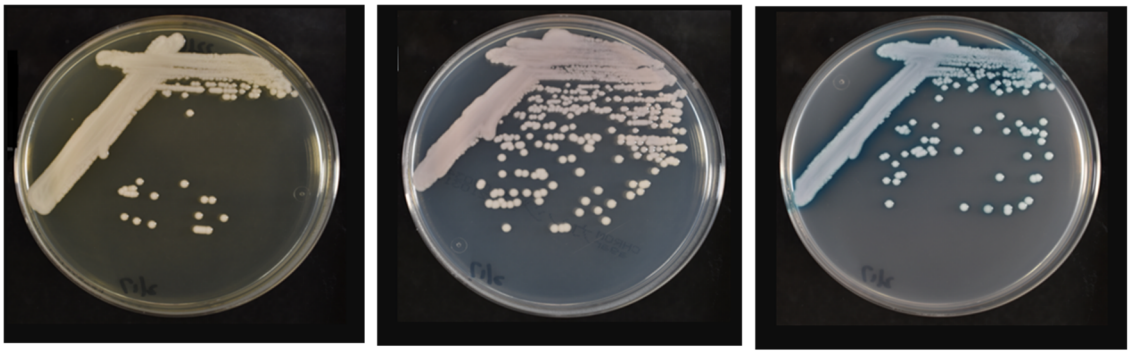


図 1　主要 *Candida* の分子系統に示す *C. auris*（28SrDNA (D1/D2) 塩基配列による）。

2．2　菌学

本菌の集落は、培養が古くなるとやや粘性を帯びた印象となるが、培養 2 日程度まではサブローデキストロース寒天培地等では多くの *Candida* 属と比較して顕著な特徴はない（図 2）。



Saburou dextrose agar　　CHROMagar™ Candida　　CHROMagar™ Candida Plus

図 2　*Candida auris* Clade I の各種寒天培地　35℃ 48 時間培養像 [39]。

本菌は、多極出芽を示す単細胞として増殖する [2]。仮性菌糸は通常認めない。細胞形態は後述する遺伝型（Clade；表 1，図 3）によって若干異なるが、卵形、楕円形、涙滴形、または類球形である。特に本邦在来の Clade II は無染色水封標本上著しい多形ならびに大小不同が示される。

表1　*Candida auris*のClade別性状 [7, 8]

Clade	I	II	III	IV	V
初期発生地	東南アジア	日本・韓国	南アフリカ	南アメリカ	イラン
感染部位	耳部、血液、その他侵襲	主に耳部	耳部、尿路、血流、その他侵襲	血流、その他侵襲	耳部、皮膚及び付属器
流行性	高	低	高	高	低
細胞形態（水封像）	卵形から楕円形	卵形に涙滴形小型細胞が混じる	類球形	類球形	卵形から楕円形？
ゲノムサイズ（Mb）	12.3～12.4	12.1～12.2	12.3～12.7	12.4	12.4
染色体数	7				
MAT	a	α	α	a	不明

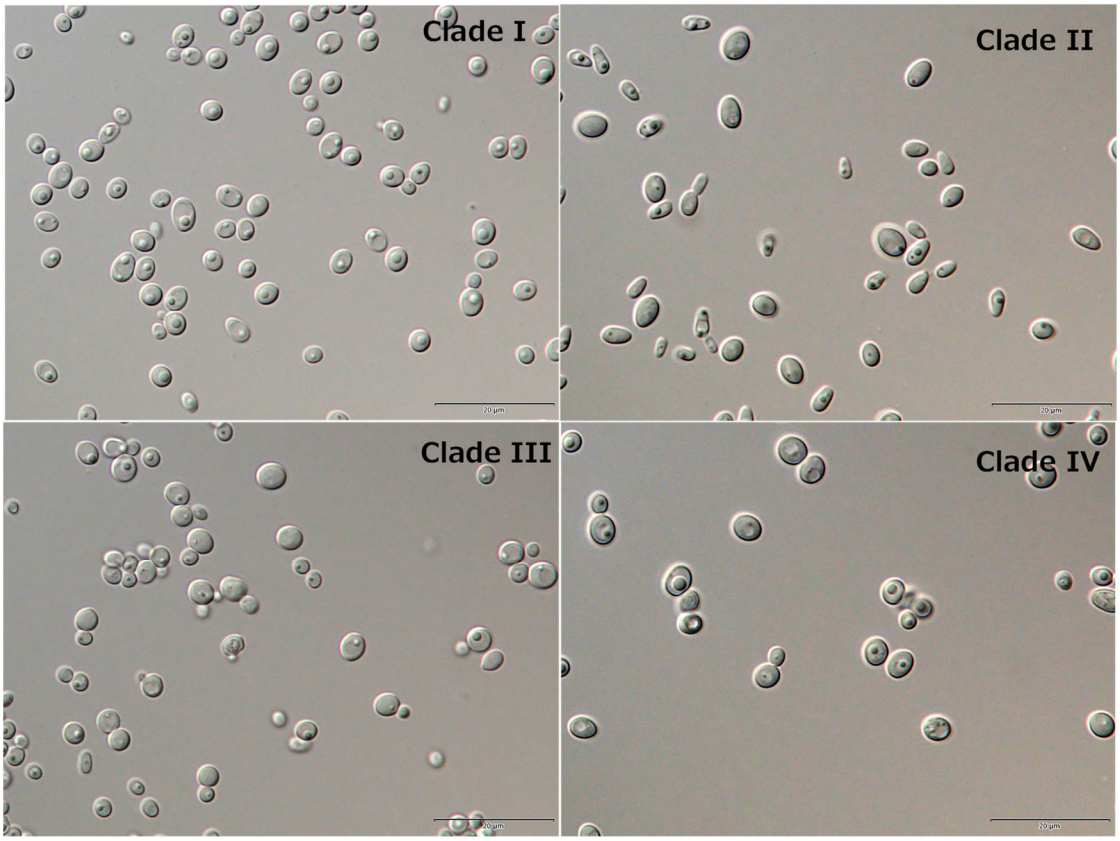


図 3　*Candida auris* 各 Clade にみる細胞（水封 1,000 倍）像。

分子生物学的には、基本的に 1 倍体であるが、時に 2 倍体が知られる。染色体数は 7 本、ゲノムサイズ 12.1 から 12.7Mb（表 1）である。有性生殖は知られていない [6]が、分子生物学的に MAT（mating type）遺伝子を検索した研究では、MAT a と α が Clade 毎に偏っている（表 1）。また染色体レベルにおける再構成が起こりやすいことも知られており [7]、これらが本菌の有性生殖能を失わせた一因とも考えられている。

本菌の至適発育温度は 37℃である [8]が、42℃までは良好に発育する [2]。また、NaCl に対する耐性も高く、10%NaCl 存在下にも発育でき、その際は仮性菌糸発育を示すことが知られている [9]。

2．3　生態（感染源）

本菌の主な生息の場（ニッチ）は知られている限り、ヒトの皮膚・粘膜、および院内環境である[10, 11]。これは、本菌が環境ならびにヒトの皮膚粘膜上において長期の生存が可能であることに由来する。プラスチック平面において、本菌は少なくとも 4 週間程度の生存が示されており[12]、一度本菌に感染した患者からは長期間にわたって皮膚粘膜から菌の分離が得られる。また、健常人は本菌に感受性を持たないが、皮膚粘膜に本菌を定着させることが知られている[13]。これらより、本菌の感染源は院内環境、患者、および健康保菌者と考えることが出来る。

一方、自然界における本菌の生息の場は今もなお明らかではない。分離由来も長らくヒト臨床検体に限られていた。我が国の外耳道由来株が報告された 2 年後には、本菌による韓国から血流感染症（死亡を含む）例が報告された[14]。その後本菌による血流感染症例は、原因菌株の多剤耐性化と高病原化を伴って拡散し、今は全地球規模で報告されている。本菌の最も古い分離菌株は、現在のところ 1996 年に韓国で分離・保存されていた株と考えられている[14, 15]。一方、我が国の保存株の検索では、1997 年の中耳炎症例の耳漏検体分離株に見出されている[16]。

その後、インドにおいてヒトの生活していない海岸から本菌が分離されている[17]が、これが自然界における本菌の生息の場を示しているかどうかは議論の余地がある。本菌が突然人類の前に姿を現した理由も不明であるが、地球温暖化にその理由を求める研究者が主流となりつつある[18]。

2．4　地理的分布

自然界における生息の場が不明である以上、現状において本菌の地理的分布は、本菌感染症の地理的分布となる。本菌感染症は、南極を除くすべての大陸の少なくとも 47 国から報告されており、北米と欧州を中心として重大な院内感染（アウトブレイク）を生じている [19]。

また、本菌には 5 つの遺伝子型：クレード（Clade I-V；表 1）が知られている [11, 20]。既に多くの国では各クレードが入り交じっているが、各々の起原は、Clade I：インド・南アジア、Clade II：日本・韓国、Clade III：南アフリカ、Clade IV：南アメリカ、Clade V：イランであり、ほぼ同時に感染症原因菌として出現したものと考えられている [20]。

2．5　抗真菌薬等感受性

カンジダ・アウリスは極めて高い耐性獲得能を持つ。米国では 90%の *C. auris* は FLCZ 耐性、30%が AMPH-B 耐性であり、キャンディン耐性は 5%未満である。また、全てのクラスの抗真菌薬に耐性を示す株も知られている [14, 23]。本菌に対する抗菌薬感受性としては米国 CDC より暫定案が報告されている（表 2）[24]が、AMPH-B に対する感受性としては E-test によらなければ耐性の検出が困難であることが知られている [25]が、我が国では当該キットの販売が中止されていることが問題である。

表 2　米国疾病管理センター（CDC）による *Candida auris* に対する暫定 MIC ブレークポイント [24)]

クラス	抗真菌薬	暫定MICブレークポイント(μg/mL)	注
ポリエン	AMPH-B	≥2	1
トリアゾール	FLCZ	≥32	
	VRCZ 他	NA	2
キャンディン	MCFG	≥ 4	
	CPFG	≥ 2	

USA では 90%の *C. auris* は FLCZ 耐性、30%が AMPH-B 耐性であり、キャンディン耐性は 5%未満である。また、全てのクラスの抗真菌薬に耐性を示す株も知られている。

注 1：MIC≥2 の株は AMPH-B 耐性と判定する。E-test による MIIC 値 1.5 は切り上げて 2 と判定しなくてはならない。

注 2：時に交差耐性を示す事から FLCZ に対する MIC を参考として治療薬選択の参考にする。

3　感染症と制御

3.1.　疫学

カンジダ・アウリスに対する感染管理は、基本的に通常の院内感染としてのカンジダ症対策の域を出ない。但し、その高い病原性と耐性化傾向、ならびに環境中で長期間生存できる性質から、一度院内環境に定着を許容するとその管理は困難を極める [14)]。

上述の通り自然界における本菌の生息の場は今もなお明らかではなく、例外的な報告を除けば、ヒトと院内環境が実質的にあきらかな本菌の感染源となっている。

本菌感染症は、皮膚粘膜への単純な定着を除けば、基本的に真菌血症であり、他の深在性カンジダ症と同様に ICU 等で管理されている重篤な症例に診られる [11)]。その危険因子として、高齢、糖尿病、最近の手術、体内留置物（中心静脈カテーテルなど）、免疫抑制状態、血液透析の使用、好中球減少状態、慢性腎障害、広域抗菌薬および／または抗真菌薬の使用などが知られる [26)]。

我が国の「在来株（Clade II）」は比較的感受性・低病原性である。帝京大学カンジダ・アウリス　レファレンスセンターに寄せられた菌株情報として把握している限り（表 3；2023 年 10 月 12 日時点）、直近の血流感染死亡 1 例[3)]を除けば、我が国で知られている本菌の感染は全国に及ぶものの中耳または外耳道感染に限られている。

表3　帝京大学医真菌研究センターカンジダ・アウリス　レファレンスセンターに寄せられたレファレンス依頼に基づく都道府県別*Candida auris*分離症例数

分離都道府県	分離症例数	注
東京	14	
福岡	12	1
千葉	4	2
栃木	4	
兵庫	2	
神奈川	1	
愛知	2	
岩手	1	
合計	40	

注　以下注1および2の症例を除いて全てClade II株である。また、注1の症例を除いて全ての症例が中耳または外耳道感染症である。。

1： Clade Iによる海外輸入全身感染死亡例1例を含む。2：Clade Iによる外耳道感染2例を含む。

しかし、今後侵入が予想される海外の「パンデミック株（Clade I, III, および IV）」は多剤耐性傾向が知られている上、腋窩・鼠径等皮膚定着症例の 30%程度が真菌血症を生じ、その 30-60%程度が致命的である[11,14)]。また，プラスチック等の平滑表面においても長く生き残ることが可能であることから院内感染原因真菌として腋窩体温計による院内感染伝播が報告されるなど、従来の真菌感染管理上経験がない脅威となっている[27–30)]。

「パンデミック株」が主流となっている海外の臨床において、カンジダ・アウリスは血流感染原因菌と認識されているが、創傷感染および、留置カテーテルなどに関連した尿路感染も知られている[14, 29, 30]。

また、COVID-19 に関連した本菌の院内アウトブレイクの海外報告がなされていることから、一層の監視が求められる[31–33]。我が国の輸入死亡例[3]もこの流れにあるものと言える。

3.2. 培養

本菌は、一般のカンジダ属酵母同様に通常の真菌培養用の培地（クロラムフェニコール添加サブローデキストロース寒天培地、ポテトデキストロース寒天培地、ならびに市販されているカンジダ用呈色培地等；図 2）で培養が可能であることから、培養による検体および環境の監視が可能である。また、後述する市販または研究検査システム培地を用いることによって、選択的培養または鑑別が期待できる。

C. albicans が健常人の口腔から消化管全般や泌尿器系に寄生するのとは異なり、本菌は主に皮膚に定着することが普通であり、口腔、食道、または腸粘膜から分離されることはまれである[21]。本菌の消化管定着性が低い理由としては、腸内環境等の嫌気的環境への順応性が低い可能性[34]や、唾液中の抗菌ペプチドに感受性を示す[35]ことが示唆されている。

3.3. 検出と同定

本菌の検出と同定に使用できる市販または研究検査システムを表 4 および 5 にまとめた。検出に当たっては、遺伝子診断法を除いて菌の分離培養が必要である。

表4 国内で利用可能な*Candida auris*に対する特異的検出・鑑別・同定が可能な市販システム（21）

分類	キット・システム等（製造販売者）	備考
培養法	CHROMagar™ Candida Plus media (関東化学株式会社)	初代培養によりC. aurisの簡易鑑別が可能となる上、Clade IIの識別も可能だが、呈色培地の限界に注意
生化学的同定法	API ID 32 C V4.0 （ビオメリュー・ジャパン株式会社）	既存のデータベースでは同定できないが、文献に従ってRaffinoseとD-xyloseによる発育を勘案することにより同定可能
	VITEK ® 2 YST ID card（ビオメリュー・ジャパン株式会社）	菌株によって同定できない場合がある
MALDI-TOF MS	MALDIバイオタイパー（ブルカー・ダルトニクス株式会社）	最新のデータベースにより信頼性が高い同定が可能
	VITEK ® MS	最新のデータベースにより信頼性が高い同定が可能

表5 *Candida auris*の検出・同定・型別に用いられる研究検査システム

分類	方法	概要
培養法	Salt/Dulcitol enrichment broth（21）	初代培養により*C. auris*の選択培養が可能
	Raffinose／D-xylose法（35）	Raffinoseを利用しD-xyloseを利用しないことにより同定可能
遺伝子同定法	大サブユニットrDNA（D1/D2）またはITS rDNA塩基配列解析（サンガー）法（21）	PCR直接塩基配列決定法により同定可能
遺伝子検出同定（診断）法	定量PCR法（21）	臨床検体、および環境検体からの検出、および分離株の同定が可能
	LAMP法（42）	臨床検体、および環境検体からの検出、および分離株の同定が可能
遺伝子（Clade）型別法	次世代シークエンシング法（11）	高い信頼性により既知の全てのClade I-Vを識別し、菌株識別も可能
	塩基配列解析（サンガー）法	単一PCR直接塩基配列の決定により、Cladeを簡易に識別可能

本菌は新種であるため一般的な検査室に導入されている生化学的同定法のデータベースには収載されていないことから同定できず、誤同定に至ることが知られている [14]。しかし、我々の研究によれば本菌特異的な生化学的パターンも見出されている [36]ことから、従来の同定システムによる本菌の同定も今後可能になるものと思われる。

現状において我が国の臨床で保険適用下に使用可能な同定法は MALDI-TOF MS に限られるが、その利用が可能であれば簡便かつ信頼性高い同定が期待できる [37]。また、我が国において多用されている酵素基質培地を改変した本菌の鑑別培地 [38–40]も市販されており、単独集落の色調から低病原性の本菌「在来株：Clade II」の鑑別も可能（図 4, 5）[40]なことから、その活用も期待できる。但し、本法のみによって本菌の同定は出来ないことに留意する。また、本菌の高い高温耐性 [2]を利用して、42℃発育能によって他のカンジダ属と鑑別することも限界はあるものの可能である [19]。

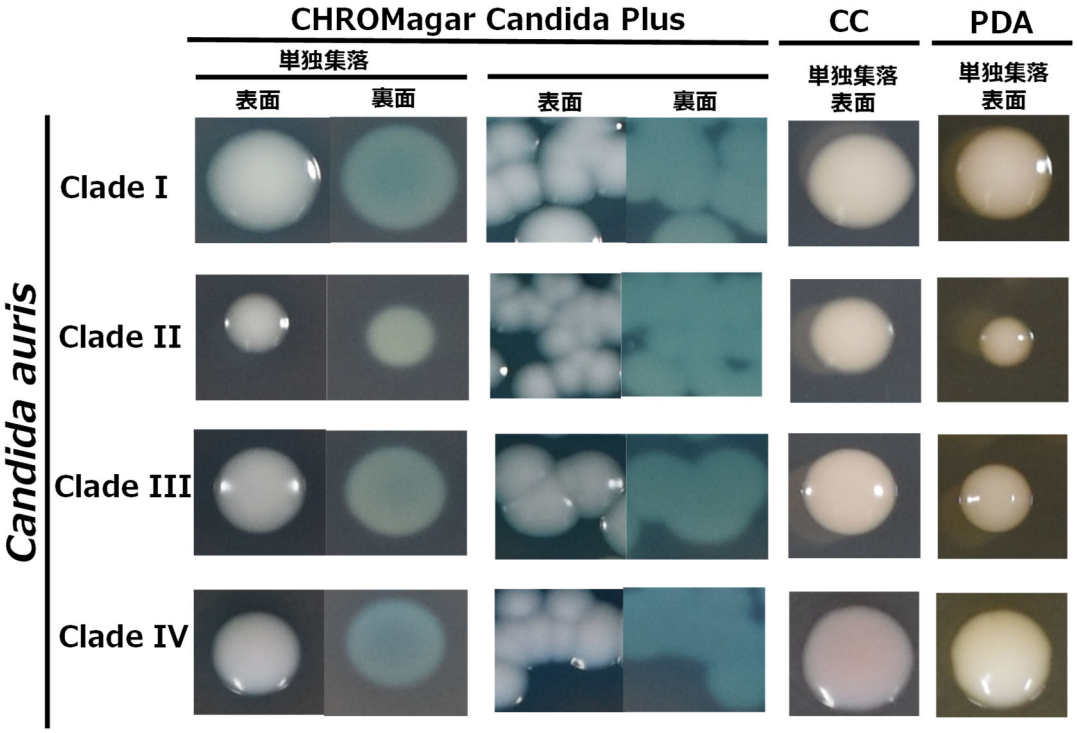


図 4　各種培地における *Candida auris* の集落性状 [39]。

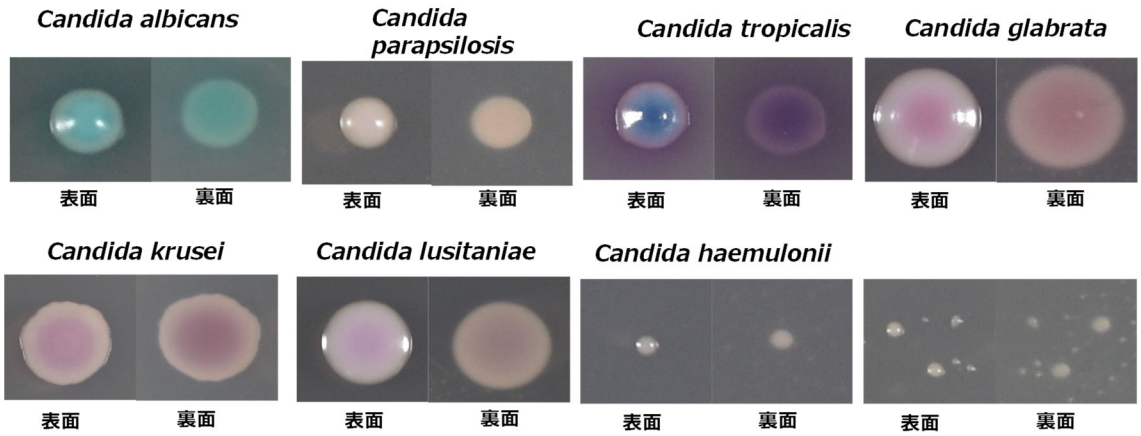


図 5　**CHROMagar Candida Plus 培地における各種 *Candida* の集落性状** [39]。

分子生物学的同定法では、一般に大サブユニット・リボソーム RNA 遺伝子の部分配列［LSU r DNA（D1/D2）］と、同スペーサー領域［ITSrDNA］の塩基配列によって同定できる [2]。本菌の遺伝子（Clade）型別は、一般に次世代シークエンサー解析 [11]が必要だが、簡易的なサンガー法による塩基配列解析による型別法も報告されており [50]、実用的である。

遺伝子診断法としては、定量 PCR 法 [41]が一般的であるが、より簡便かつ機材的に安価な LAMP 法 [42]も開発されておりその活用が期待される。

3.4.　抗真菌薬感受性と治療

本菌は極めて高い耐性獲得能を持つ [29]。一般に本菌分離株の約 90%が少なくとも 1 種類の抗真菌薬に耐性を獲得していると推定され、30～41%が 2 種類の薬剤に耐性を持ち、約 4%は 3 つの主要な抗真菌薬クラスに耐性を持つことが知られている [14, 43]。その中でも、フルコナゾールやアムホテリシン B に耐性のある *C. auris* の分離株は比較的多いが、ミカファンギンやカスポファンギン等のキャンディン系薬に耐性の分離株は稀であることから、本菌治療上の第 1 選択薬としてはキャンディン系薬を推奨する(III-A)。同薬に低感受性であることが

明らかになった場合の第二選択薬としてアムホテリシン B リポソーム製剤を推奨する[14] (III-A)。

感受性測定上は、通常行われている CLSI M27 4th edition[44] では上述の通り AMPH-B 低感受性株の検出が出来ない可能性があるので留意する。

本菌の耐性機序は Clade 毎に特徴があり、Clade I では、3 種類の主要な抗真菌薬すべてに耐性を示す高度耐性株が観察される。*ERG*11 の Y132F はアゾール耐性に，*FKS*1 の S639P はキャンディン耐性に関連する変異として最も広く見られる。また、*ERG*11 のコピー数変異は Clade III に多くみられ、FLCZ 耐性と関連していたとされる[45]。また、本菌のアウトブレイク株は強力なバイオフィルム形成能を有することも示されており、バイオフィルム形成下の本菌は如何なる抗真菌薬にも感受性を示さないことから、各種ディバイスに関連した本菌感染リスクが示された[46]。本菌に対する予防・治療のための新規抗真菌剤候補としては、抗菌ペプチド、併用療法、免疫療法、金属・ナノ粒子、天然化合物、再利用薬などの新しい抗真菌化合物が探索されている[46]。

3.5. 予防と感染対策

本菌はヒトの皮膚および粘膜表面や環境表面で少なくても数週間生存し、四級アンモニュウム塩等一般的に使用されているいくつかの消毒剤に耐性を示すことが知られている。次亜塩素酸等を使用した環境管理が求められる[14, 47]。通常の手指消毒に用いられているエタノール消毒薬の使用は推奨されている[14]。米国環境保護庁（EPA）は、本菌に対して有効な消毒薬のリスト（リスト P）を公開している[48]。

本菌の環境表面における生き残りやすさが、医療現場で頻繁に見られる本菌の院内感染の原因と考えられていること、これに加えて一度カンジダ・アウリ

スによる急性感染から回復した症例が数ヶ月以上にわたって本菌を保菌し続けるケースがあり、環境の消毒と監視が求められることにも留意しなくてはならない[14]。

また、本菌が分離された症例に対しては接触予防策が必要である。

海外の流行地域（表示する）からの症例を受け入れる際には、上述の培地を用いたスクリーニングとして表皮（特に腋窩・鼠径）および粘膜の監視培養が必要である（IIIA）。

症例から長期間にわたって本菌が散布されることを考慮すると、本症症例には継続的な個室等隔離管理（症例が複数に及ぶ場合は適切なコホート化）が必要である。また、本菌流行地域からの症例受け入れに際しては、本菌定着の有無を照会するべきであり、また症例を他施設に搬送する際にも同様に情報提供が必須と考えなくてはならない[14]。本菌感染症の管理に当たっては、通常の感染管理の枠を超えて、医療機関間、施設内管理部門から、国家的な感染制御システムの枠組としての取り組みが必要とされる[14, 49, 51]。

4. おわりに

以上カンジダ・アウリスの問題と対策の大枠を述べたが、未だに我が国では本菌ならびに本菌感染症について周知が不足していることから、ある日突然本菌アウトブレイクに見舞われる危険に無防備である。

冒頭に述べたように、厚生労働省は各地方行政に対して本菌および感染症についての情報提供を求めており、専門機関連絡先として、国立感染症研究所真菌部、同実地疫学研究センターならびに国立国際医療センター国際感染症センターを指定していることから、適切な照会が必要である。

一方、本菌同定・型別を含めて対応できる施設は限られていることから、帝京大学医真菌研究センターは本菌発見・命名者の責務として、「在来株の分布と性状を明らかにし、パンデミック株の侵入を監視し、対策を図る」ことを目的とした、カンジダ・アウリス　レファレンスセンター（CARC）を帝京大学医真菌研究センターに設置し、①*Candida auris* が疑われる菌株（CHROMagar Candida 上白色からピンクの集落、CHROMagar Candida Plus 上疑わしい呈色の集落）のレファレンス、②本菌と関連菌種のカルチャーコレクション整備、③抗真菌薬感受性を含む表現形ならびに遺伝型解析、および④耐性機序・病原性の解析を行っている。

本件御照会は、槇村　makimura@med.teikyo-u.ac.jp 迄頂けることを願い稿を終えたい。

文献

1. World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. WHO https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241 (2022).
2. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H 2009: *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiol Immunol. 53(1):41-44.
3. Ohashi Y, Matono T, Suzuki S, Yoshino S, Alshahni MM, Komori A, Makimura K. The first case of clade I *Candida auris* candidemia in a patient with COVID-19 in Japan. J Infect Chemother. 2023 Jul;29(7):713-717.
4. 厚生労働省健康局結核感染症課/医政局地域医療計画課:事務連絡　2023 年 5 月 1 日　多剤耐性で重篤な感染症を引き起こす恐れのあるカンジダ・アウリス（Candida auris）について（情報提供及び依頼）https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001093562.pdf（2023 年 6 月 5 日接続）
5. Groenewald M, Hittinger CT, Bensch K, Opulente DA, Shen X-X, Li Y, Liu C, LaBella AL, Zhou X, Limtong S, Jindamorakot S, Gonçalves P, Robert V, Wolfe KH, Rosa CA, Boekhout T, Čadež N, Péter G, Sampaio JP, Lachance M-A, Yurkov AM, Daniel H-M, Takashima M, Boundy-Mills K, Libkind D, Aoki K, Sugita T, Rokas A (2023). A genome-informed higher rank classification of the biotechnologically important fungal subphylum Saccharomycotina. Studies in Mycology 105: 1–22.
6. Gómez-Gaviria M, Martínez-Álvarez JA, Chávez-Santiago JO, Mora-Montes HM. *Candida haemulonii* Complex and *Candida auris*: Biology, Virulence Factors, Immune Response, and Multidrug Resistance. Infect Drug Resist. 2023 Mar 14;16:1455-1470.

7. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, Forsberg K, Lockhart SR, Adam R, Alanio A, Alastruey-Izquierdo A, Althawadi S, Araúz AB, Ben-Ami R, Bharat A, Calvo B, Desnos-Ollivier M, Escandón P, Gardam D, Gunturu R, Heath CH, Kurzai O, Martin R, Litvintseva AP, Cuomo CA. Tracing the Evolutionary History and Global Expansion of *Candida auris* Using Population Genomic Analyses. mBio. 2020 Apr 28;11(2):e03364-19.
8. Muñoz JF, Welsh RM, Shea T, Batra D, Gade L, Howard D, Rowe LA, Meis JF, Litvintseva AP, Cuomo CA. Clade-specific chromosomal rearrangements and loss of subtelomeric adhesins in *Candida auris*. Genetics. 2021 May 17;218(1):iyab029.
9. Du M, Hu W, Tamura T, Alshahni MM, Satoh K, Yamanishi C, Naito T, Makimura K. Investigation of the Physiological, Biochemical and Antifungal Susceptibility Properties of *Candida auris.* Mycopathologia. 2021 May;186(2):189-198.
10. Wang X, Bing J, Zheng Q, Zhang F, Liu J, Yue H, Tao L, Du H, Wang Y, Wang H, Huang G. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. Emerg Microbes Infect. 2018 May 18;7(1):93. doi: 10.1038/s41426-018-0095-0. PMID: 29777096; PMCID: PMC5959928.
11. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. Clin Infect Dis. 2017; 64(2):134–140.
12. Ruiz-Gaitan A, Martinez H, Moret AM, Calabuig E, Tasias M, Alastruey-Izquierdo A, et al. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019; 17(4):295–305.

13. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, Litvintseva AP. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. J Clin Microbiol. 2017 Oct;55(10):2996-3005.
14. CDC 2021. Candida auris. https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html (2023 年 6 月 55 日接続)
15. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. J Clin Microbiol. 2011; 49(9):3139–3142. https://doi.org/10.1128/JCM.00319-11 PMID: 21715586.
16. Oh BJ, Shin JH, Kim MN, Sung H, Lee K, Joo MY, et al. Biofilm formation and genotyping of *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii,* and a proposed new species (*Candida auris*) isolates from Korea. Med Mycol. 2011; 49(1):98–102.
17. Sekizuka T, Iguchi S, Umeyama T, Inamine Y, Makimura K, Kuroda M, Miyazaki Y, Kikuchi K. Clade II Candida auris possess genomic structural variations related to an ancestral strain. PLoS One. 2019 Oct 9;14(10):e0223433.
18. Arora, P., Singh, P., Wang, Y., Yadav, A., Pawar, K., Singh, A., Padmavati, G., Xu, J., & Chowdhary, A. (2021). Environmental Isolation of *Candida auris* from the Coastal Wetlands of Andaman Islands, India. mBio, 12(2), e03181-20.
19. Casadevall, A.; Kontoyiannis, D.P.; Robert, V. On the Emergence of Candida auris: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. mBio 2019, 10.
20. Maphanga TG, Mpembe RS, Naicker SD, Govender NP; for GERMS-SA. In Vitro Antifungal Activity of Manogepix and Other Antifungal Agents against South African Candida auris Isolates from Bloodstream Infections. Microbiol Spectr. 2022 Feb 23;10(1):e0171721.

21. Lockhart SR, Lyman MM, Sexton DJ. Tools for Detecting a "Superbug": Updates on Candida auris Testing. J Clin Microbiol. 2022 May 18;60(5):e0080821.
22. Chow NA, de Groot T, Badali H, Abastabar M, Chiller TM, Meis JF. Potential fifth clade of *Candida auris*, Iran, 2018. Emerg Infect Dis. 2019; 25(9):1780–1781. Epub 2019 Jul 17.
23. Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. Clin Infect Dis. 2017; 64(2):134–140.
24. CDC: *Candida auris*―Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation. https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html（2023 年 4 月 23 日接続）
25. Natalie S. Nunnally, Tajah Damm, Shawn R. Lockhart, Elizabeth L. Berkow: Categorizing Susceptibility of Clinical Isolates of Candida auris to Amphotericin B, Caspofungin, and Fluconazole by Use of the CLSI M44-A2 Disk Diffusion Method, Journal of Clinical Microbiology, 59 e02355-20, 2021
26. Ruiz-Gaitan A, Martinez H, Moret AM, Calabuig E, Tasias M, Alastruey-Izquierdo A, et al. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019; 17(4):295–305
27. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, Moir I, Moroney R, Quan TP, et al. A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. N Engl J Med. 2018; 379(14):1322–1331.
28. Akinbobola AB, Kean R, Hanifi SMA, Quilliam RS. Environmental reservoirs of the

drug-resistant pathogenic yeast Candida auris. PLoS Pathog. 2023 Apr 13;19(4):e1011268.

29. Ashkenazi-Hoffnung L, Rosenberg Danziger C. Navigating the New Reality: A Review of the Epidemiological, Clinical, and Microbiological Characteristics of *Candida auris*, with a Focus on Children. J Fungi (Basel). 2023 Jan 28;9(2):176.
30. Prestel C, Anderson E, Forsberg K, et al. *Candida auris* Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit — Florida, July–August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:56–57.
31. Frías-De-León, M.G.; Pinto-Almazán, R.; Hernández Castro, R.; García-Salazar, E.; Meza-Meneses, P.; Rodríguez Cerdeira, C.; Arenas, R.; Conde Cuevas, E.; Acosta-Altamirano, G.;Martínez-Herrera, E. Epidemiology of Systemic Mycoses in the COVID-19 Pandemic. J. Fungi 2021, 7, 556.
32. Khojasteh S, Jafarzdeh J, Hosseini SA, Haghani I, Turki H, Aghaei Gharehbolagh S, Abastabar M, Mahmoudi S. Candida auris and COVID-19: A health threatening combination. Curr Med Mycol. 2022 Sep;8(3):44-50.
33. Day AM, McNiff MM, da Silva Dantas A, Gow NAR, Quinn J. Hog1 Regulates Stress Tolerance and Virulence in the Emerging Fungal Pathogen Candida auris. mSphere. 2018 Oct 24;3(5):e00506-18.
34. Pathirana RU, Friedman J, Norris HL, et al. Fluconazole-Resistant Candida auris Is Susceptible to Salivary Histatin 5 Killing and to Intrinsic Host Defenses. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018 Feb;62(2):e01872-17.
35. Du M, Hu W, Tamura T, Alshahni MM, Satoh K, Yamanishi C, Naito T, Makimura K. Investigation of the Physiological, Biochemical and Antifungal Susceptibility Properties of *Candida auris.* Mycopathologia. 2021 May;186(2):189-198.

36. Vatanshenassan M, Boekhout T, Mauder N, Robert V, Maier T, Meis JF, Berman J, Then E, Kostrzewa M, Hagen F. Evaluation of microsatellite typing, ITS sequencing, AFLP fingerprinting, MALDI-TOF MS, and Fourier-transform infrared spectroscopy analysis of *Candida auris*. J Fungi (Basel). 2020;6:146.
37. Borman A.M., Fraser M., Johnson E.M. (2020) CHROMagarTM Candida Plus: A novel chromogenic agar that permits the rapid identification of *Candida auris*. Med Mycol. 59: 253–58.
38. Mulet Bayona J.V., Salvador García C., Tormo Palop N., Gimeno Cardona C. (2020) Evaluation of a novel chromogenic medium for *Candida* spp. identification and comparison with CHROMagar™ Candida for the detection of *Candida auris* in surveillance samples. Diagn Microbiol Infect Dis. 98: 115168.
39. Tamura T, Alshahni MM, Makimura K. Evaluation of CHROMagar™ Candida Plus chromogenic agar for the presumptive identification of Candida auris. Microbiol Immunol. 2022 Jun;66(6):292-298.
40. Katiyar S, Edlind T. 2020. Locus CauMT1 provides a higher-resolution alternative to ribosomal gene sequencing for initial *Candida auris* genotyping. J Clin Microbiol 58:e01039-20.
41. Ruiz-Gaitan A, Martinez H, Moret AM, Calabuig E, Tasias M, Alastruey-Izquierdo A, et al. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019; 17(4):295–305.
42. Yamamoto M, Alshahni MM, Tamura T, Satoh K, Iguchi S, Kikuchi K, Mimaki M, Makimura K. Rapid detection of *Candida auris* based on loop-mediated isothermal amplification (LAMP). J Clin Microbiol. 2018;56:e00591-e618.

43. Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. Clin Infect Dis. 2017; 64(2):134–140.

44. CLSI:M27　Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 4th Edition,　2017.

45. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, Forsberg K, Lockhart SR, Adam R, Alanio A, Alastruey-Izquierdo A, Althawadi S, Araúz AB, Ben-Ami R, Bharat A, Calvo B, Desnos-Ollivier M, Escandón P, Gardam D, Gunturu R, Heath CH, Kurzai O, Martin R, Litvintseva AP, Cuomo CA. Tracing the Evolutionary History and Global Expansion of Candida auris Using Population Genomic Analyses. mBio. 2020 Apr 28;11(2):e03364-19.

46. Bandara N, Samaranayake L. Emerging and future strategies in the management of recalcitrant Candida auris. Med Mycol. 2022 Mar 17;60(4):myac008.

47. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, Moir I, Moroney R, Quan TP, et al. A Candida auris outbreak and its　control in an intensive care setting. N Engl J Med. 2018; 379(14):1322–1331.

48. EPA：List-P.　https://www-epa-gov.translate.goog/pesticide-registration/list-p-antimicrobial-products-registered-epa-claims-against-candida-auris?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ja&_x_tr_hl=ja&_x_tr_pto=sc　（2023 年 6 月 1 日接続）

49. Aldejohann AM, Wiese-Posselt M, Gastmeier P, Kurzai O. Expert recommendations for prevention and management of *Candida auris* transmission. Mycoses. 2022 Jun;65(6):590-598.

50. Katiyar S, Edlind T. 2020. Locus CauMT1 provides a higher-resolution alternative to ribosomal gene sequencing for initial *Candida auris* genotyping. J Clin Microbiol 58:e01039-20.

51. UK Health Security Agency: Closed consultation Candida auris: laboratory investigation, management and infection prevention and control (draft) Published 14 June 2023. https://www.gov.uk/government/consultations/candida-auris-update-to-management-guidance/candida-auris-laboratory-investigation-management-and-infection-prevention-and-control-draft(2023 年 10 月 12 日接続)

ムーコル症の診断

Executive summary

I. 特徴

- ムーコル症（mucormycosis）はムーコル目（ケカビ目）（Mucorales）に属する真菌による感染症の総称である。
- 血液疾患等を有する免疫不全患者やコントロール不良の糖尿病患者に発症する。
- 我が国の発症頻度は人口 10 万対 0.2 と推計され、侵襲性肺アスペルギルス症の 5 分の 1 程度と考えられる。
- ムーコル症の病型には肺型、鼻眼窩脳型、消化管型、皮膚型、播種型の 5 つに大別される。
- 病型は基礎疾患やリスクファクターとの関連性があり、肺型は血液疾患患者に、鼻脳型はコントロール不良の糖尿病患者に多い。
- その予後は極めて不良であるが、近年早期診断・治療で改善している。

II. 診断

- 副鼻腔 CT や胸部 CT 検査による画像検査が有用である。
- 胸部 CT では 10 個以上の結節の存在や副鼻腔炎の関与、胸水、Reversed halo sign 等はムーコル症を疑う所見であるが、例外も多い。
- 確定診断には菌学的、病理組織学的検査が重要である。
- 培養陽性後の菌種同定は、かつて形態学的同定が中心であったが、現在は質量分析器（TOF-MS）や遺伝子検査が利用されている。
- 病理組織では、幅が広くて不整形で、中隔はほとんどみられず、直角に近い

分岐を有する糸状菌を認める。

- β グルカン検査は補助診断に有用ではない。また、現在実用化された抗原検査等のスクリーニング検査はない。
- 遺伝子学的検査の有用性が示唆されており、病理組織からの遺伝子検出が行われているが、臨床検体を対象とした遺伝子検査はまだ一般には行われていない。
- ムーコル症の診断・治療に関する欧州グローバルガイドラインが発表されている。
- ムーコル症の診断・治療に関する診療バンドルが発表されている。

Literature review

I. 特徴

【原因真菌】

ムーコル症はムーコル目を原因とする予後不良の真菌症である。ムーコル目は、かつて接合菌門（Zygomycota）に含まれていたため、その感染症は接合菌症（zygomycosis）と呼ばれていた。しかし、2007 年に英国菌学会で提案された分子生物学的な手法を用いた菌類全体の分類体系の見直しが行われ[1]、接合菌門は消滅して、門不明（incertae sedis）ケカビ亜門（Mucoromycotina）ムーコル目に分類された。それに伴い接合菌症（zygomycosis）という用語は使用されなくなっている。

主な原因真菌としては、リゾプス属（*Rhizopus*）、ムーコル属（*Mucor*）、カニングハメラ属（*Cuninghamella*）、リクテミア属（*Lichtheimia*）（以前のアブシジア属（*Absidia*））、リゾムーコル属（*Rhizomucor*）等がある[2]。いずれも土壌や植物

表面に広く生息している環境常在真菌であるが、一部の菌は発酵食品の製造にも利用されている。*Rhizopus* 属、*Lichtheimia* 属、*Mucor* 属による報告が多く，なかでも *Rhizopus arrhizus*（*Rhizopus oryzae*）が最も多いと報告されている（表 1）。*Apophysomyces variabilis* はアジアに多く、*Lichtheimia* 属は欧州に多い[3]。欧州のムーコル症の原因菌種の内訳は *Rhizopus* 属 (34%)、*Mucor* 属 (19%)、*Lichtheimia* 属(19%) と報告されている[4]。一方、我が国におけるムーコル症の原因真菌種に関する詳細な疫学研究はない。

表 1　ムーコル症での検出菌種

分離菌種	患者数 人（%）　*合計465人
Rhizopus species Not speciated *R. oryzae* *R. rhizopodiformis* *R. microsporus* *R. nigricans* *R. stolonifera*	218人（47%） 125人（27%） 55人（12%） 20人（4%） 11人（2%） 7人（2%） 1人（1%）
Mucor species	85人（18%）
Cunninghamella bertholletiae	34人（7%）
Apophysomyces elegans	27人（6%）
Absidia species	25人（5%）
Saksenaea species	21人（5%）
Rhizomucor pusillus	19人（4%）
Entomophthora spcies	13人（3%）
Conidiobolus species	10人（2.2%）
Basidiobolus species	9人（2%）
Cokeromyces species	3人（0.6%）
Syncephalastrum species	1人（0.2%）

文献 2　Table 3.を一部改変

【ムーコル症の疫学】

近年、ムーコル症の発症頻度は免疫不全患者の増加とともに増加している。各国のムーコル症の発症頻度を検討した解析では、我が国のムーコル症の発症頻度は人口 10 万対 0.2 で、侵襲性アスペルギルス症（人口 10 万対 1）の約 5 分の

１程度と推計されている。ちなみに他の国における人口 10 万対の発症頻度は、米国 0.3、英国 0.09、フランス 0.12、カナダ 0.12 に対して、インド 14 やパキスタン 14 では発症頻度が極端に高い[3]。インドではコントロール不良の糖尿病患者に鼻脳型のムーコル症が多いことが知られている[5] 。

我が国の病理剖検例（1989 年～2013 年、11,149 例）における内臓真菌症の疫学調査の結果、真菌症全体（571 例）では、アスペルギルス属が 45.4%と最も多く、次いでカンジダ属 24.0%、ムーコル属 5.6%であった。患者背景別の真菌症発症頻度の解析では、血液悪性腫瘍を除く真菌症（442 例）ではアスペルギルス属 46.0%、カンジダ属 26.5%、ムーコル属 2.6%で、ムーコル属の関与は限られていたが、血液悪性腫瘍患者のうち白血病（90 例）ではアスペルギルス症 46.7%、カンジダ症 11.1%、ムーコル症 16.7%とムーコル属を原因とする真菌症の比率が高いことが報告されている（図 1）。経年的な推移では、ムーコル症は 1989 年 3.7%、1993 年 3.4%、1997 年 3.6%、2001 年 3.5%、2005 年 4.5%、2009 年 3.5%、2013 年 5.6%と一定の割合で検出されている。その頻度はアスペルギルス属の約 10 分の 1 程度である（表 2）。またムーコル症は他の真菌と混合感染することが多いことも知られている[6]。今後、遺伝子診断技術の普及によりムーコル症の診断が向上するものと考えられ、ムーコルが関与する症例が増える可能性がある。

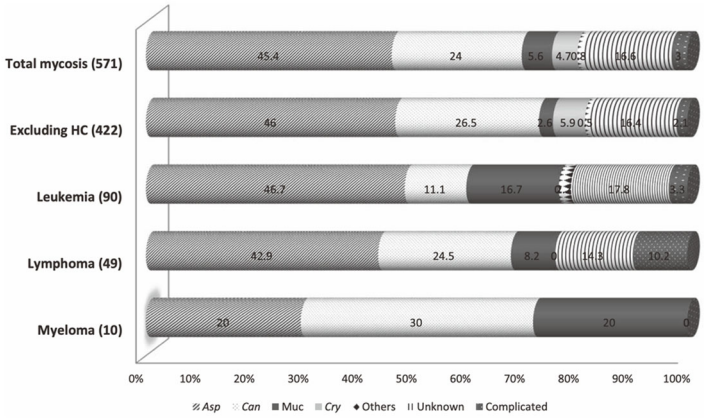


図 1　国内の病理剖検例における内臓真菌症の原因真菌分布：基礎疾患別

表 2　我が国の病理剖検例（1989 年～2013 年、11,149 例）における内臓真菌症の推移（抜粋）

	症例数（%）							
年	1989	1993	1997	2001	2005	2009	2013	合計
剖検総数	37,557	31,207	26,681	25,459	18,924	13,787	11,149	164,764
真菌症総数	1,673	1,136	1,143	1,165	872	634	571	7,194
100剖検例における真菌症数	4.5	3.7	4.3	4.6	4.6	4.6	5.1	4.4
菌種別								
アスペルギルス属	505/1673	416/1136	467/1143	536/1165	378/872	299/634	259/571	2,860/7,194
	(30.2)	(36.6)	(40.9)	(46.0)	(43.3)	(47.2)	(45.3)	(39.8)
カンジダ属	708/1673	423/1136	398/1143	319/1165	247/872	184/634	137/571	2,416/7,194
	(42.3)	(37.2)	(34.8)	(27.4)	(28.3)	(29.0)	(24.0)	(33.6)
クリプトコックス属	91/1673	51/1136	44/1143	62/1165	48/872	35/634	27/571	358/7,194
	(5.4)	(4.5)	(3.8)	(5.3)	(5.5)	(5.5)	(4.7)	(5.0)
ムーコル属	61/1673	39/1136	41/1143	41/1165	39/872	22/634	32/571	275/7,194
	(3.7)	(3.4)	(3.6)	(3.5)	(4.5)	(3.5)	(5.6)	(3.8)

() は全体に占める割合（%）
アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ムーコル属のみ抜粋

【ムーコル症の病態と病型】

ムーコル症は、環境中を浮遊する胞子嚢胞子（sporangiospores）を吸入することで主に、肺や副鼻腔に病変を呈する。その他、皮膚の熱傷や外傷により直接体内に侵入する例や、消化管から直接侵入してくる例も報告されている。侵入した真菌の胞子は上皮下にある細胞外マトリックスであるIV型コラーゲンやラミニン（laminin）と結合する。更に血管内皮に発現している glucose-regulator protein78（GRP78）を宿主受容体として胞子が血管内皮に侵入していく[7]。血管侵襲を伴い、感染各臓器において病理学的には出血性梗塞や膿瘍を伴った壊死性感染症を起こし、時に血栓形成が認められる[8]。病状の進行により感染臓器から更に全身へ播種性病巣を形成することもある。

ムーコル症はその侵入経路別に、肺型、鼻眼窩脳型、消化管型、皮膚型および

播種型の 5 つに病型に大別されているが、その病型は基礎疾患やリスクファクターとの関連がある[9]。

1) 鼻眼窩脳型（rhino-orbital-cerebral mucormycosis; ROCM）

鼻眼窩脳型はムーコル症全体の 1/3～1/2 を占めるが、我が国のシステマティックレビューにおいては 24%（64/133）であったと報告されている[10]。鼻眼窩脳型の約 70%がコントロール不良の糖尿病患者、特に糖尿病性ケトアシドーシス患者に発症する。その他、血液悪性腫瘍患者、造血幹細胞移植患者や固形臓器移植患者にも見られる。病変は鼻甲介から副鼻腔へ進展し、さらに眼窩や口蓋、顔面、脳に波及することで、口腔や鼻粘膜の黒色痂皮や鼻中隔～副鼻腔での骨壊死、眼窩蜂窩織炎、海綿静脈洞血栓、脳膿瘍などを生じる。その結果，膿性鼻汁、眼窩あるいは鼻周囲の腫脹、顔面痛、頭痛、視力低下、眼筋麻痺などの症状や失語症、片麻痺などを呈することもある。

2) 肺型（pulmonary mucormycosis）

肺型は血液悪性腫瘍患者の化学療法に伴う好中球減少状態や造血幹細胞移植患者に多く発症する。我が国のシステマティックレビューでは肺型は全体の 47%（63/133）であったと報告されている[10]。発熱や咳嗽、進行する呼吸不全、血痰、胸痛など侵襲性肺アスペルギルス症に類似した症状を呈し、時に致命的な喀血を起こすことがある。病勢の進行により対側肺や他の臓器へ血行性播種や直接浸潤を起こすことがある。経過中に頭痛や複視などの中枢神経症状が出現した場合には、中枢神経系への播種を疑う。

3) 皮膚型（cutaneous mucormycosis）

皮膚型は全体の約 20%を占めるとされるが、我が国のシステマティックレビューでは 3.8%（5/133）と報告されている[10]。多くは熱傷や外傷の際に真菌が侵入することによって発生する。交通外傷や植物のトゲなどによる外傷や虫刺されからの発症が報告[11]されている。皮膚組織のみならず筋肉や骨まで進行して、四肢切断が必要となる場合もある。

4) 消化管型（gastrointestinal mucormycosis）

消化管型はまれな病型であり、我が国のシステマティックレビューでも 0.75%（1/133）と報告されている[10]。消化管型は極端に栄養状態の悪い乳幼児や慢性アルコール中毒者、血液疾患の成人において報告されている[12]。経口的に進入した菌により消化管で感染が成立するが、胃や結腸、回腸での報告が多く、その症状は腹痛や悪心、嘔吐、下痢、血便など非特異的な消化器症状であるが、ときに消化管穿孔に至る場合もある。また、汚染された木製舌圧子を介した胃ムーコル症の集団発症事例が報告されている[13]。

5) 播種型（disseminated mucormycosis）

播種型は、上記のいずれの病型からでも進行して発症しうるが、特に肺型から全身播種することが多い。我が国のシステマティックレビューでは全体の 16%（21/133）が播種型[10]と報告されている。デフェロキサミン（鉄キレート剤）の使用も播種型のリスクファクターとして知られている。臓器としては脳への播種が多いが、その他にも種々の臓器へ病変を形成することがあり、まれな発症臓器としては骨や脾臓、心筋[9]などが報告されている。

【ムーコル症のリスク因子】

ムーコル症のリスク因子として、コントロール不良の糖尿病や持続する好中球減少症、慢性アルコール依存、固形癌、血液腫瘍（特に急性骨髄性白血病：AML）、固形臓器移植、造血幹細胞移植、GVHD（graft-versus-host disease：移植片対宿主病）、外傷・熱傷などの皮膚障害、先行するボリコナゾール（VRCZ）使用、HIV 感染、副腎皮質ステロイド投与、デフェロキサミン（鉄・アルミキレート剤）使用している等の鉄過剰状態などがある[14]。

糖尿病によるリスクとして、血糖上昇が好中球機能障害の他に、ケトアシドーシス状態による鉄結合タンパク質からの鉄の放出能が上昇し、利用可能な血清鉄が増加するなどの機序が示唆されている。

また、血液疾患患者では輸血による鉄過剰状態、それに対するキレート剤の投与、さらには化学療法による好中球減少、造血幹細胞移植、予防的な VRCZ 投与、GVHD に対する副腎皮質ステロイド投与など、同時に複数のリスク因子を伴うことが多いため、注意が必要である。また近年、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に伴うムーコル症の発症が報告されている[15]。COVID-19 関連ムーコル症（COVID-19 associated mucormycosis; CAM）はインドからの報告が多く、COVID-19 患者 2,567 例のうち 47 例（1.8%）がムーコル症と診断されている。その特徴として糖尿病（N=43, 76.6%）、ワクチン未接種（n=31, 66.6%）、主に中等症〜重症（n=43, 91.5%）に発症し、そのうち 20 例（42.6%）は人工呼吸器管理の患者であった。また死亡した 10 例（90.9%）が以前より糖尿病を有していた[16]。2021 年 5 月にはインド政府がムーコル症のエピデミックを宣言している。また 2,312 例の CAM 確定診断例について実施されたシステマティックレビューとメタ解析[17]では、インドからの報告が最も多く（37/51）、続いてエジプト（8/51）、その他の国（6/51）であった。最も多い合併症は糖尿病（82%）で、57%の患者

には酸素投与が必要で、77%の患者に全身性ステロイドが投与されていた。病型は鼻眼窩脳型が最も多く（97%）、次いで肺型（2.7%）であった。症状は頭痛（54%）、眼窩周囲浮腫/疼痛（53%）、顔面浮腫/疼痛（43%）、眼筋麻痺（42%）、眼球突出（41%）、鼻汁/鼻閉（36%）であった。CAM の鼻眼窩脳型患者の 17%は眼球内容除去術を受け、その死亡率は 29%と報告されている。

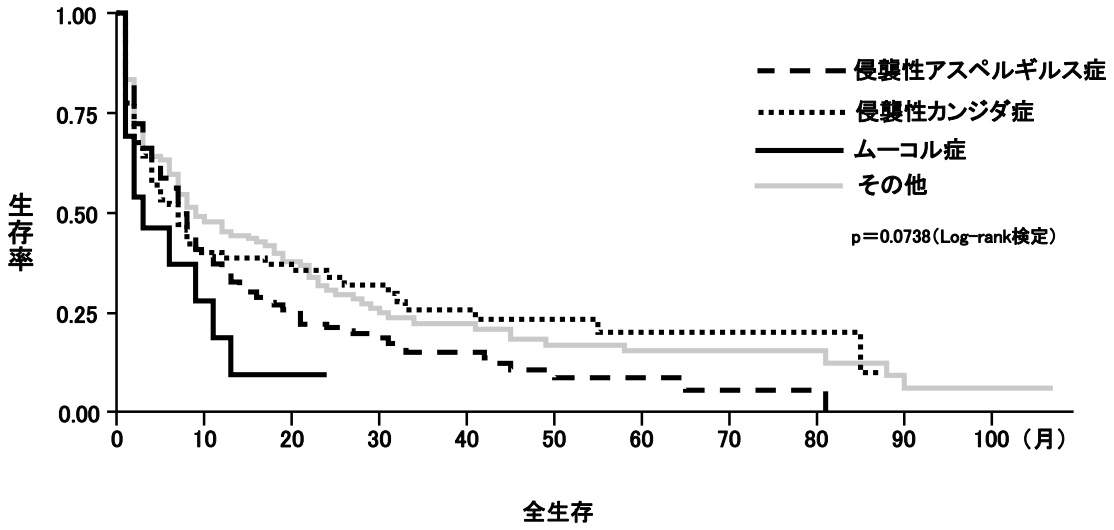
鉄キレート剤の Deferoxamine は輸血などによる鉄過剰症に対する治療薬として用いられるが、一部の血液疾患患者やエリスロポエチン製剤が導入される以前の人工透析患者などで頻回に輸血が行われた鉄過剰症患者に対して Deferoxamine が投与されている患者ではムーコル症の発生が多いことが報告[18]されている。

Rhizopus 感染マウスを用いた鉄および Deferoxamine 投与の影響を調べた研究では、両者で前処理されたマウスはすべて *R. oryzae* 投与後 5 日以内に死亡し、鉄および Deferoxamine 投与が R. *oryzae* の増殖を著しく促進することが示唆された[19]。現在、ムーコルを含む一部の生物種は siderophore と称される鉄キレート作用を持つ低分子代謝物を産生することで発育に必要な鉄を吸収しており、その産生は周囲環境の鉄イオン濃度の低下により促進され、鉄イオン濃度の充足により抑制される。通常、他の生物種由来の Deferoxamine は利用できないが、ムーコル属は鉄吸収に *Streptomyces* 属に由来する Deferoxamine を利用することができる[20]ため、Deferoxamine 投与患者において発病・重症化リスクが高くなると考えられている。なお、新規の鉄キレート剤である Deferasirox はムーコルが siderophore として利用できず鉄を競合して奪うことから、かつてはムーコル症の治療オプションとして期待された。in vitro での増殖抑制効果と動物実験での治療効果が確認されたが、実臨床においてアムホテリシン B と Deferasirox 併用群はアムホテリシン B 単独投与群と比較して高い死亡率がみられたため、現

時点では積極的な推奨はされていない[21]。

【ムーコル症の生命予後】

ムーコル症の生命予後は極めて悪い。2005 年 7 月～2016 年 6 月にオーストラリアのビクトリアン病院で血液悪性腫瘍と診断または造血幹細胞移植を受けた 16 歳以上の患者（血液悪性腫瘍患者 : 32,815 例、造血幹細胞移植患者 : 1,765 例）で侵襲性真菌症の発症傾向、危険因子、転帰について、観察的後ろ向き縦断研究を行った。その報告では、ムーコル症の生存期間は侵襲性アスペルギルス症や侵襲性カンジダ症に比較して最も短かった（図 2）[22]。



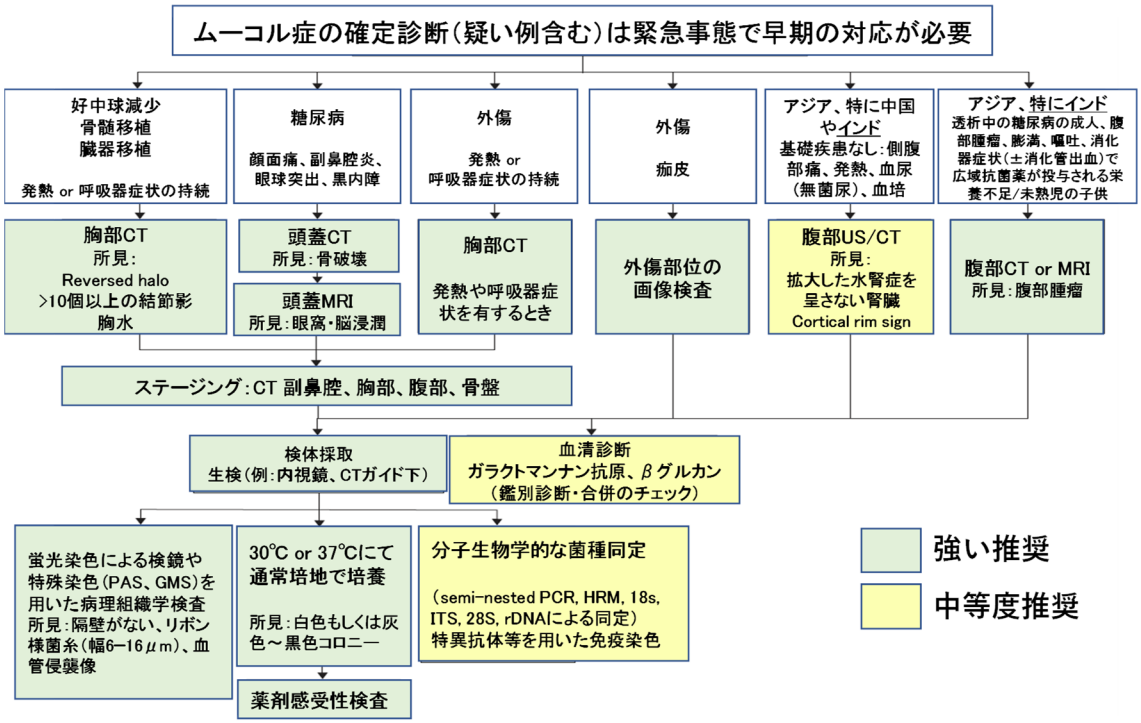
Valentine et al. *BMC Infectious* Diseases 2019, 19: 274

図 2　血液悪性腫瘍および造血幹細胞移植患者の侵襲性真菌症診断からの全生存期間.

血液悪性腫瘍患者の観察研究では、発症 6 日未満の治療開始群とそれ以降の治療開始群の比較において、治療開始遅延群では死亡率が 2 倍まで上昇することが報告されており[23]、早期の治療開始により予後を改善させる可能性が示唆されている。

III.　ムーコル症の診断

ムーコル症の予後改善には早期診断と早期治療が重要である。欧州癌研究治療機関/真菌症研究グループ（European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses study group education and Research consortium; EORTC/MSG）からムーコル症の診断・治療に関するグローバルガイドラインが提唱されている（図3）[24]。



Cornely OA, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses study group education and Research consortium. Lancet Infect Dis, 2019

図3　Global GL で推奨されるムーコル症の診断.

本グローバルガイドラインを元に、ムーコルの診断のポイントとして画像診断、微生物学的診断・病理組織学的診断、遺伝子診断について概説する。

1）　画像診断

鼻眼窩脳型では副鼻腔 MRI（CT）が、肺型では胸部 CT や副鼻腔 MRI（CT）が診断に有用である。しかし、画像検査のみで他の真菌による肺病変との鑑別を

行うことは困難である。特に、境界明瞭な結節ないしは腫瘤影、空洞影、膿瘍、浸潤影、Halo sign（ハローサイン：結節・腫瘤を取り囲むスリガラス陰影）（図4[25]）などは侵襲性肺アスペルギルス症（IPA）とも共通する所見である。ムーコル症においてIPAより有意に多くみられる画像所見としては、10個以上の結節の存在や副鼻腔炎の関与、胸水、Reversed halo sign（逆ハローサイン；スリガラス濃度が環状の浸潤影に囲まれた陰影）（図5[26]）が挙げられる[27]。Reversed halo signは、多発結節影等の他の所見と比較して早期に認められ（15/16: 94%）、ムーコル症を強く示唆する所見と報告されている[28]。他の研究でもReversed halo signは、アスペルギルス症の6%で認められたのに対して、ムーコル症では54%と有意に多かったことが報告（p<0.001）されている。一方、小葉中心性結節や気管支周囲の浸潤影、気管支壁肥厚の気道侵襲所見はIPAと比較して低頻度である[29]。

図4　ムーコル症患者の胸部CT（Halo sign）.
肺ムーコル症 40歳代 男性 AML、VRCZ投与中に左S8にhalo signを伴う結節が出現。右胸水を伴う。病理組織学的にムーコル症と診断。（文献25より）

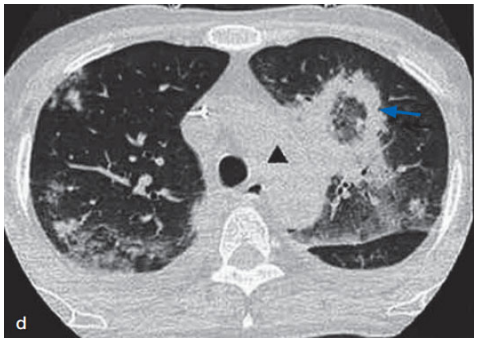


図 5　ムーコル症患者の胸部 CT（Reversed halo sign）.
肺ムーコル症 50 歳代 女性 AML *Cunninghamella baertholletiae* による肺ムーコル症の reversed halo sign（文献 26 より）

病理組織学的に Reversed halo sign は、外殻（Outer rim）は線維成分の豊富な肉芽組織で、内部の網状構造（Grand glass opacity；GGO）は、含気が保たれた末梢気道組織の凝固壊死に相当する。常に呼吸運動している肺組織が凝固壊死を起こしても肺胞隔壁が崩れることなく構造は保たれるが、肺胞隔壁の毛細血管にはムーコルの菌糸が詰まっている組織像が観察される（図 6）。

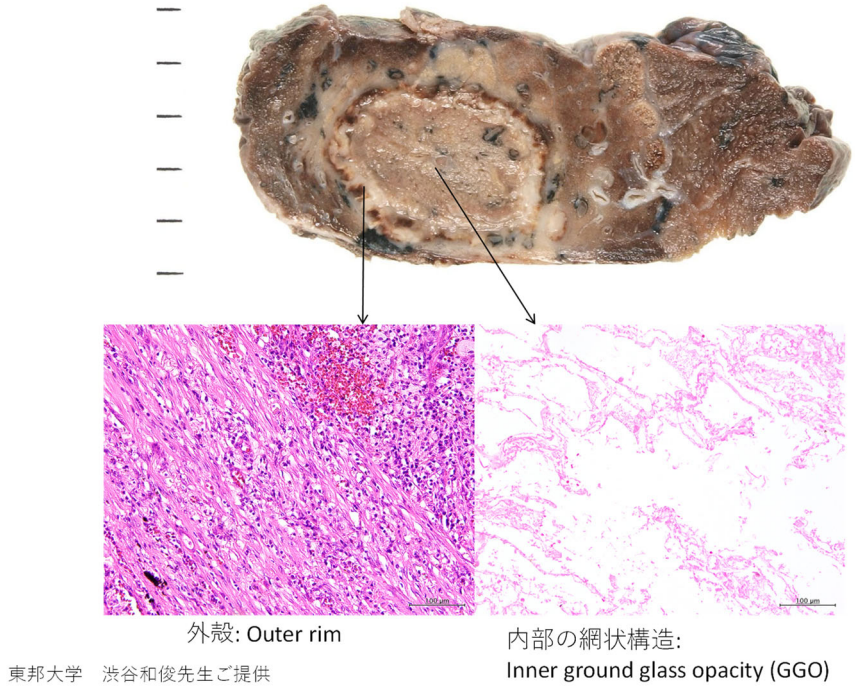


図 6　Reversed halo sign を呈したムーコル症患者の病理組織像.

以上のようにムーコル症に頻度が高い画像所見が知られている。これらは侵襲的検査の実施が難しい場合には有用な参考所見であるが、例外も多く見られることから、微生物学的・病理組織学的診断にて確定診断を行うことが重要である。

２）微生物学的診断および病理組織学的診断

ムーコルは血管侵襲性が強く血行性播種を起こすことが多いが、血液培養で検出されることはほとんどない。そのため鼻眼窩脳型では鼻腔分泌物や掻把組織片、副鼻腔吸引物、肺型では喀痰や気管支鏡検体（気管支肺胞洗浄液，経気道肺生検組織）、手術切除肺組織などの検体を用いて検査を行う。しかし、BAL 液の培養陽性率は 25%程度と高くない[30]ため、診断には病理組織学的検査が重要である。HE 染色に加えて、菌糸の染色に優れた GMS（Gomori メテナミン塗銀）染色を行い、糸状菌の有無を確認する。ムーコルの菌糸は *Aspergillus* や *Fusarium* と比較すると幅が広くて不整形で中隔はほとんどみられず、直角に近い分岐を有することが特徴である（病理ページ参照）。欧州のグローバルガイドラインでは、病理組織からの遺伝子検査も推奨されている[24]。

ムーコル属の菌種同定は、従来形態学的検査によって行われていたが、近年は ITS 領域を同定する遺伝子検査やマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析器装置（MALDI-TOF-MS）が利用されている。一方、MALDI-TOF-MS で同定できる菌種も増えてきているが、すべてのムーコル属を同定できるレベルには至っていない[31]。

なお、真菌症の病理組織学的診断に関しては、東邦大学医療センター大森病院病理診断科に相談窓口（真菌症病理診断支援システム）が設けられている。また、真菌の同定に関しては、国立感染症研究所真菌部や千葉大学真菌医学研究セン

ター等に依頼することも可能である。

３）薬剤感受性検査

ムーコル症においては抗真菌薬感受性測定とその結果を考慮して抗真菌薬選択を行うことの臨床的意義は示されていない。一部の菌種においては疫学的カットオフ値（暫定ブレイクポイント）[32]が設定されているものの、欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST）、米国の臨床検査標準協議会（Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI)では、共に臨床的ブレイクポイントは定義されていない。

しかし、標準療法失敗時のサルベージ療法や併用療法などエビデンスが乏しい治療法を選択する場合には抗真菌薬感受性を参考とすることが考慮される。また、希少真菌感染症であるムーコル症の疫学的情報の集積という観点からも感受性測定の意義がある。

ムーコル目真菌の抗真菌薬感受性の測定法については EUCAST[33]と CLSI[34]で個別に標準化されているが、特にアムホテリシン B とポサコナゾール (PSCZ)について両法間で MIC 値に乖離がみられるたことも報告されており注意が必要となる[35]。

以下に、ムーコル（臨床分離株、環境分離株）の抗真菌薬感受性の傾向について文献的検索を行い概説する（表 3- 1 ～表 3-5）[36-41]。

表 3-1　*Rhizopus* 属の MIC

菌種	抗真菌薬	MIC Range（μg/ml）	MIC90	MIC Mode/Modal	幾何平均MIC	暫定ブレイクポイント達成率	測定法	n＝	文献
Rhizopus sp.	AMPH-B	≦0.03-2	0.5	0.25	0.182		CLSI M38	362	B
		0.03-0.5	0.5			100%	CLSI M38-A	101	C
		0.03-1	0.2-1				N/A	92	E
		0.5-2			1		CLSI M38-A	19	F
	ISCZ	0.125->16	8	1	1		CLSI M38	455	B
		0.12->8	2->8				N/A	258	E
	PSCZ	≦0.03->16	1	0.25	1.31		CLSI M38	111	B
		0.06-4	1			80%	CLSI M38-A	101	C
		0.03-32	0.5-4				N/A	206	E
		0.03-2			0.33		CLSI M38-A	19	F
	ITCZ	0.06->16	4	1	0.893		CLSI M38	350	B
		0.03->8	4			62%	CLSI M38-A	101	C
		0.06-100	2-16				N/A	94	E
		0.125-4			0.58		CLSI M38-A	19	F
R. arrhizus	AMPH-B	0.03-4		1			CLSI M38-A2	215	A
		0.125-2	2		0.562		CLSI M38-Ed3	47	D
	ISCZ	0.5-2	2		1.17		CLSI M38-Ed3	47	D
	PSCZ	0.03-32		0.5			CLSI M38-A2	215	A
		0.125-2	2		0.722		CLSI M38-Ed3	47	D
	ITCZ	0.06-16		0.5			CLSI M38-A2	215	A
		1-8	8		3.15		CLSI M38-Ed3	47	D
R. microsporus	AMPH-B	0.06-4		0.5			CLSI M38-A2	74	A
	PSCZ	0.06-16		0.5			CLSI M38-A2	74	A
	ITCZ	0.25-32		1			CLSI M38-A2	74	A

表 3-2　*Mucor* 属の MIC

菌種	抗真菌薬	MIC Range（μg/ml）	MIC90	MIC Mode/Modal	幾何平均MIC	暫定ブレイクポイント達成率	測定法	n＝	文献
Mucor sp.	AMPH-B	≦0.03-8	0.5	0.06	0.128		CLSI M38	128	B
		0.125-4	0.5			94%	CLSI M38-A	41	C
		0.03-1	1				N/A	32	E
		0.25-0.5			0.37		CLSI M38-A	12	F
	ISCZ	2->16	>16	8	8		CLSI M38	142	B
		<0.015->200	>8				N/A	146	E
	PSCZ	0.125-8	>16	1	1		CLSI M38	111	B
		0.06-2	2			70%	CLSI M38-A	41	C
		0.015-32	1-2				N/A	81	E
		0.125-2			0.79		CLSI M38-A	12	F
	ITCZ	0.5->16	2	2	2		CLSI M38	38	B
		0.25-＞8	＞8			57%	CLSI M38-A	41	C
		0.2->200	1				N/A	33	E
		0.25-4			1.19		CLSI M38-A	12	F
M. circinelloides	AMPH-B	0.03-4		0.25			CLSI M38-A2	49	A
		0.125-05	0.5		0.258		CLSI M38-Ed3	21	D
	ISCZ	1-8	8		2.13		CLSI M38-Ed3	21	D
	PSCZ	0.06-16		1			CLSI M38-A2	49	A
		0.5-2	2		0.967		CLSI M38-Ed3	21	D
	ITCZ	025-16		4			CLSI M38-A2	49	A
		1-8	4		2.51		CLSI M38-Ed3	21	D

*ISCZ の MIC は高い傾向がある。

表 3-3　*Lichtheimia* 属の MIC

菌種	抗真菌薬	MIC Range（μg/ml）	MIC90	MIC Mode/Modal	幾何平均MIC	暫定ブレイクポイント達成率	測定法	n＝	文献
Lichtheimia sp.	AMPH-B	≦0.03-1	0.5	0.06	0.131		CLSI M38	43	35
		0.25-0.5				100%	CLSI M38-A	3	36
		0.5-1					CLSI M38-Ed3	2	37
		0.025-1	1				N/A	21	38
		0.06-0.5			0.24		CLSI M38-A	13	39
	ISCZ	0.125-8	4	1	1.46		CLSI M38	55	35
		0.5					CLSI M38-Ed3	2	37
		0.03->8	8->8				N/A	116	38
	PSCZ	≦0.03-1	0.5	0.5	0.217		CLSI M38	46	35
		0.125					CLSI M38-Ed3	2	37
		0.003-16	1-2				N/A	85	38
		0.06-0.25			0.13		CLSI M38-A	13	39
	ITCZ	≦0.03-1	1	1	0.247		CLSI M38	11	35
		0.25-0.5					CLSI M38-Ed3	2	37
		0.1-2	2				N/A	22	38
		0.03-0.5			0.18		CLSI M38-A	13	39
L. corymbifera	AMPH-B	0.06-16		0.5			CLSI M38-A2	93	34
	PSCZ	0.06-4		0.5			CLSI M38-A2	93	34
	ITCZ	0.06-8		0.25			CLSI M38-A2	93	34

*ムーコル症に一般的に用いられる抗真菌薬いずれも MIC は低い傾向がある。

表 3-4　*Rhizomucor* 属の MIC

菌種	抗真菌薬	MIC Range（μg/ml）	MIC90	MIC Mode/Modal	幾何平均MIC	暫定ブレイクポイント達成率	測定法	n＝	文献
Rhizomucor sp.	AMPH-B	≦0.03-0.5	0.5	0.06	0.123		CLSI M38	34	35
		0.125-025				100%	CLSI M38-A	5	36
		0.25-0.5					CLSI M38-Ed3	2	37
		0.025-0.05					N/A	3	38
		0.5			0.5		CLSI M38-A	8	39
	ISCZ	0.06-4	2	2	1.13		CLSI M38	38	35
		2					CLSI M38-Ed3	2	37
		0.015->8	>8				N/A	41	38
	PSCZ	≦0.03-0.5	0.5	0.25	0.157		CLSI M38	8	35
		0.06-1				67%	CLSI M38-A	5	36
		0.125-0.25					CLSI M38-Ed3	2	37
		0.03-4	0.5-4				N/A	26	38
		0.125-0.5			0.21		CLSI M38-A	8	39
	ITCZ	0.06-1					CLSI M38	32	35
		0.125-1				67%	CLSI M38-A	5	36
		0.25					CLSI M38-Ed3	2	37
		0.1-0.78					N/A	3	38
		0.06-0.25			0.21		CLSI M38-A	8	39

*ムーコル症に一般的に用いられる抗真菌薬いずれも MIC は低い傾向がある。

表 3-5　*Cunninghamella* 属の MIC

菌種	抗真菌薬	MIC Range（μg/ml）	MIC90	MIC Mode/Modal	幾何平均MIC	測定法	n＝	文献
Cunninghamella sp.	AMPH-B	0.5-2	2	2	1.39	CLSI M38	17	35
		0.5-2				CLSI M38-Ed3	7	37
		1-2			1.54	CLSI M38-A	8	39
	ISCZ	4->16	>16	>16	16	CLSI M38	17	35
		2-8				CLSI M38-Ed3	7	37
		0.12-100	>8			N/A	27	38
	PSCZ	0.25-4			0.673	CLSI M38	18	35
		0.5-1				CLSI M38-Ed3	7	37
		0.12-1	8			N/A	12	38
		0.5-1			0.71	CLSI M38-A	8	39
	ITCZ	0.25-2	2			CLSI M38	7	35
		4-16				CLSI M38-Ed3	7	37
		0.2-0.78				N/A	2	38
		1->64			19	CLSI M38-A	8	39

*カニングハメラ属では ISCZ の MIC が高い傾向がある。

ムーコル症の治療における第一選択薬は L-AMB（アムホテリシン B リポソーマル製剤）であり、旧来の AMPH-B と比較し副作用の低減がなされているものの抗真菌活性・スペクトラムについては同等と考えられている。これらアムホテリシン B 製剤はムーコル目の各種真菌において良好な感受性を示しており、カニングハメラ属において他のムーコル目真菌と比較して MIC が高い傾向がみられているものの、L-AMB は生体内において MIC を大きく上回る濃度を達成できていると考えられており[42]、菌種によらずムーコル症の第一選択薬となっていることを感受性の観点からも支持するものである。

PSCZ はイサブコナゾール（ISCZ）と比較して、ムーコル目真菌において 2 倍（EUCAST）から 3 倍（CLSI）低い幾何平均 MIC を示すが、ISCZ は PSCZ と比較して一般的に 3～4 倍高い血中濃度、AUC（血中濃度-時間曲線下面積；area under the concentration-time curve）をとるため（*添付文書参照）、MIC の観点の

みから２剤の優劣を比較することはできない。

PSCZ は *M. circinelloides* で、ISCZ はムーコル属とカニングハメラ属の全般で MIC が高い傾向があるが、臨床的意義は不明である。イトラコナゾール（ITCZ）は症例報告での治療成功例も散見され、CAM（COIVD-19 associated mucormycosis）アウトブレイクに伴う AMPH-B、PSCZ、ISCZ の深刻な不足時には代替薬として提案されていた[43]。

以上、ムーコル目真菌の抗真菌薬感受性について概略を述べたが、先述の通り感受性結果に基づいた抗真菌薬選択の意義は不明であり、難治例やサルベージ療法例、長期療法中の再燃時などでの参考所見にとどまることに注意が必要である。

４）遺伝子学的診断

近年は、末梢血[44]や血清[45]、肺胞洗浄液、病理組織からのムーコル属の特異的遺伝子検出による早期診断の試みが行われている。塩基配列解析による同定や、特異的プライマーを用いた PCR 法による同定が報告されているが[45]、いずれも現時点では専門施設での研究的な利用にとどまり、臨床現場で広く実施されるには至っていない。国際人獣真菌医学会(ISHAM)は菌体遺伝子の internal transcribed spacer(ITS)のシークエンス分析が菌種同定に有用として推奨している[24]。

５）抗原診断（血清、尿）

ムーコル症には現在、クリプトコックス（グルクロノキシロマンナン ; GXM）抗原やアスペルギルス（ガラクトマンナン ; GM）抗原、抗体検査のように広く実用化されたスクリーニング検査はない。また β-D-グルカンはムーコルの細胞

壁の主成分ではないために陽性とはなりにくく、ムーコル症の補助診断には有用ではない。血液疾患等でムーコル症ないしは IPA を疑う肺病変が存在する場合にはアスペルギルス GM 抗原が陰性であることで、ムーコル症が疑われることがあるが、アスペルギルス GM 抗原の感度・特異度も限られるため、ムーコル症に特異的な血清診断の開発が待たれる。現在、ムーコル属の共通抗原と考えられる菌体表層蛋白である CotH1-3[46]や *R. oryzae* に対する特異抗原[25, 47]を血清より検出する早期診断法も試みられているが、まだ実用化には至っていない。また、CotH1-3 は感染マウスの尿検体でも高感度で検出されている[46]。

６）ムーコル症診療バンドル（EQUAL Mucormycosis Score）[48]表 4-1、表 4-2

欧州よりムーコル症の診療バンドルが提唱されている。そのバンドルは診断、治療、フォローアップのパートに分け、それぞれの遵守項目と点数が提案されている。

表 4-1　ムーコル症診療バンドル（EQUAL Mucormycosis Score）：診断

診断　（*：我が国では限られた施設のみ実施可能）	点数
好中球減少＞10日間もしくは同種幹細胞移植→抗糸状菌活性を有する抗真菌薬の予防投与	3
72–96時間持続する発熱 → 胸部CT	3
Reversed halo sign症例; CT/MRI（頭部、頸部、腹部）でステージング	2
Reversed halo signがあればBAL液（気管支肺胞洗浄液）で下記検査 ・直接検鏡（蛍光顕微鏡で） ・培養 ・真菌PCR（汎真菌、アスペルギルス、ムーコル）	 1 1 1
培養検査で陰性例では生検で病理組織学的検査を実施 ・生検検体の培養 ・病理組織学的検査 ・生体臨床検体もしくは包埋された病理組織の分子生物学的診断*	 2 2 1
培養でムーコルが陽性であれば ・菌種の同定および薬剤感受性検査*	 2

Koehler P, et al. Development and validation of European QUALity (EQUAL) score for mucormycosis management in haematology. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1704-1712.

表 4-2　ムーコル症診療バンドル（**EQUAL Mucormycosis Score**）：
治療およびフォローアップ

First line治療　　（**: 我が国では未推奨）	点数
・外科的デブリードメント ・顕微鏡的に断端切除の成功を確認	2 1
・アムホテリシンBリポソーム製剤（L-AMB）（≧5mg/kg/day）	3
・イサブコナゾール（TDMを実施する**）もしくはポサコナゾール（TDMを実施する**）	2
・リスクファクターのコントロール（好中球減少、高血糖、ケトアシドーシス、ステロイド）	2

フォローアップ	点数
・7日目にCT検査	2
・14日目にCT検査	2
・改善するまで毎週CT検査	2

最大スコア		培養陽性例	生検例	培養陽性＆生検例
診断	11	13	16	18
治療	8			
フォローアップ	6			
合計	25	27	30	32

Koehler P, et al. Development and validation of European QUALity (EQUAL) score for mucormycosis management in haematology. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1704-1712.

ムーコル症の診断として、10 日間以上の好中球減少状態が持続すれば、抗糸状菌活性を有する抗真菌薬の投与を行う（3 点）、また 72-96 時間発熱が持続すれば胸部 CT による評価を行う（2 点）。Reversed halo sign が認められる時には、頭部、頸部、腹部の CT や MRI を実施してステージングを行う（2 点）。また、気管支鏡検査を実施し気管支肺胞洗浄液を検体として、直接検鏡および培養、更には真菌の PCR（汎真菌、アスペルギルス、ムーコル）を試みる（1 点）。また培養陰性例に対しては病理組織検査を実施するが、生検検体の培養（1 点）、病理組織学的検査（1 点）、生体臨床検体もしくは包埋された病理組織の遺伝子診断を実施する（1 点）。また培養でムーコルが検出された時には、正確な菌種同定および薬剤感受性検査を試みる（1 点）（表 4-1）。

First line の治療としては、外科的デブリードマンを行い（2 点）、顕微鏡的に断端陰性を確認する（1 点）。また抗真菌薬は L-AMB（≧5 mg/kg）（3 点）、イサブコナゾール（ISCZ）（TDM を実施する*）もしくはポサコナゾール（PSCZ）（TDM を実施する*）が推奨される（2 点）（*: 国内では両薬剤の治療薬物モニタリング（TDM）は必須とはされていない）。また、患者のリスクファクター（好中球減少、高血糖、ケトアシドーシス、ステロイド等）のコントロールが重要である（2 点）。そのフォローアップとしては、7 日目（2 点）、14 日目（2 点）、さらに改善するまで毎週 CT 検査（2 点）を行う。更に診断、治療、フォローアップの総合最大到達スコアが、培養および生検陰性例（25 点）、培養陽性例（27 点）、生検陽性例（30 点）、培養および生検陽性例（32 点）対して提示されている（表 4-2）。

2017 年 1 月から 2018 年 4 月にかけベルギーの Leuven 大学病院およびドイツの Cologne 大学病院で経験された 11 名のムーコル症患者に対して本診療バンドルが総合評価された。その結果、最大到達スコア 319 点のうち遵守されたのは 62.7%（中央値 18 点、範囲 7-27 点）であった。その内訳として診断は 67.9%（112/165 点）、First line の治療は 61.4%（54/88 点）、フォローアップは 51.5%（34/66 点）であった。死亡例と比較して生存例におけるスコアは高い傾向が認められたが、本研究で登録された症例数は限られており、今後、本バンドルを遵守することがムーコル症の予後改善につながるかのさらなる研究が期待される。

文献

1. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, et al. “A higher-level phylogenetic classification of the Fungi”. Mycol Res. 111: 509–547. 2007.
2. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 41:634-653. 2005.
3. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of Mucormycosis. J Fungi (Basel). 5:26. 2019.
4. Skiada A, Pagano L, Groll A et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clin Microbiol Infect. 17: 1859–1867. 2011.
5. Chakrabarti A, Singh R. Mucormycosis in India: unique features. *Mycoses*. 57: Suppl3:85–90. 2014.
6. Suzuki Y, Togano T, Ohto H, Kume H. Visceral mycoses in autopsied cases in Japan from 1989 to 2013. Med Mycol. J. 59: E53-E62. 2018.
7. Baldin C, Ibrahim AS. Molecular mechanisms of mucormycosis-The bitter and the sweet. PLoS Pathog. 13: e1006408.2017.
8. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 協和企画, 2014 年
9. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev ;18:556-569. 2005
10. Ueno R, Nishimura S, Fujimoto G, et al. The disease burden of mucormycosis in Japan: results from a systematic literature review and retrospective database study.

Curr Med Res Opin. 37:253-260. 2021.

11. Kontoyiannis PD, Koons GL, Hicklen RS, Mikos AG, Kontoyiannis DP. Insect bite–associated invasive fungal infections. Open Forum Infect Dis. 6:ofz385. 2019.
12. Kaneko Y, Oinuma KI, Terachi T, et al. Successful treatment of intestinal mycosis caused by a simultaneous infection with *Licitheimia ramose* and *Aspergillus caladidoustus*. Intern Med. 57:2421-2424. 2018.
13. Maraví-Poma E, Rodriguez-Tudela J, JalonJG, et al. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients. Intensive Care Med. 30:724-728. 2004.
14. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. Blood. 118: 1216–1224. 2011.
15. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. Mycopathologia. 186:289-298. 2021.
16. Selarka L, Sharma S, Saini D, et al. Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India. Mycoses. 64(10):1253-1260. 2021.
17. Watanbe A, So M, Mitaka H, et al. Clinical features and mortality of COVID-19-associated mucomycosis: a systematic review and meta-analysis. Mycopathologia 187:271-289. 2022.
18. Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW. Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: report of an international registry. Am J Kidney Dis. 18(6):660-667. 1991.
19. Abe F, Inaba H, Katoh T, Hotchi M. Effect of iron and desferrioxamine on *Rhizopus* infection. Mycopathologia. 110(2):87-91. 1990.

20. Liu M, Lin L, Gebremariam T, et al. Fob1 and Fob2 proteins are virulence determinants of *Rhizopus oryzae* via facilitating iron uptake from ferrioxamine. PLoS Pathog. 11:e1004842. 2015.
21. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. Clin Microbiol Infect. 20 Suppl 3:5-26. 2014.
22. Valentine JC, Morrissey CO, Tacey MA, et al. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005 – 2016. BMC Infect Dis. 19: 274. 2019.
23. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. Clin Infect Dis. 47:503-509. 2008.
24. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses study group education and Research consortium. Lancet Infect Dis. 19:e405-e421. 2019.
25. Shibata W, Niki M, Sato K, et al. Detection of *Rhisopus*-specific antigen in human and murine serum and bronchoalveolar lavage. Med Mycol. 58:958-964. 2020.
26. Kimura M, Araoka H, Uchida N, et al. *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation. Med Mycol. 50:412-416. 2012.
27. Chamilos G, Marom EM, Lewis R, et al. Predictors of pulmonary zygomycosis versus

invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. Clin Infect Dis. 41:60-66. 2005.

28. Legouge C, Caillot D, Chretien ML et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? Clin Infect Dis. 58: 672–678. 2014.
29. Jung J, Kim MY, Lee HJ, et al. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect. 21:684.e11-18. 2015.
30. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. Clin Infect Dis. 30(6):851-856. 2000.
31. Schrodl W, Heydel T, Schwartze VU et al. Direct analysis and identification of pathogenic *Lichtheimia* species by matrix-assisted laser desorption ionization "Time of Flight" analyzer-mediated mass spectrometry. J Clin Microbiol. 50: 419–427. 2012.
32. Espinel-Ingroff A, Chakrabarti A, Chowdhary A, Cordoba S, Dannaoui E, Dufresne P, Fothergill A, Ghannoum M, Gonzalez GM, Guarro J, Kidd S, Lass-Flörl C, Meis JF, Pelaez T, Tortorano AM, Turnidge J. Multicenter evaluation of MIC distributions for epidemiologic cutoff value definition to detect amphotericin B, posaconazole, and itraconazole resistance among the most clinically relevant species of Mucorales. Antimicrob Agents Chemother. 59:1745-1750. 2015.
33. Arendrup MC, Guinea J, Cuenca-Estrella M, et al. EUCAST DEFINITIVE DOCUMENT E.DEF 9.3: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. 2015. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Files/EUCAST_E_Def_9_3_Moul d_testing_definitive.pdf.

34. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. 3rd ed. CLSI Standard M38. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
35. Arikan S, Sancak B, Alp S, Hascelik G, et al. Comparative in vitro activities of posaconazole, voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against Aspergillus and Rhizopus, and synergy testing for Rhizopus. Med Mycol. 46:567–573. 2008.
36. Espinel-Ingroff A , Chakrabarti A, Chowdhary A, et al. Multicenter evaluation of MIC distributions for epidemiologic cutoff value definition to detect Amphotericin B, posaconazole, and itraconazole resistance among the most clinically relevant species of Mucorales. Antimicrob Agents Chemother. 59:1745-50. 2015.
37. Badali H, Canete-Gibas C, McCarthy D, et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of Mucoralean fungi in clinical samples from the United States. J Clin Microbiol. 59:e0123021. 2021.
38. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, et al. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of Zygomycetes to conventional and new antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother. 51:2587-2590. 2007.
39. Vaezi A, Walther G, Kurzai O, et al. Frequency of occurrence, seasonal variation and antifungal susceptibility of opportunistic Mucorales isolated from hospital soils in Iran. Mycoses. 64:780-787. 2021.
40. Pettit NN, Carver PL. Isavuconazole: A new option for the management of invasive fungal infections. Ann Pharmacother. 49:825-842. 2015.
41. Vitale RG, de Hoog GS, Schwarz P, et al. Antifungal susceptibility and phylogeny of opportunistic members of the order mucorales. J Clin Microbiol. 50:66-75. 2012.
42. Bekersky, I, Fielding RM, Dressler DE, et al. Pharmacokinetics, excretion, and mass

balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans. Antimicrob. Agents Chemother. 46:828-833. 2002.

43. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, et al. ECMM and ISHAM. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. Mycoses. 64:1028-1037. 2021.
44. Ino K, Nakase K, Nakamura A, et al. Management of pulmonary mucormycosis based on a polymerase chain reaction (PCR) diagnosis in patients with hematologic malignancies: A Report of Four Cases. Intern Med. 56:707-711. 2017.
45. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, et al . Quantitative polymerase chain reaction detection of circulation DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. Clin infect Dis. 56:e95-e101. 2013.
46. BaldinC, Soliman SS, Jeon HH, et al. PCR-based approach targeting Mucorales specific gene family for the diagnosis of mucormycosis. J Clin Microbiol. 56:e00746-18. 2018.
47. Sato K, Oinuma KI, Niki M, et al. Identification of a novel Rhizopus-specific antigen by screening with a signal sequence trap and evaluation as a possible diagnostic marker of mucormycosis. Med Mycol. 55:713-719. 2017.
48. Koehler P, Mellinghoff SC, Lagrou K, et al. Development and validation of European QUALity(EQUAL) score for mucormycosis management in haematology. J Antimicrob Chemother. 74:1704-1712. 2019.

ムーコル症の治療

Executive summary

- ムーコル症の治療は、抗真菌薬の投与、外科的処置、免疫不全の改善の 3 つの要素で構成される。
- 薬物療法としては高用量のポリエン系抗真菌薬による治療を可及的速やかに開始する。腎毒性等の観点から、一般的には 5 mg/kg/day のアムホテリシン B リポソーム製剤を選択する(II)。
- 治療期間については明確な基準はないが、画像所見の消失、発症リスク因子の消失などを参考に、少なくとも 6〜8 週間の治療が推奨される(III-A)。
- アゾール系薬は初期治療としては推奨されないが、ポリエン系抗真菌薬無効例、不耐容例に対する治療や、ポリエン系抗真菌薬治療後の経口薬治療あるいは維持療法として、ポサコナゾールやイサブコナゾールへの変更を考慮する(II)。
- 切除可能病変、特に鼻眼脳病変、軟部組織病変、肺単一病変に対しては外科的処置を検討する(II)。
- 好中球減少患者に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与、副腎皮質ステロイド投与中の患者に対するステロイドの減量など、可能な限り免疫不全因子の改善を試みる(III-A)。

Literature review

ムーコル症に対する薬物療法

ムーコル症の診断後 5 日以内に抗真菌薬による治療を開始した群は、6 日目以降に開始した群よりも生存率が高く [1]、診断後は可及的速やかに治療を開始する

ことが望ましい。ムーコル症を対象とした無作為割付比較試験は皆無であり、治療は非臨床試験やケースシリーズなどの情報に頼らざるを得ない。ムーコル症のほとんどの（*Cunninghamella sp.*を除く）臨床分離株はアムホテリシン B に高い感受性を示すため[2]、一次治療における薬物療法ではポリエン系抗真菌薬が推奨される(II)。腎障害などの毒性の観点から、通常は脂質化製剤（我が国ではアムホテリシン B リポソーム製剤、L-AMB）が選択される。70%程度に奏効が得られるとされているが、その予後は患者背景によって大きく異なるため、異なる研究間での奏効率の比較は困難である[3,4]。L-AMB の投与量としては、複数の後方視的研究で 3～5 mg/kg/day で奏効が得られていることから[5-9]、5 mg/kg/day（国内で承認されている最大用量）をムーコル症に対する一般的な初期投与量として推奨する(II)。より高用量の投与については、10 mg/kg/day を超える投与量では血中濃度のさらなる上昇は得られていないため[10]、奏効率を高めるための最大投与量として 10 mg/kg/day への増量が考えられる。一方、少数例の検討ではあるが、ムーコル症に対して 3～14 mg/kg/day の L-AMB による治療が行われた 28 例の後方視的解析では、投与量と奏効率の間に相関はみられず、初期投与量としては 5～7.5 mg/kg が適切だとしている[11]。また、10 mg/kg/day での初期治療を行った前方視的試験でも腎障害が多発した一方で奏効の改善は明らかではなかったため[12]、5 mg/kg/day を越える高用量の L-AMB を当初から用いることの妥当性は示されてはいない。後方視的研究のため用量選択のバイアスが存在する可能性はあるものの、国内のアンケート調査でも 5 mg/kg/day 投与群と 5 mg/kg/day を越える高用量投与群の間に予後の違いは観察されなかった[13]。侵襲性アスペルギルス症に対する L-AMB の 3 mg/kg/day と 10 mg/kg/day の無作為割付比較試験でも、高用量投与による奏効の改善はみられず、毒性のために生存率はむしろ低下していたため[14]、高用量の L-AMB の投与は慎重に検討すべきで

ある。一般的な初期投与量としては 5 mg/kg/day を推奨するが、初期治療が奏効しない場合や中枢神経病変を伴うムーコル症に対する治療では各種ガイドラインで（承認外用量ではあるが）10 mg/kg/day の投与が推奨されている(III-A)[3, 15, 16]。また、臨床的な根拠はないが、生命に危機を及ぼす重篤な感染症に対しては初期治療で高用量を試みる価値があるのかもしれない(III-B)。治療期間についても明確な根拠を示すことはできないが、一般的には画像所見の消失、免疫不全因子の消失などを参考に、少なくとも 6〜8 週間は継続する(III-A)[3, 16]。

アゾール系薬のポサコナゾール（PSCZ）もムーコル症の臨床分離株に対して幅広い活性を有しているが [2]、アムホテリシン B のほうがより早い殺真菌効果を発揮するとされている [17]。抗真菌薬（主にポリエン系）による治療が奏効しなかった、あるいは不耐容であったムーコル症 91 例に対する PSCZ 経口懸濁液 800 mg/day の治療において 60%の奏効が示されている(II)[18]。PSCZ の経口懸濁液は吸収が不安定であったが、より吸収効率の優れた PSCZ 徐放錠や点滴静注製剤が開発され [19, 20]、国内では用量 300 mg/day（初日のみ 2 倍量）の徐放錠および点滴静注製剤が承認されている。国内治験ではこの用量でのムーコル症の治療において、3 例全例に奏効が得られている（ノクサフィル®添付文書）。イサブコナゾール（ISCZ）もムーコル症に対して有効なアゾール系薬であり、二次治療の 16 例を含む 37 例を対象とした前方視的試験において、患者背景をマッチさせたポリエン系抗真菌薬による治療を受けた患者と同等の生存率が示されており、米国ではムーコル症に対する一次治療としての承認を受けている(II)[21]。以上の結果から、ポリエン系抗真菌薬無効例、不耐容例に対する治療や、ポリエン系抗真菌薬治療後の経口薬治療あるいは維持療法として、PSCZ や ISCZ への変更を考慮してよい(II)。初期治療が奏効した場合に 3 週間程度で経口アゾール系薬への変更する方法が提案されているが、経口薬への変更時には可能であれ

ば十分な血中濃度が得られているかを確認することが望ましいとされているが[22]、国内ではこれらのアゾール系薬の治療薬物モニタリングは必須とはされていない。なお、中枢神経系への移行は PSCZ よりも ISCZ が優れているため[23]、中枢神経病変に対しては後者を優先すべきかもしれないが、ムーコル症の中枢神経病変に対する PSCZ の有用性も報告されている[18]。また、PSCZ は強力な CYP3A4 阻害薬、ISCZ は中等度の CYP3A4 阻害薬と知られており、一例としては、それぞれタクロリムスの AUC を 4.5 倍、1.25 倍に上昇させるため[24]、薬物相互作用に対する注意が必要である。

抗真菌薬の併用療法については、*in vitro* の検討でムーコルに対するポリエン系抗真菌薬とアゾール系薬の拮抗作用はみられていない[3]。臨床では、L-AMB 無効例を対象とした L-AMB と PSCZ 併用治療で 56%の有効率が報告されている(II)[25]。L-AMB と ISCZ との併用についてはムーコル症のマウスモデルで相乗的効果が示されているが[26]、臨床での使用報告は乏しい(III-B)。また、キャンディン系薬は単剤ではムーコルに対する活性を持たないが、L-AMB と併用することによって L-AMB 単独よりもムーコル症のマウスモデルの予後を改善するという報告があり[27]、少数例ながらヒトでの有効性も示されている[25, 28]。しかし、併用療法の有効性を否定する研究もあるため[29, 30]、両者の併用の意義は不明である(III-B)。近年の造血幹細胞移植患者あるいは造血器腫瘍患者におけるムーコル症の治療の後方視的解析では、44%がアムホテリシン B 脂質化製剤の単独治療、25%が PSCZ との併用、13%がキャンディンとの併用、8%が ISCZ との併用治療を受けていたが、治療の失敗（ムーコル症による死亡、あるいはムーコル症の増悪による初期治療の変更）は単独治療で 64%、アゾールとの併用で 43%と、有意差はないもののアゾール併用療法で少ない傾向が見られた[31]。ただ、現時点では併用療法は L-AMB 無効例に対する二次治療においてのみ検討すべ

きであろう。

表　ムーコル症に対する抗真菌薬による治療

一次治療

	1回あたりの用量	1日あたりの回数	投与経路
アムホテリシンBリポソーム製剤	5 mg/kg*1	1回	点滴静注（II）

初期治療が無効あるいは不耐容の場合の二次治療

アムホテリシンBリポソーム製剤	7.5～10 mg/kg*2	1回	点滴静注（III-A）
ポサコナゾール	300 mg	1回（初日のみ2回）	点滴静注あるいは経口(徐放錠)(II)
イサブコナゾール	200 mg	1回（初日、2日目のみ3回）	点滴静注あるいは経口(II)
アムホテリシンBリポソーム製剤＋アゾール系薬併用		推奨用量無し（II）	
アムホテリシンBリポソーム製剤＋キャンディン系薬併用		推奨用量無し（III-B）	

*1 中枢神経病変を伴う場合は承認外用量となるが10 mg/kg/dayでの開始を検討する。(III-A)

*2 承認外の用量

ムーコル症に対する外科的処置

薬物療法と並行して外科的処置について検討する。多数例の後方視的検討では、薬物療法と外科的処置を併用した群の生存が、それぞれ単独治療の群よりも優れており[4]、同様の結果が前方視的研究でも確認されている(II)[32]。併用療法群は、外科的切除の実施が可能であった予後良好な背景の患者群であったというバイアスを否定できないものの、切除可能病変、特に鼻眼脳病変、軟部組織病変、肺単一病変に対しては外科的処置（デブリドマン、病変切除）を行うことで予後が改善する可能性がある[33-35]。一方、背景に血液疾患が存在する場合は血小板減少を伴っていることも多く、外科的処置の適応については個別に検討すべきである。

ムーコル症に対するその他の治療

ムーコル症発症の背景となっている免疫抑制因子を改善するための試みも並行して行う。好中球減少を伴っている患者に対しては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与は合理的である(III-A)。副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を投与中の患者においては、可能な範囲でこれらの薬剤の減量を検討する(III-A)。高血糖が併存する場合はその是正を行う(III-A)。鉄過剰状態もムーコル症発症の危険因子とされており、また、鉄過剰症の治療薬の一つであるデフェロキサミンは真菌に鉄を供給する働きを持つため、さらなる危険因子となるが、デフェラシロクスやデフェリプロンは真菌から鉄を奪って増殖を抑制する効果があるとされている。しかし、無作為割付第 II 相試験では、L-AMB にデフェラシロクスを併用した群はプラセボを併用した群と比較して死亡率を含めた結果が不良であった [36]。患者背景に偏りのある合計 20 症例の小規模研究ではあるものの、デフェロシロクスの併用は標準的な治療とはいえない(III-C)。

文献

1. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):503-509.
2. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(7):2587-2590.
3. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013;98(4):492-504.
4. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-653.
5. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica*. 2004;89(2):207-214.
6. Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1859-1867.
7. Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(2):296-302.
8. Ibrahim AS, Gebremariam T, Husseiny MI, et al. Comparison of lipid amphotericin B preparations in treating murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*.

2008;52(4):1573-1576.

9. Larkin JA, Montero JA. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infections in Medicine*. 2003;20:201-206.
10. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with Aspergillus species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(12):3487-3496.
11. Shoham S, Magill SS, Merz WG, et al. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases. *Med Mycol*. 2010;48(3):511-517.
12. Lanternier F, Poiree S, Elie C, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3116-3123.
13. Tashiro M, Namie H, Ito Y, et al. Prognostic association of liposomal amphotericin B doses above 5 mg/kg/d in mucormycosis: A nationwide Eeidemiologic and treatment analysis in Japan. *Open Forum Infectious Diseases*:(in press).
14. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44(10):1289-1297.
15. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:5-26.
16. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of

Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-e421.

17. Krishnan-Natesan S, Manavathu EK, Alangaden GJ, Chandrasekar PH. A comparison of the fungicidal activity of amphotericin B and posaconazole against Zygomycetes in vitro. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63(4):361-364.
18. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis*. 2006;42(7):e61-65.
19. Pham AN, Bubalo JS, Lewis JS, 2nd. Comparison of posaconazole serum concentrations from haematological cancer patients on posaconazole tablet and oral suspension for treatment and prevention of invasive fungal infections. *Mycoses*. 2016;59(4):226-233.
20. Cumpston A, Caddell R, Shillingburg A, et al. Superior Serum Concentrations with Posaconazole Delayed-Release Tablets Compared to Suspension Formulation in Hematological Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(8):4424-4428.
21. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):828-837.
22. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118(5):1216-1224.
23. Goralska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection*. 2018;46(4):443-459.
24. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017;45(6):737-779.

25. Pagano L, Cornely OA, Busca A, et al. Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica*. 2013;98(10):e127-130.
26. Gebremariam T, Gu Y, Singh S, Kitt TM, Ibrahim AS. Combination treatment of liposomal amphotericin B and isavuconazole is synergistic in treating experimental mucormycosis. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(10):2636-2639.
27. Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, Edwards JE, Jr., Spellberg B. Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1556-1558.
28. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):364-371.
29. Abidi MZ, Sohail MR, Cummins N, et al. Stability in the cumulative incidence, severity and mortality of 101 cases of invasive mucormycosis in high-risk patients from 1995 to 2011: a comparison of eras immediately before and after the availability of voriconazole and echinocandin-amphotericin combination therapies. *Mycoses*. 2014;57(11):687-698.
30. Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang Y, Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(9):811 e811-811 e818.
31. Miller MA, Molina KC, Gutman JA, et al. Mucormycosis in Hematopoietic Cell Transplant Recipients and in Patients With Hematological Malignancies in the Era of New Antifungal Agents. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(2):ofaa646.

32. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis*. 2009;200(6):1002-1011.
33. Mohindra S, Gupta R, Bakshi J, Gupta SK. Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients. *Mycoses*. 2007;50(4):290-296.
34. Chakrabarti A, Das A, Mandal J, et al. The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol*. 2006;44(4):335-342.
35. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg*. 1994;57(4):1044-1050.
36. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):715-722.

ヒストプラスマ症（Histoplasmosis）

1. 原因菌と疫学的特徴

Executive Summary

- ヒストプラスマ症の原因菌種は *Histoplasma capsulatum* である。
- *H. capsulatum* は温度依存性の二形性真菌であり、ヒト体内では酵母型、環境中では糸状菌型で発育する。
- 顕微鏡観察では大分生子・小分生子の形成が特徴的である。
- 疫学的には米国オハイオ川・ミシシッピ川流域での流行が有名であるが、中南米・アフリカ・東南アジア・中国・オーストラリアなど世界各国から症例が報告される。
- 本邦での発症例は基本的に地域流行型真菌症であり、海外渡航歴の聴取が極めて重要である。

Literature Review

ヒストプラスマ症の原因菌である *Histoplasma* 属は、1905 年に病理学者 Samuel Darling が剖検検体中に本真菌を発見され、*Histoplasma capsulatum*（Histo- : 組織球様の細胞 の -plasma：細胞質に侵入した capsulatum：capsule を示唆する halo を有する微生物）と命名されたのが最初である [1)]。現在、*Histoplasma* 属は鳥類やコウモリの糞便を多く含む土壌をはじめとした環境中に広く存在し、これら環境中に存在する *Histoplasma* 属の胞子を吸入することによりヒト体内に侵入することが知られている [2, 3)]。ヒストプラスマ症は、その原因菌である *Histoplasma* 属によって引き起こされる感染症全般を指す概念である。

Histoplasma 属は古くは *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*、*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*、*Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum* と 3 種の variety に分けて報告されていた [4, 5)]。*H. capsulatum* var. *duboisii* はアフリカ大陸で主として認められる菌種と報告

されるが、*H. capsulatum* var. *capsulatum* との間の菌学的な差異は感染組織中の酵母細胞のサイズ・細胞壁の厚さ（*H. capsulatum* var. *duboisii*：7–15 mm・細胞壁が厚い、*H. capsulatum* var. *capsulatum*：3–5 mm・細胞壁が薄い）以外には存在しない[6]。また、*H. capsulatum* var. *farciminosum* はウマ、ロバ等四足獣において頸部脚のリンパ節等に疾患を引きおこす菌種であるが、菌学的には *H. capsulatum* var *capsulatum* と区別不可能であり、分離された宿主から判断する以外に判別する方法は存在しない。また、現在はこの分類概念について否定的な見解もある[7]。以上の事項を総合的に考慮し、本稿では以降ヒストプラスマ症の原因菌種を *H. capsulatum* に統一して記載する。

H. capsulatum は温度依存性の二形性真菌であり、環境中に存在する場合および検査室において25℃で培養した場合には糸状菌型で発育する一方、37℃で培養した場合にはヒト体内と同様に酵母型での発育が認められるという特徴を有する[4,8]。顕微鏡的観察における大きな特徴は大分生子・小分生子の存在である。*H. capsulatum* をはじめとした輸入真菌症の大半は健常人に対する病原性を勘案し日本医真菌学会では Biosafety Level 3 に分類されており、一般的な検査室での培養・顕微鏡観察は感染リスクの観点から推奨されていない[8,9]。輸入真菌症が疑われる検体の培養に当たっては、後述のように専門施設への相談・依頼が望ましい。

疫学的には古くから米国オハイオ川・ミシシッピ川流域での流行が有名であるが、米国以外でも中央・南アメリカ・東南アジア・中国・アフリカ・オーストラリア・ヨーロッパの一部の国など世界各国から報告がなされている[10–14]。本邦での報告例は、流行地域で感染し帰国後に発症する形式（輸入真菌症）が基本であるが、一部で明らかな流行地域への渡航歴が認められず、本邦国内でのヒストプラスマ症発症の可能性が否定できない症例も報告されている[15–22]。しかしながら、これまでの調査では、日本国内の環境・コウモリなどから *H. capsulatum* が分離されたことはなく、その存在については確たる証拠が現状存在しない[23]。日本国内での発症は完全には否定できないものの、現時点にお

いて、ヒストプラスマ症は流行地域渡航者の国内持ち込みが基本と考えてよく、その診断においては海外渡航歴の聴取が極めて重要である。

2. 臨床的特徴

Executive Summary

- ヒストプラスマ症は*H. capsulatum* 胞子の吸入を契機として発症し、主な罹患臓器は肺である。
- 発症様式により急性/亜急性肺ヒストプラスマ症と慢性肺ヒストプラスマ症に分類される。
- 急性肺ヒストプラスマ症の多くは無症状あるいは軽症であり、無治療自然治癒を認める。
- 慢性肺ヒストプラスマ症は基礎疾患・症状・画像所見などが肺結核に類似し、しばしば鑑別が困難となる。
- 播種性ヒストプラスマ症は主として高度免疫不全患者に発症する最重症型であり、肺以外の罹患臓器に応じた様々な症状を呈し致死的である。

Literature Review

ヒストプラスマ症は先述の通り、環境中に存在する*H. capsulatum* の胞子吸入を契機として病原体がヒト体内に侵入することにより発症する2, 3)。胞子吸入が感染の契機となるため、罹患臓器は主として肺であり、肺ヒストプラスマ症が主な病型であるが、宿主の免疫状態によっては肺から播種し、全身性に様々な病変を呈することが知られている4, 24)。

臨床的病型は発症様式に応じて急性/亜急性肺ヒストプラスマ症、慢性肺ヒストプラスマ症に分類されるほか、最重症型として肺外臓器への浸潤を認める播種性ヒストプラスマ症が存在する。どの病型として発症するかは宿主の免疫状態・基礎疾患によるところが大きく、免疫正常者の場合は一過性の急性肺ヒストプラスマ症として軽快することが一般的であるが、肺に基礎疾患を有する場合は亜急性〜慢性の病型として長期の症状を呈しうる。また、AIDS 患者をはじめとした免疫不全患者においては播種性ヒストプラスマ症を呈することがある。慢性臨床的病型と基礎疾患の関連性は肺結核に極めて類似しており、病型・画像からの両者の鑑別はしばしば困難である[25]。肺以外の病型としては縦隔リンパ節炎や中枢神経系ヒストプラスマ症なども報告されている。本邦におけるヒストプラスマ症の診断に当たっては、海外渡航歴の正確な聴取が極めて重要と考えられる。本邦からのヒストプラスマ症の報告の多くは症例報告であるが、内訳は地域流行型真菌症としての肺ヒストプラスマ症症例よりも免疫不全患者に発症した播種性ヒストプラスマ症や肺外ヒストプラスマ症の症例が多くを占める[16-21, 26-35]。症例報告に至るものは典型的な症例よりも非典型例や重症例が多く、publication bias の影響が大きいため、これらの症例報告から正確な日本における疫学を推定することは困難であるが、本邦においても致死的な播種性ヒストプラスマ症は複数報告されており、正確な診断は極めて重要と考えられる。

小児および若年者が初めて *H. capsulatum* の胞子を吸入した際に、7 日〜21 日の潜伏期間を経て発症する病型が急性肺ヒストプラスマ症である[4, 24]。しかしながら、急性肺ヒストプラスマ症の多くの患者は無症状あるいは軽度の症状しか呈さないため、無治療で自然治癒し病院受診せず診断されないことも多いと報告されている[36]。亜急性肺ヒストプラスマ症は、*H. capsulatum* による感染症で症状が 1 ヵ月以上持続し局所的な肺病変・肺門/縦隔リンパ節腫大を伴うものとされているが、症状は急性肺ヒストプラスマ症のものと同様であり、症状の持続期間によってのみ分類される[37]。有症状例の典型的な症状

として、発熱、全身倦怠感、乾性咳嗽、胸骨正中部の胸痛などが頻度として高いと報告されるが、これらの症状は一般的な市中肺炎（非定型肺炎）およびインフルエンザなどの呼吸器ウイルス感染症と類似しており、症状のみでの鑑別は困難である。上述の通り、流行地域への渡航歴、*H. capsulatum* に曝露しうる行動歴の有無に関する問診が診断上極めて重要である。また画像検査では肺門部・縦隔リンパ節腫大がしばしば認められ、診断の契機となることもあると報告され、無症状例でも画像検査にて病変を認めることがある[36]。また頻度としては少ないが、大量の胞子に曝露された場合、急性呼吸不全症候群として急激な呼吸困難を呈する症例も存在すると報告されており注意を要する[38–41]。

慢性肺ヒストプラスマ症は主として慢性閉塞性肺疾患などの既存の肺疾患を有する患者や高齢者、軽度の免疫不全を有する患者に発症する病態であり、免疫正常者における発症は稀であるとされる[42–45]。症状は慢性的な経過をたどり、頻度の高い症状として発熱、体重減少、咳嗽、胸痛などが挙げられ、病態の進行に伴い咳嗽の増悪および喀血を認めることが多いと報告される[44–46]。画像所見としては、古くは肺尖部病変や空洞性病変の頻度が高いと報告されているものの、近年の報告では空洞性病変は少なく、結節性病変が多いと報告されている[44–47]。報告が様々である原因の一つに慢性肺ヒストプラスマ症の診断が困難であることが挙げられ、基礎疾患・臨床症状および画像所見は肺結核によるものと類似しており、症状などからの鑑別はしばしば困難である。また肺結核以外にも慢性肺アスペルギルス症ともその経過・病態は類似しており、慢性肺ヒストプラスマ症の診断および正確な病態把握はしばしば困難であると考えられている。

播種性ヒストプラスマ症は高度免疫不全を有する患者および若年の子どもに生じる可能性がある最重症の病型であり、特に AIDS に関連した播種性ヒストプラスマ症が古くから有名で $CD4^+$ T 細胞が 150/mL 未満の場合にリスクが高いと報告される[48,49]。高度免疫不全として AIDS のほか、細胞性免疫不全を呈する副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬、血液悪性疾患や固形臓器移植などが挙げられる[50–54]。播種性ヒストプラスマ症は急性～

慢性まで様々な経過をたどり、臨床症状も発熱、全身倦怠感、体重減少に始まり、肝不全・腎不全・呼吸不全・中枢神経症状・消化器症状など罹患臓器に応じた症状・所見を呈する[4, 51, 55]。身体所見では罹患臓器を反映した肝脾腫や全身性のリンパ節腫大などが多くの患者に認められる。骨髄病変もしばしば認める所見であり、それを反映した汎血球減少も播種性ヒストプラスマ症の所見として典型的なものである[56]。また、反応性の血球貪食症候群を呈することもあると報告され、播種性ヒストプラスマ症自体の病態と合わせて複雑な経過をたどることも多い[57]。無治療では進行性の病態をたどり、血圧低下や播種性血管内凝固、呼吸不全などから致死的となる。

3. 診断

Executive Summary

- ヒストプラスマ症の確定診断は培養陽性例あるいは病理組織学的検査で特徴的な形態を確認することで得られる。
- *H. capsulatum* は BSL3 に該当するため、その培養に際しては専門施設と連携することが望ましい。
- 尿あるいは血清をサンプルとした抗原検査はいずれの病型の診断でも有用な検査であるが、現時点で保険適応はない。
- 遺伝子検査の有用性については複数の報告がなされているが、現時点で標準化された手法は存在せず補助診断としての位置付けに留まる。

Literature Review

これまで記載してきた通り、本邦におけるヒストプラスマ症は輸入真菌症としての位置付けになるため、診断の第一歩は流行地域への渡航歴の確認であり、過去の海外渡航歴・現地での行動歴などについて詳細に問診を行うことが極めて重要となる。これらの

問診を通じてヒストプラスマ症を含めた輸入真菌症が疑われた際には、次のステップとして診断的手技の実施が想定される。

真菌症の一診断基準として広く用いられる 2020 年版 EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group) criteria の記載では、地域流行型真菌症（Endemic fungi：本邦で用いられる輸入真菌症と同義）の確定診断（proven cases）には 1) 罹患部位由来検体の培養で真菌が生育、2) 血液培養で当該真菌が生育、3) 罹患部位由来検体の病理組織評価で当該真菌に特徴的形態を確認、のいずれかが必要とされる[58]。ヒストプラスマ症の場合は、播種性の病態を取る場合に血液培養で *H. capsulatum* が生育することはあるが、それ以外の病型の場合は主な罹患臓器が肺となるため、血液培養陽性となる症例は基本的には存在しない。そのため、罹患部位（肺）の検体採取が必要となるが、気管支鏡検査を含めてしばしば侵襲的処置が必要になるため、その実施に先立ち、前述の通り海外渡航歴の問診から当該真菌症を強く疑うことを第一歩とするべきである。また、これらの確定診断例の基準には含まれていないが、補助診断法として抗原・抗体検査や遺伝子検査が挙げられる。以下でこれらの検査の特徴について記載する。

前述の通り培養検査はヒストプラスマ症診断における gold standard であり、臨床検体から *H. capsulatum* が生育することで確定診断に至る重要な検査として位置付けられる。培養検査そのものは非常に特異度の高い検査である一方で感度は低く、病型によっては培養検査での診断はしばしば困難である。慢性肺ヒストプラスマ症や多量の胞子を吸入して発症した急性肺ヒストプラスマ症の場合は呼吸器検体（気管支肺胞洗浄液・喀痰など）から *H. capsulatum* が生育する確率は高まるものの、無症状例・軽症例や中枢神経系ヒストプラスマ症の場合感度は低く、しばしば陰性となる[4,8,59]。また、播種性ヒストプラスマ症の場合は肺以外にも血液培養が陽性となる症例も存在し、加えて骨髄液、肝臓、皮膚などの病変部位由来検体の培養検査でも生育することがあるため、病変部位の生検

検体採取など積極的な検査が重要となる。しかしながら血液培養陽性となるまでの時間は長く、12〜15 日であるという報告もある[60]。臨床検体培養も通常の真菌より生育に時間を要することがあるため、最長 8 週間程度の培養期間を設定することが望ましい。培養に当たっては真菌生育に適した培地としてポテト・デキストロース寒天培地やサブロー・デキストロース寒天培地などの使用が推奨され、25℃で培養することにより白色糸状菌コロニーが形成される。喀痰や気管支肺胞洗浄液を検体とした培養の場合、細菌の生育を抑制するため抗菌薬入り寒天培地の使用が推奨されるが、環境真菌が混入する可能性もあるため、培養時の手技には十分に注意をする必要がある。*H. capsulatum* は他の輸入真菌症と同様に Biosafety level 3（BSL3）に該当し、コクシジイオイデス属ほどではないものの、検査室内での曝露の可能性があるため、ヒストプラスマ症疑いの臨床検体培養に際しては国立感染症研究所 真菌部や千葉大学 真菌医学研究センターなど専門施設へ相談し、対応を相談することが望ましい。

病理組織学的検査は培養検査と並んでヒストプラスマ症診断上重要な検査である。*H. capsulatum* はヒト組織中では酵母様真菌の形態をとるため、病理組織学的検査では卵円型 2〜4 mm の narrow-based budding yeast が特徴的な所見であり、通常 PAS 染色や Grocott 染色などへの染色性が良好である[4,8,61]。*H. capsulatum* は細胞内寄生菌であるため、健常者に感染した場合にはマクロファージ内に局在して認められる[4]。培養検査同様、病変部位由来検体での検査が重要であるため、ヒストプラスマ症を疑う症例の場合は積極的な診断的手技の実施が推奨され、得られた検体を培養・病理組織学的検査および後述する遺伝子検査に供することにより正確な診断につながる可能性が高まる。病理組織学的検査は真菌の存在を確認する上で重要であるが、真菌の形態のみでの菌種特定が困難な症例もしばしば経験される。診断が困難な症例においては、東邦大学医療センター大森病院 病理診断科の真菌症病理診断支援システムなど、真菌感染症病理を専門とする施設への相談が望ましい。

培養検査および病理組織学的検査はヒストプラスマ症診断のgold standardではあるが、その感度は病型によって様々である[4, 62–65]。播種性ヒストプラスマ症の場合は培養法の感度は74.2%、病理組織学的検査による感度は76.3%と高値であり、HIV/AIDS患者の場合呼吸器検体由来の培養感度は90%程度と報告され非常に高く正診率は高くなると考えられる。一方で慢性肺ヒストプラスマ症の場合は培養法の感度 66.7%、病理組織学的検査の感度 75.0%と高値である一方、亜急性肺ヒストプラスマ症ではそれぞれ 53.8%、42.1%と低下し、急性肺ヒストプラスマ症では培養法 0～20%、病理組織学的検査で0～42%と報告により幅があるものの、播種性・慢性肺ヒストプラスマ症と比較すると低値である。培養・病理組織学的検査で診断に至らない症例の場合、2020年版EORTC/MSG criteriaに準ずるとproven casesに次ぐ分類としてprobable casesに当てはまるかどうかで判断することとなる[58]。Probable casesでは宿主因子（Host factors）、臨床的特徴（Clinical features）および 微生物学的根拠（Mycological evidence）3つの観点からの評価が必要となるが、輸入真菌症の場合免疫正常者・免疫不全者のいずれにも発症しうるものであるため、宿主因子については基準が存在しない。臨床的特徴は*H. capsulatum*による感染症に合致する特徴が存在することに加え、地理的・職業的な観点から*H. capsulatum*への曝露が証明されることが必要となる。後者については本邦の場合海外渡航歴が該当するものであり、流行地への渡航歴の有無が重要となる。微生物学的根拠には抗原検査や血清学的診断などの検査が含まれ、ヒストプラスマ症の場合は尿・血清等を検体としたヒストプラスマ抗原検査が該当する。

*H. capsulatum*の多糖抗原を標的とした尿・血清の抗原検査は1986年に初めて開発されたが、当初はsolid-phase radioimmunoassayであり簡便性が低いものであった[66]。その後sandwich enzyme immunoassay（EIA）に転換し簡便性が高まり、臨床応用が進むようになった[67, 68]。また、いずれの方法も血清より尿を用いた場合により感度が高まるとされている。本邦ではヒストプラスマ抗原検査キットは検査薬としての承認が得られてい

ないため、現時点では「研究用試薬として特例輸入」の形で米国 IMMY 社から販売されているキットを入手し、医療機関からの検査依頼に対応しているのが現状である。研究用試薬として用いていること、また前述のように probable cases の判断のために用いられる一検査法であることから、確定診断ではなく補助診断としての運用に留まる。しかしながら、後述のように感度や臨床所見との相関は高く、補助診断法としては非常に有用な検査であると考えられる。

ヒストプラスマ抗原検査は当初は様々な病型のヒストプラスマ症を対象として開発されたものであるが、最初に最も知見が集積したのは HIV/AIDS 患者における播種性ヒストプラスマ症であり、その感度は尿 95%、血清 86%であると報告される[38,66,69,70]。播種性ヒストプラスマ症における抗原検査の感度は 91.8%と報告されており、HIV/AIDS 患者以外の場合でもヒストプラスマ抗原検査は診断上極めて有用である[62–65]。一方で急性・慢性肺ヒストプラスマ症における抗原検査の有用性については様々な報告がある。急性肺ヒストプラスマ症における抗原検査の感度は 82.8～83.3%、慢性肺ヒストプラスマ症における感度は 87.5%と高値であるとする報告[62–65]や、多量の胞子を吸入した後に発症した急性肺ヒストプラスマ症患者の場合の尿中抗原検査の感度は75%であるとする報告[71]がある一方、急性肺ヒストプラスマ症における抗原検査の感度は尿で 65%、血清で 69%であるとする報告[65]もあり、報告される感度には幅がある。しかしながら培養法・病理組織学的検査法と比較すると感度は高値であると推定され、またヒストプラスマ尿中抗原検査と臨床所見の相関については、陽性一致率 90.5%、陰性一致率 96.3%、総合的な一致率 95%であるとする報告もなされており、検査前確率の高い症例における検査の意義は高いと考えられる[72]。ヒストプラスマ抗原検査における問題点の一つとして検査の交差反応があり、他の輸入真菌症患者でも偽陽性となることが挙げられる。ある研究においては、ヒストプラスマ抗原検査がパラコクシジオイデス症患者 9 人中 8 人、ブラストミセス症患者 19 人中 12 人、タラロミセス症（旧：ペニシリウム症）患者 18 人中 17

人で陽性となったと報告されており、ヒストプラスマ抗原検査陽性が必ずしもヒストプラスマ症を意味する訳ではない点には注意が必要である[73]。また、他の研究ではスポロトリクス症患者でもヒストプラスマ尿中抗原検査が陽性となったと報告されている[74]。コクシジオイデス症患者におけるヒストプラスマ抗原検査での交差反応は報告されていない。北米においてはヒストプラスマ症とブラストミセス症の流行地域が類似しているため、これらの真菌症の鑑別においてこの交差反応は問題となりうるものの、それ以外の場合は流行地域が異なっていることから交差反応による特異度の低下は大きな問題とはならない。本邦においては輸入真菌症に当たるため、北米での感染が疑われる場合は同様の問題が生じるほか、東南アジアなどではヒストプラスマ症とタラロミセス症が流行しているため、これらの地域での感染が疑われる例では同様に交差反応による特異度の低下が問題となりうる[15,75]。前述の通り抗原検査は補助診断としての位置付けであるため抗原検査のみでの診断は推奨されず、可能な限り培養法・病理組織学的検査法による確定診断を得ることが望ましい。

血清学的診断（抗体検査）は様々な型のヒストプラスマ症の診断において有用であると報告され、特に免疫正常者における急性・慢性肺ヒストプラスマ症の診断における有用性が高い。しかしながら現在本邦ではヒストプラスマ抗体検査は検査薬として承認されておらず、また実施可能な施設が存在しない。これらの状況を勘案し、以下では検査の概略について簡潔に記載する。

抗体検査は*H. capsulatum*感染後に産生される抗体を検出する方法であり、感染後4～8週間で検出が可能になると報告される[76]。ヒトの免疫反応を利用した検査になるため、免疫正常者における急性･慢性肺ヒストプラスマ症の診断における有用性が高い一方で、固形臓器移植後など免疫不全患者における信頼性は低下することが報告されている[77]。検査法として補体固定法（complement fixation : CF）と免疫拡散法（immunodiffusion : ID）の2種類があり、いずれの方法も標準的に用いられる。CF法は酵母・菌糸型の2つの

別々の抗原を用いる方法であり、ペア血清として4倍以上の増加を認めた際に有意と判断される[4,8]。単回の測定で1:32以上の場合はヒストプラスマ症が強く疑われるものの、診断基準としては用いられずペア血清での評価が必要とされる[4,8]。CF法は他の真菌症や結核・サルコイドーシスなどの肉芽腫形成性疾患との間での交差反応が存在することが報告されており、ID法と比較して特異度に劣るとされる[78,79]。ID法はMおよびHバンドを検出する方法である。Mバンドは急性感染時から検出され、感染治癒後も数ヵ月～数年経過しても残存することが報告され、慢性肺ヒストプラスマ症患者でもしばしば検出される。Hバンドはより検出頻度が低く20%未満と報告されているが、稀にMバンド陰性患者で検出されることがあり、慢性肺ヒストプラスマ症または重症急性肺ヒストプラスマ症を疑う所見と報告される[4,78]。ID法の感度は約80%であるが、CF法より特異度は高いと報告されている[4,8]。

遺伝子検査（拡散増幅法）は臨床検体からDNAを抽出し、真菌全般を増幅するプライマーおよびヒストプラスマ特異的なプライマーを用いて *H. capsulatum* の遺伝子を増幅し診断につなげる方法であり、複数の研究成果が報告されているが、現時点では標準化された方法は存在せず、2020年版 EORTC/MSG criteriaにおいても遺伝子検査については言及されていない。遺伝子検査の結果は参考所見に留まるものの、抗真菌薬投与が開始されたため培養陰性となった臨床検体や病理組織学的検査で *H. capsulatum* を疑う真菌像が認められるものの確定診断に至らない症例などにおいて、遺伝子検査は補助診断として有用と考えられる。rRNA領域を標的とするPCRによる遺伝子検査に関する報告では、培養陽性例を比較対象とし、3例のHIV陽性ヒストプラスマ症患者（および30例の対照群）の血液を用いた遺伝子検査で感度・特異度ともに100%とする報告がなされているが、症例数が少ないため更なる解析が必要と考えられる[80]。また、*hcp100* 遺伝子を標的としたnested PCRによる遺伝子検査に関する研究では、血清診断例を比較対象とし、7例の急性肺ヒストプラスマ症の血清を用いた遺伝子検査で感度86%と報告され

ている[81]。同様の *hcp100* 遺伝子を標的とした nested PCR による遺伝子検査で、培養陽性例を比較対象とした HIV 陽性播種性ヒストプラスマ症患者 15 例（および 12 例の対照群）の遺伝子検査では、感度・特異度ともに 100%と報告される[82]。前者については比較対象が血清診断例であること、後者については臨床検体が骨髄・肝生検・気管支肺胞洗浄液・リンパ節・血液など多岐にわたるため、いずれの検体を用いるべきかについて結論付けにくいことが limitation として挙げられるが、いずれも非常に高い感度・特異度を認めており、遺伝子検査の有用性を示す研究と考えられる。一方でこれらの文献で報告されている研究は播種性ヒストプラスマ症を対象とした培養陽性などの確定診断例であり、検体中に存在する真菌量が多く遺伝子検査で検出される可能性の高い検体であると推測される。臨床現場において問題となる疑診例における有用性の評価は難しく、今後更なる研究が必要と考えられる。Conventional PCR 法ではなく real-time PCR 法を用いた診断についての報告も散見されるが、その中でも rRNA 遺伝子領域（ITS 領域）を標的とした 1 つの研究は、骨髄、脳脊髄液、リンパ節、血液、気管支肺胞洗浄液、肝臓・消化管・皮膚生検検体など様々な臨床検体 348 例を対象とした大規模なものであり、培養陽性例を比較対象とした際に感度 96%、特異度 96%と良好な成績が報告されている[83]。同様な大規模な研究として、*GAPDH* 遺伝子領域を標的とした real-time PCR 法の結果が報告されているが、本研究では気管支洗浄液、気管支肺胞洗浄液、胸水、気管支分泌液など呼吸器検体を主対象としており、培養陽性例を比較対象とした際に感度 73%、特異度 100%と報告されている[84]。前者の研究に比して呼吸器検体が主であり、培養陽性例が少ない点が limitation として挙げられるものの、肺ヒストプラスマ症の診断時における遺伝子検査の有効性は後者の研究結果がより近いものと考えられる。また、*H. capsulatum* 特異的遺伝子領域を標的とし、病理パラフィン切片 9 例をサンプルとした real-time PCR 法の研究では、感度 89%と良好な結果が報告されている[85]。遺伝子検査手法の標準化や最適な標的遺伝子領域の選定などは今後の大きな課題であると考えられる。

さらに近年では次世代シークエンスを用いた臨床診断の報告も散見されるようになっており、遺伝子検査を用いた診断は今後さらに重要性を増すものと想定される[86,87]。

4. 治療・予後（推奨の定義：IDSA ガイドライン）

Executive Summary

- ヒストプラスマ症の治療は病型および重症度に応じて決定する必要がある。
- 軽症～中等症で症状が 4 週間以上持続する急性肺ヒストプラスマ症に対してはイトラコナゾール内服治療が選択肢となるが、有効性については定まった見解がない [III-B]。
- 呼吸不全を伴う中等症～重症肺ヒストプラスマ症の場合はリポソーマル・アムホテリシン B による初期治療およびイトラコナゾール内服への step down 治療が推奨される [III-A]。
- 慢性肺ヒストプラスマ症に対してはイトラコナゾール内服による治療が推奨される [II-A]。
- 播種性ヒストプラスマ症に対しては、重症例ではリポソーマル・アムホテリシン B による初期治療およびイトラコナゾール内服への step down 治療、軽症～中等症例ではイトラコナゾール内服による治療が推奨される [I-A]。
- いずれの治療後も一定率での再発が報告されており、注意深く経過観察する必要がある。

Literature Review

ヒストプラスマ症の病型は宿主の免疫状態により様々であり、症状も無症状・軽症例から呼吸不全を呈する重症例まで様々であるため、治療も症状に応じて検討する必要がある。前述の通り急性肺ヒストプラスマ症の多くの症例は無症状・軽症例であり 1 ヵ月

以内に自然治癒することが多く、病院受診せず無治療であることが大半である[36]。これらの症例は肺ヒストプラスマ症の診断に至らず、治療適応にも該当しない。その他の病型の治療適応に関しては、2007 年に米国感染症学会より出されたガイドライン中に推奨度とともに記載されているが、治療の有効性が確立しているものとして中等症～重症の急性肺ヒストプラスマ症、慢性空洞形成性肺ヒストプラスマ症、進行性播種性ヒストプラスマ症および中枢神経系感染症が挙げられる。その他の病態については治療の有効性が不明瞭であるものも多く、1 ヵ月以上症状の持続する軽症急性肺ヒストプラスマ症、縦隔リンパ節腫脹・縦隔肉芽腫については治療の有効性が不明、気管支拡張症、縦隔線維化、気管支結石症の場合は治療が推奨されないと記載されている[88]。

H. capsulatum に対して有効性が確立している抗真菌薬としてはポリエン系およびアゾール系が推奨されており、キャンディン系は in vitro の薬剤感受性試験や動物実験結果で一定した有効性が認められておらず、治療薬としては推奨されていない[89-97]。

ポリエン系の有効性に関する研究として、アムホテリシン B とリポソーマル・アムホテリシン B を比較した多施設ランダム化盲検化試験の結果では、リポソーマル・アムホテリシン B 治療群で高い有効性（88% vs. 64%）、低い死亡率（2% vs. 13%）が報告されており、ポリエン系治療としてはリポソーマル・アムホテリシン B の使用が推奨される[89]。また、アゾール系の中で最も有効性が確立している薬剤はイトラコナゾールであり、播種性ヒストプラスマ症で 80%、肺ヒストプラスマ症で 100%と非常に高い有効性が報告されている[90]。一方でイトラコナゾールは bioavailability の低さと多くの薬剤相互作用を有するという欠点があり、十分な血中濃度が担保できない症例や薬剤相互作用のためイトラコナゾールを使用できない症例の場合は代替薬を検討する必要がある。フルコナゾールは *H. capsulatum* への有効性が報告されており、HIV 感染のない播種性ヒストプラスマ症患者における有効率が 70%と報告されている[98]。しかしながら、HIV 感染を有する播種性ヒストプラスマ症患者にいてはイトラコナゾール治療と比較して有効性が劣る

という報告やフルコナゾール耐性 *H. capsulatum* の報告もあることから、その使用には注意を要する[90,99,100]。ボリコナゾールも代替薬の一つとして挙げられ、*in vitro* の薬剤感受性試験では良好な成績が報告されているほか、複数の有効性を示す治療報告例が存在する[100–104]。しかしながら単施設の後方視的研究ではあるが、ヒストプラスマ症に対して初期治療・ステップダウン治療としてイトラコナゾールを用いた群とボリコナゾールを用いた群を比較すると、治療開始後 42 日での死亡率がボリコナゾール治療群で有意に高いと報告されている[105]。本研究には単施設の後方視的研究であることや治療の大半がイトラコナゾール群であること（イトラコナゾール 90% vs. ボリコナゾール 10%）などの limitation が存在し、有効性に関する評価としては前向き試験の実施が必要と考えられるが、少なくともイトラコナゾールを上回る治療成績は現時点で報告されていない。新規アゾール系抗真菌薬のポサコナゾール、イサブコナゾールについてのデータはより少なく、*in vitro* 薬剤感受性試験での成績および複数の治療成功例の症例報告は散見されるが、その有効性に関するまとまった報告は現時点では存在せず、今後の研究が待たれる[99,100,106–113]。

個々の症例に対していずれの抗真菌薬を用いるかは、重症度および病型に分けて記載されている。軽症～中等症の急性肺ヒストプラスマ症で症状持続期間が 4 週間未満の症例については、前述の通り治療についての推奨は記載されていない[88]が、本邦においては症例数自体も少なく、地域流行型真菌症という特殊性も考慮した上で、軽症～中等症の急性肺ヒストプラスマ症の場合であっても、診断のついた症例についてはイトラコナゾールによる治療を行うことを推奨する。症状持続期間が 4 週間以上の軽症～中等症の急性肺ヒストプラスマ症に対してはイトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回 または 2 回を 6～12 週間が米国感染症学会ガイドライン上では記載されているものの、臨床試験は実施されていないため治療導入の必要性は個々の症例に応じて検討することが望ましい。呼吸不全を伴う中等症～重症の急性肺ヒストプラスマ症の場合はより積極的な治療が推奨

されており、リポソーマル・アムホテリシンB 3 mg/kg/日静注治療の導入が望ましい[88, 114]。リポソーマル・アムホテリシンBによる1〜2週間の初期治療後、イトラコナゾールへstep downして合計12週間の治療が推奨されている。また、呼吸不全を伴う重症例においてメチルプレドニゾロンなどのステロイド併用を行った症例報告も存在するが、ステロイド治療の有効性については現時点では定まっていない[19,115]。慢性肺ヒストプラスマ症に対する抗真菌薬治療の有効性は臨床試験等で定まっており、イトラコナゾール200 mg 1日1回 または 2回内服を最低1年間継続することが推奨されており、治療継続中はイトラコナゾールの血中濃度は定期的に測定されることが望ましいが、現時点ではイトラコナゾールの血中濃度測定は本邦では実施できない[88, 90]。また、アムホテリシンBによる治療の有効性も確立されているが、慢性肺ヒストプラスマ症の治療は長期にわたるため、可能な限りイトラコナゾール内服での治療が望ましいと考えられる[116,117]。再発率は 9〜15%と報告されており、治療は画像所見の改善が認められなくなるまで定期的な画像フォローアップと合わせて実施されることが推奨されている。最低1年間の治療継続が推奨されるが、18〜24ヵ月の長期治療を推奨する専門家もいる。播種性ヒストプラスマ症に対しては、基本的にリポソーマル・アムホテリシンBによる初期治療が推奨される。米国感染症学会ガイドラインではリポソーマル・アムホテリシンB 3 mg/kg/日静注（症例によっては 5 mg/kg 日静注）を 1〜2 週間実施した後、イトラコナゾール200 mg 1日2回内服にstep downし最低1年間継続することが推奨されている[48, 89]。播種性ヒストプラスマ症は主として免疫不全患者で発症する病態であるため、AIDS など免疫不全状態が持続する患者に対しては治療終了後もイトラコナゾール 200 mg 1 日 1回内服の継続が推奨される[118]。軽症〜中等症の播種性ヒストプラスマ症患者に対してはイトラコナゾール 200 mg 1 日 2 回内服を最低 1 年間継続し、治療は臨床・検査所見が正常化するまで継続することが推奨されている[89,90]。治療終了後も10〜15%の患者は再

発することが報告されており、これらの患者では長期の維持治療が必要となるほか、免疫不全患者においてはより長期の予防内服が必要と考えられている。

文献

1. Darling ST. A protozoon general infection producing pseudotubercules in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen, and lymphnodes. JAMA. 1906;46:1283.
2. Myint T, Leedy N, Villacorta Cari E, Wheat LJ. HIV-Associated Histoplasmosis: Current Perspectives. HIV AIDS (Auckl). 2020 Mar 19;12:113-125. doi: 10.2147/HIV.S185631.
3. de Perio MA, Benedict K, Williams SL, Niemeier-Walsh C, Green BJ, Coffey C, Di Giuseppe M, Toda M, Park JH, Bailey RL, Nett RJ. Occupational Histoplasmosis: Epidemiology and Prevention Measures. J Fungi (Basel). 2021 Jun 26;7(7):510. doi: 10.3390/jof7070510.
4. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev. 2007 Jan;20(1):115-32. doi: 10.1128/CMR.00027-06.
5. Kasuga T, Taylor JW, White TJ. Phylogenetic relationships of varieties and geographical groups of the human pathogenic fungus Histoplasma capsulatum Darling. J Clin Microbiol. 1999 Mar;37(3):653-63. doi: 10.1128/JCM.37.3.653-663.1999.
6. Ocansey BK, Kosmidis C, Agyei M, Dorkenoo AM, Ayanlowo OO, Oladele RO, Darre T, Denning DW. Histoplasmosis in Africa: Current perspectives, knowledge gaps, and research priorities. PLoS Negl Trop Dis. 2022 Feb 24;16(2):e0010111. doi: 10.1371/journal.pntd.0010111.
7. Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castañeda E, Da Silva Lacaz C, Heins-Vaccari EM, De Freitas RS, Zancopé-Oliveira RM, Qin Z, Negroni R, Carter DA, Mikami Y, Tamura M, Taylor ML, Miller GF, Poonwan N, Taylor JW. Phylogeography of the fungal pathogen Histoplasma capsulatum. Mol Ecol. 2003 Dec;12(12):3383-401. doi: 10.1046/j.1365-294x.2003.01995.x. PMID: 14629354.
8. Linder KA, Kauffman CA. Current and New Perspectives in the Diagnosis of Blastomycosis and Histoplasmosis. J Fungi (Basel). 2020 Dec 29;7(1):12. doi: 10.3390/jof7010012.

9. Anderson KL, Marcus S. Sporulation characteristics of Histoplasma capsulatum. Mycopathol Mycol Appl. 1968 Nov 13;36(2):179-87. doi: 10.1007/BF02049684.
10. Manos NE, Ferebee SH, Kerschbaum WF. Geographic variation in the prevalence of histoplasmin sensitivityexternal icon. Dis Chest. 1956 Jun;29(6):649-68.
11. Colombo AL, Tobon A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin Americaexternal icon. Med Mycol. 2011 Nov;49(8):785-98.
12. Chakrabarti A, Slavin MA. Endemic fungal infections in the Asia-Pacific regionexternal icon. Med Mycol. 2011 May;49(4):337-44.
13. McLeod DS, Mortimer RH, Perry-Keene DA, Allworth A, Woods ML, Perry-Keene J, et al. Histoplasmosis in Australia: report of 16 cases and literature reviewexternal icon. Medicine. 2011 Jan;90(1):61-8.
14. Mycopathologia 2020; 185: 843-65
15. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, McCotter O, Schwartz IS, Jackson BR, Chiller T, Bahr NC. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. Mycopathologia. 2020 Oct;185(5):843-865. doi: 10.1007/s11046-020-00431-2.
16. Ide S, Kutsuna S, Yamada G, Hashimoto K, Abe M, Nagi M, Ujiie M, Hayakawa K, Ohmagari N. Pulmonary histoplasmosis diagnosed in a Japanese woman after traveling to central and South America: A case report. J Infect Chemother. 2021 Nov;27(11):1658-1661. doi: 10.1016/j.jiac.2021.06.015.
17. Hatakeyama S, Okamoto K, Ogura K, Sugita C, Nagi M. Histoplasmosis among HIV-Infected Patients in Japan: a Case Report and Literature Review. Jpn J Infect Dis. 2019 Sep 19;72(5):330-333. doi: 10.7883/yoken.JJID.2018.354.

18. Tanaka S, Kobayashi R, Nagita H, Okamoto K, Iida Y, Hongo K, Ishihara Y, Kita Y, Takabayashi N, Kuriki K, Hiramatsu T. A case of pulmonary histoplasmosis diagnosed after lung lobectomy. Surg Case Rep. 2018 Dec 20;4(1):145. doi: 10.1186/s40792-018-0554-9.
19. Hirayama T, Takazono T, Iwata K, Senju H, Shimazaki T, Tashiro M, Saijo T, Tanaka T, Nakamura S, Imamura Y, Kojiro M, Miyazaki T, Tsukamoto M, Furumoto A, Morimoto K, Muraosa Y, Matsubara Y, Yanagihara K, Mukae H, Kamei K, Kohno S, Izumikawa K. A case series of histoplasmosis patients with elevated serum soluble interleukin-2 receptor levels. J Infect Chemother. 2017 Sep;23(9):642-647. doi: 10.1016/j.jiac.2017.03.006.
20. Asahata-Tago S, Hirai Y, Ainoda Y, Fujita T, Muraosa Y, Kamei K, Wakayama M, Shibuya K, Kikuchi K. Pulmonary Histoplasmosis in a Japanese Man Infected During Travel to Mexico and Management of His Wife's Condition: A Case Report. Kansenshogaku Zasshi. 2016 Jan;90(1):83-7. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi.90.83.
21. Ohji G, Kikuchi K, Inoue K, Imoto K, Yamamoto S, Hosokawa N, Kamei K, Iwata K. Progressive disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient as an underrecognized imported mycosis in Japan. J Infect Chemother. 2010 Dec;16(6):443-5. doi: 10.1007/s10156-010-0073-5.
22. Kamei K, Sano A, Kikuchi K, Makimura K, Niimi M, Suzuki K, Uehara Y, Okabe N, Nishimura K, Miyaji M. The trend of imported mycoses in Japan. J Infect Chemother. 2003 Mar;9(1):16-20. doi: 10.1007/s10156-002-0217-3.
23. Kikuchi K, Sugita T, Makimura K, Urata K, Someya T, Sasaki T, Kamei K, Niimi M, Hiramatsu K, Uehara Y. Is Histoplasma capsulatum a native inhabitant of Japan? Microbiol Immunol. 2008 Sep;52(9):455-9. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00052.x. PMID: 19039954.

24. Di Mango AL, Zanetti G, Penha D, Menna Barreto M, Marchiori E. Endemic pulmonary fungal diseases in immunocompetent patients: an emphasis on thoracic imaging. Expert Rev Respir Med. 2019 Mar;13(3):263-277.

25. Salahuddin M, Karanth S, Ocazionez D, Estrada-Y-Martin RM, Cherian SV. Clinical Characteristics and Etiologies of Miliary Nodules in the US: A Single-Center Study. Am J Med. 2019 Jun;132(6):767-769. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.030.

26. Sumiyoshi S, Tanaka S, Kato H, Takagi K, Minamisaka T, Noguchi A, Nakajima T, Imura J. Diagnosis by molecular pathology of an early and atypical histoplasmosis lesion in the duodenum of an immunocompromised patient: A case report. Biomed Rep. 2021 Jan;14(1):6. doi: 10.3892/br.2020.1382. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33235721.

27. Nakamura A, Tawara I, Ino K, Matsumoto T, Hayashi A, Imai H, Muraosa Y, Kamei K, Katayama N. Achievement of long-term remission of disseminated histoplasmosis in an AIDS patient. Med Mycol Case Rep. 2019 Dec 19;27:25-28. doi: 10.1016/j.mmcr.2019.12.012. PMID: 31908909.

28. Hamada Y, Tanaka K, Horiki N, Baba Y, Takei Y. Colonic histoplasmosis resembling early colon cancer. Gastrointest Endosc. 2020 Apr;91(4):951-952. doi: 10.1016/j.gie.2019.11.003. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715174.

29. Kobayashi K, Asakura T, Kawada I, Hasegawa H, Chubachi S, Ohara K, Kuramoto J, Sugiura H, Fujishima S, Iwata S, Umeyama T, Katano H, Uwamino Y, Miyazaki Y, Kamei K, Hasegawa N, Betsuyaku T. Disseminated histoplasmosis from a calcified lung nodule after long-term corticosteroid therapy in an elderly Japanese patient: A case report. Medicine (Baltimore). 2019 Apr;98(17):e15264. doi: 10.1097/MD.0000000000015264. PMID: 31027078.

30. Tsuboi M, Nishijima T, Nagi M, Miyazaki Y, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Case Report: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Caused by Disseminated Histoplasmosis in a

Venezuelan Patient with HIV and Epstein-Barr Virus Reactivation Who Traveled to Japan. Am J Trop Med Hyg. 2019 Feb;100(2):365-367. doi: 10.4269/ajtmh.18-0478. PMID: 30652668.

31. Ohno H, Ogata Y, Suguro H, Yokota S, Watanabe A, Kamei K, Yamagoe S, Ishida-Okawara A, Kaneko Y, Horino A, Yamane K, Tsuji T, Nagata N, Hasegawa H, Arakawa Y, Sata T, Miyazaki Y. An outbreak of histoplasmosis among healthy young Japanese women after traveling to Southeast Asia. Intern Med. 2010;49(5):491-5. doi: 10.2169/internalmedicine.49.2759. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20190491.
32. Murata M, Furusyo N, Otaguro S, Nabeshima S, Ariyama I, Hayashi J. HIV infection with concomitant cerebral toxoplasmosis and disseminated histoplasmosis in a 45-year-old man. J Infect Chemother. 2007 Feb;13(1):51-5. doi: 10.1007/s10156-006-0486-3. Epub 2007 Feb 26. PMID: 17334730.
33. Umeoka S, Koyama T, Saga T, Higashi T, Ito N, Kamoto T, Kotani H, Ogawa O, Togashi K. High 18F-fluorodeoxyglocose uptake in adrenal histoplasmosis; a case report. Eur Radiol. 2005 Dec;15(12):2483-6. doi: 10.1007/s00330-005-2683-3. Epub 2005 Feb 12. PMID: 15711835.
34. Endo S, Murayama F, Yamaguchi T, Hasegawa T, Sohara Y, Fuse K, Fujii T, Saito K. Pulmonary histoplasmosis in a Japanese male: report of a case. Surg Today. 1998;28(12):1316-8. doi: 10.1007/BF02482825. PMID: 9872559.
35. Watanabe M, Hotchi M, Nagasaki M. An autopsy case of disseminated histoplasmosis probably due to infection from a renal allograft. Acta Pathol Jpn. 1988 Jun;38(6):769-80. doi: 10.1111/j.1440-1827.1988.tb02348.x. PMID: 3064545.
36. Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. Semin Respir Crit Care Med. 2004 Apr;25(2):129-44. doi: 10.1055/s-2004-824898.

37. Egressy Kv, Mohammed M, Ferguson JS. The Use of Endobronchial Ultrasound in the Diagnosis of Subacute Pulmonary Histoplasmosis. Diagn Ther Endosc. 2015;2015:510863. doi: 10.1155/2015/510863. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26543344; PMCID: PMC4620272.
38. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am. 2003 Mar;17(1):1-19, vii. doi: 10.1016/s0891-5520(02)00039-9. PMID: 12751258.
39. Kataria YP, Campbell PB, Burlingham BT. Acute pulmonary histoplasmosis presenting as adult respiratory distress syndrome: effect of therapy on clinical and laboratory features. South Med J. 1981 May;74(5):534-7, 542. doi: 10.1097/00007611-198105000-00007.
40. Peçanha Martins AC, Costa Neves ML, Lopes AA, Querino Santos NN, Araújo NN, Matos Pereira K. Histoplasmosis presenting as acute respiratory distress syndrome after exposure to bat feces in a home basement. Braz J Infect Dis. 2000 Apr;4(2):103-6.
41. Wynne JW, Olsen GN. Acute histoplasmosis presenting as the adult respiratory distress syndrome. Chest. 1974 Aug;66(2):158-61. doi: 10.1378/chest.66.2.158.
42. Barros N, Wheat JL, Hage C. Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. J Fungi (Basel). 2023 Feb 10;9(2):236. doi: 10.3390/jof9020236. PMID: 36836350; PMCID: PMC9964986.
43. Kennedy CC, Limper AH. Redefining the clinical spectrum of chronic pulmonary histoplasmosis: a retrospective case series of 46 patients. Medicine (Baltimore). 2007 Jul;86(4):252-258. doi: 10.1097/MD.0b013e318144b1d9. PMID: 17632267.
44. Baker J, Kosmidis C, Rozaliyani A, Wahyuningsih R, Denning DW. Chronic Pulmonary Histoplasmosis-A Scoping Literature Review. Open Forum Infect Dis. 2020 Apr 6;7(5):ofaa119. doi: 10.1093/ofid/ofaa119. PMID: 32411810; PMCID: PMC7210804.
45. Wheat LJ, Wass J, Norton J, Kohler RB, French ML. Cavitary histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory

features. Medicine (Baltimore). 1984 Jul;63(4):201-9. doi: 10.1097/00005792-198407000-00002. PMID: 6738342.

46. Goodwin RA Jr, Owens FT, Snell JD, Hubbard WW, Buchanan RD, Terry RT, Des Prez RM. Chronic pulmonary histoplasmosis. Medicine (Baltimore). 1976 Nov;55(6):413-52. doi: 10.1097/00005792-197611000-00001. PMID: 792626.

47. Goodwin RA Jr, Snell JD, Hubbard WW, Terry RT. Early chronic pulmonary histoplasmosis. Am Rev Respir Dis. 1966 Jan;93(1):47-61. doi: 10.1164/arrd.1966.93.1.47. PMID: 5901386.

48. Sarosi GA, Johnson PC. Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1992 Mar;14 Suppl 1:S60-7. doi: 10.1093/clinids/14.supplement_1.s60. PMID: 1562697.

49. Bourque DL, Solomon DA, Sax PE. Health Considerations for HIV-Infected International Travelers. Curr Infect Dis Rep. 2019 Apr 12;21(5):16. doi: 10.1007/s11908-019-0672-y. PMID: 30980287.

50. Kauffman CA, Freifeld AG, Andes DR, Baddley JW, Herwaldt L, Walker RC, Alexander BD, Anaissie EJ, Benedict K, Ito JI, Knapp KM, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Schuster MG, Chiller TM, Pappas PG. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Transpl Infect Dis. 2014 Apr;16(2):213-24. doi: 10.1111/tid.12186. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24589027; PMCID: PMC5664161.

51. Couppié P, Sobesky M, Aznar C, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, El Guedj M, Alvarez F, Demar M, Louvel D, Pradinaud R, Carme B. Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. Clin Infect Dis. 2004 Jan 1;38(1):134-8. doi: 10.1086/379770. Epub 2003 Dec 4. PMID: 14679459.

52. Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, Wheat LJ, Twigg HL 3rd. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2003 May 1;167(9):1279-82. doi: 10.1164/rccm.200206-563OC. Epub 2003 Feb 13. PMID: 12615627.

53. Miller R, Assi M; AST Infectious Diseases Community of Practice. Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13553. doi: 10.1111/ctr.13553. Epub 2019 Apr 23. PMID: 30924967.

54. Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center. Transpl Infect Dis. 2005 Sep-Dec;7(3-4):109-15. doi: 10.1111/j.1467-8365.2005.00105.x. PMID: 16390398.

55. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. Medicine (Baltimore). 2007 May;86(3):162-169. doi: 10.1097/md.0b013e3180679130. PMID: 17505255.

56. Watanabe M, Hotchi M, Nagasaki M. An autopsy case of disseminated histoplasmosis probably due to infection from a renal allograft. Acta Pathol Jpn. 1988 Jun;38(6):769-80. doi: 10.1111/j.1440-1827.1988.tb02348.x. PMID: 3064545.

57. Koduri PR, Chundi V, DeMarais P, Mizock BA, Patel AR, Weinstein RA. Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1995 Dec;21(6):1463-5. doi: 10.1093/clinids/21.6.1463. PMID: 8749633.

58. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC, Bassetti M, Akan H, Alexander BD, Andes D, Azoulay E, Bialek R, Bradsher RW, Bretagne S, Calandra T, Caliendo AM, Castagnola E, Cruciani M, Cuenca-Estrella M, Decker CF, Desai SR, Fisher B, Harrison T, Heussel CP, Jensen

HE, Kibbler CC, Kontoyiannis DP, Kullberg BJ, Lagrou K, Lamoth F, Lehrnbecher T, Loeffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Marr KA, Masur H, Meis JF, Morrisey CO, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Patterson TF, Perfect JR, Racil Z, Roilides E, Ruhnke M, Prokop CS, Shoham S, Slavin MA, Stevens DA, Thompson GR, Vazquez JA, Viscoli C, Walsh TJ, Warris A, Wheat LJ, White PL, Zaoutis TE, Pappas PG. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis. 2020 Sep 12;71(6):1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008. PMID: 31802125; PMCID: PMC7486838.

59. Bloch KC, Myint T, Raymond-Guillen L, Hage CA, Davis TE, Wright PW, Chow FC, Woc-Colburn L, Khairy RN, Street AC, Yamamoto T, Albers A, Wheat LJ. Improvement in Diagnosis of Histoplasma Meningitis by Combined Testing for Histoplasma Antigen and Immunoglobulin G and Immunoglobulin M Anti-Histoplasma Antibody in Cerebrospinal Fluid. Clin Infect Dis. 2018 Jan 6;66(1):89-94. doi: 10.1093/cid/cix706. PMID: 29020213; PMCID: PMC5850023.

60. Vetter E, Torgerson C, Feuker A, Hughes J, Harmsen S, Schleck C, Horstmeier C, Roberts G, Cockerill F 3rd. Comparison of the BACTEC MYCO/F Lytic bottle to the isolator tube, BACTEC Plus Aerobic F/bottle, and BACTEC Anaerobic Lytic/10 bottle and comparison of the BACTEC Plus Aerobic F/bottle to the Isolator tube for recovery of bacteria, mycobacteria, and fungi from blood. J Clin Microbiol. 2001 Dec;39(12):4380-6. doi: 10.1128/JCM.39.12.4380-4386.2001. PMID: 11724848; PMCID: PMC88552.

61. Paya CV, Roberts GD, Cockerill FR 3rd. Laboratory methods for the diagnosis of disseminated histoplasmosis: clinical importance of the lysis-centrifugation blood culture technique. Mayo Clin Proc. 1987 Jun;62(6):480-5. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65473-1. PMID: 3573828.

62. Azar MM, Hage CA. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. J Clin Microbiol. 2017 Jun;55(6):1612-1620. doi: 10.1128/JCM.02430-16. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28275076; PMCID: PMC5442517

63. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Oct;36(5):729-45. doi: 10.1055/s-0035-1562899. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26398539.

64. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, Hammoud K, Alapat D, Babady NE, Parker M, Fuller D, Noor A, Davis TE, Rodgers M, Connolly PA, El Haddad B, Wheat LJ. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. Clin Infect Dis. 2011 Sep;53(5):448-54. doi: 10.1093/cid/cir435. PMID: 21810734.

65. Swartzentruber S, Rhodes L, Kurkjian K, Zahn M, Brandt ME, Connolly P, Wheat LJ. Diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by antigen detection. Clin Infect Dis. 2009 Dec 15;49(12):1878-82. doi: 10.1086/648421. PMID: 19911965.

66. Wheat LJ, Kohler RB, Tewari RP. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of Histoplasma capsulatum antigen in serum and urine specimens. N Engl J Med. 1986 Jan 9;314(2):83-8. doi: 10.1056/NEJM198601093140205. PMID: 3941695.

67. Durkin MM, Connolly PA, Wheat LJ. Comparison of radioimmunoassay and enzyme-linked immunoassay methods for detection of Histoplasma capsulatum var. capsulatum antigen. J Clin Microbiol. 1997 Sep;35(9):2252-5. doi: 10.1128/jcm.35.9.2252-2255.1997. PMID: 9276396; PMCID: PMC229948.

68. Wheat LJ, Garringer T, Brizendine E, Connolly P. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection based upon experience at the histoplasmosis reference laboratory. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002 May;43(1):29-37. doi: 10.1016/s0732-8893(02)00367-x. PMID: 12052626.

69. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, Norris SA, Webb DH, Zeckel ML. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1990 Nov;69(6):361-74. doi: 10.1097/00005792-199011000-00004. PMID: 2233233.

70. Wheat LJ, Connolly-Stringfield P, Blair R, Connolly K, Garringer T, Katz BP. Histoplasmosis relapse in patients with AIDS: detection using Histoplasma capsulatum variety capsulatum antigen levels. Ann Intern Med. 1991 Dec 15;115(12):936-41. doi: 10.7326/0003-4819-115-12-936. PMID: 1952490.

71. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. Semin Respir Infect. 2001 Jun;16(2):131-40. doi: 10.1053/srin.2001.24243. PMID: 11521245.

72. Zhang X, Gibson B Jr, Daly TM. Evaluation of commercially available reagents for diagnosis of histoplasmosis infection in immunocompromised patients. J Clin Microbiol. 2013 Dec;51(12):4095-101. doi: 10.1128/JCM.02298-13. Epub 2013 Oct 2. PMID: 24088857; PMCID: PMC3838024.

73. Wheat J, Wheat H, Connolly P, Kleiman M, Supparatpinyo K, Nelson K, Bradsher R, Restrepo A. Cross-reactivity in Histoplasma capsulatum variety capsulatum antigen assays of urine samples from patients with endemic mycoses. Clin Infect Dis. 1997 Jun;24(6):1169-71. doi: 10.1086/513647. PMID: 9195077.

74. Assi M, Lakkis IE, Wheat LJ. Cross-reactivity in the Histoplasma antigen enzyme immunoassay caused by sporotrichosis. Clin Vaccine Immunol. 2011 Oct;18(10):1781-2. doi: 10.1128/CVI.05017-11. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21813658; PMCID: PMC3187034.

75. Cao C, Xi L, Chaturvedi V. Talaromycosis (Penicilliosis) Due to Talaromyces (Penicillium) marneffei: Insights into the Clinical Trends of a Major Fungal Disease 60 Years After the

Discovery of the Pathogen. Mycopathologia. 2019 Dec;184(6):709-720. doi: 10.1007/s11046-019-00410-2. PMID: 31811603.

76. Linder, K.A., Kauffman, C.A. Histoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, and Clinical Manifestations. *Curr Fungal Infect Rep* **13**, 120–128 (2019). https://doi.org/10.1007/s12281-019-00341-x

77. Assi M, Martin S, Wheat LJ, Hage C, Freifeld A, Avery R, Baddley JW, Vergidis P, Miller R, Andes D, Young JA, Hammoud K, Huprikar S, McKinsey D, Myint T, Garcia-Diaz J, Esguerra E, Kwak EJ, Morris M, Mullane KM, Prakash V, Burdette SD, Sandid M, Dickter J, Ostrander D, Antoun SA, Kaul DR. Histoplasmosis after solid organ transplant. Clin Infect Dis. 2013 Dec;57(11):1542-9. doi: 10.1093/cid/cit593. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24046304; PMCID: PMC3814825.

78. Picardi JL, Kauffman CA, Schwarz J, Phair JP. Detection of precipitating antibodies to Histoplasma capsulatum by counterimmunoelectrophoresis. Am Rev Respir Dis. 1976 Jul;114(1):171-6. doi: 10.1164/arrd.1976.114.1.171. PMID: 937834.

79. Wheat J, French ML, Kamel S, Tewari RP. Evaluation of cross-reactions in Histoplasma capsulatum serologic tests. J Clin Microbiol. 1986 Mar;23(3):493-9. doi: 10.1128/jcm.23.3.493-499.1986. PMID: 2420821; PMCID: PMC268681.

80. da Silva RM Jr, da Silva Neto JR, Santos CS, Cruz KS, Frickmann H, Poppert S, Koshikene D, de Souza JV. Fluorescent in situ hybridization of pre-incubated blood culture material for the rapid diagnosis of histoplasmosis. Med Mycol. 2015 Feb 1;53(2):160-4. doi: 10.1093/mmy/myu080. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25537280.

81. Frías-De-León MG, Ramírez-Bárcenas JA, Rodríguez-Arellanes G, Velasco-Castrejón O, Taylor ML, Reyes-Montes MDR. Usefulness of molecular markers in the diagnosis of

occupational and recreational histoplasmosis outbreaks. Folia Microbiol (Praha). 2017 Mar;62(2):111-116. doi: 10.1007/s12223-016-0477-4. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27726064.

82. Maubon D, Simon S, Aznar C. Histoplasmosis diagnosis using a polymerase chain reaction method. Application on human samples in French Guiana, South America. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Aug;58(4):441-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.03.008. Epub 2007 May 16. PMID: 17509796.
83. Simon S, Veron V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C. Detection of Histoplasma capsulatum DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Mar;66(3):268-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.10.010. PMID: 20159374.
84. Babady NE, Buckwalter SP, Hall L, Le Febre KM, Binnicker MJ, Wengenack NL. Detection of Blastomyces dermatitidis and Histoplasma capsulatum from culture isolates and clinical specimens by use of real-time PCR. J Clin Microbiol. 2011 Sep;49(9):3204-8. doi: 10.1128/JCM.00673-11. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21752970; PMCID: PMC3165572.
85. Koepsell SA, Hinrichs SH, Iwen PC. Applying a real-time PCR assay for Histoplasma capsulatum to clinically relevant formalin-fixed paraffin-embedded human tissue. J Clin Microbiol. 2012 Oct;50(10):3395-7. doi: 10.1128/JCM.01705-12. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22855519; PMCID: PMC3457455.
86. Wang N, Zhao C, Tang C, Wang L. Case Report and Literature Review: Disseminated Histoplasmosis Infection Diagnosed by Metagenomic Next-Generation Sequencing. Infect Drug Resist. 2022 Aug 12;15:4507-4514. doi: 10.2147/IDR.S371740. PMID: 35983296; PMCID: PMC9380729.
87. Chen J, Li Y, Li Z, Chen G, Liu X, Ding L. Metagenomic next-generation sequencing identified Histoplasma capsulatum in the lung and epiglottis of a Chinese patient: A case report. Int J Infect Dis. 2020 Dec;101:33-37. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.038. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950741.

88. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):807-25. doi: 10.1086/521259. Epub 2007 Aug 27. PMID: 17806045.

89. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA, Dismukes WE; U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med. 2002 Jul 16;137(2):105-9. doi: 10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00008. PMID: 12118965.

90. Dismukes WE, Bradsher RW Jr, Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, Stevens DA, Girard WM, Saag MS, Bowles-Patton C. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. NIAID Mycoses Study Group. Am J Med. 1992 Nov;93(5):489-97. doi: 10.1016/0002-9343(92)90575-v. PMID: 1332471.

91. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, Hecht FM, Powderly W. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. Am J Med. 1995 Apr;98(4):336-42. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80311-8. PMID: 7709945.

92. Kohler S, Wheat LJ, Connolly P, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Smedema M, Goldberg J, Brizendine E. Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Jul;44(7):1850-4. doi: 10.1128/AAC.44.7.1850-1854.2000. PMID: 10858342; PMCID: PMC89973.

93. Graybill JR, Najvar LK, Montalbo EM, Barchiesi FJ, Luther MF, Rinaldi MG. Treatment of histoplasmosis with MK-991 (L-743,872). Antimicrob Agents Chemother. 1998 Jan;42(1):151-3. doi: 10.1128/AAC.42.1.151. PMID: 9449276; PMCID: PMC105471.

94. Espinel-Ingroff A. Comparison of In vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. J Clin Microbiol. 1998 Oct;36(10):2950-6. doi: 10.1128/JCM.36.10.2950-2956.1998. PMID: 9738049; PMCID: PMC105093.

95. Hage CA, Connolly P, Horan D, Durkin M, Smedema M, Zarnowski R, Smith P, Wheat LJ. Investigation of the efficacy of micafungin in the treatment of histoplasmosis using two North American strains of Histoplasma capsulatum. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Sep;55(9):4447-50. doi: 10.1128/AAC.01681-10. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670186; PMCID: PMC3165286.

96. Finquelievich J, Landaburu MF, Pinoni V, Iovannitti CA. Determination of the therapeutic activity of caspofungin compared with the amphotericin B in an animal experimental model of histoplasmosis in hamster (Mesocrisetus auratus). Rev Iberoam Micol. 2011 Oct-Dec;28(4):155-8. doi: 10.1016/j.riam.2011.03.006. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21473926.

97. Kathuria S, Singh PK, Meis JF, Chowdhary A. In vitro antifungal susceptibility profile and correlation of mycelial and yeast forms of molecularly characterized Histoplasma capsulatum strains from India. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Sep;58(9):5613-6. doi: 10.1128/AAC.02973-14. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24982084; PMCID: PMC4135809.

98. McKinsey DS, Kauffman CA, Pappas PG, Cloud GA, Girard WM, Sharkey PK, Hamill RJ, Thomas CJ, Dismukes WE. Fluconazole therapy for histoplasmosis. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis. 1996 Nov;23(5):996-1001. doi: 10.1093/clinids/23.5.996. PMID: 8922792.

99. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Brizendine E, Hafner R; AIDS Clinical Trials Group and the Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Emergence of resistance to fluconazole as a cause of failure during treatment of histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency disease syndrome. Clin Infect Dis. 2001 Dec 1;33(11):1910-3. doi: 10.1086/323781. Epub 2001 Oct 23. PMID: 11692303.

100. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Durkin M, Brizendine E, Mann P, Patel R, McNicholas PM, Goldman M. Activity of newer triazoles against Histoplasma capsulatum from patients with AIDS who failed fluconazole. J Antimicrob Chemother. 2006 Jun;57(6):1235-9. doi: 10.1093/jac/dkl133. Epub 2006 Apr 20. PMID: 16627592.

101. Li RK, Ciblak MA, Nordoff N, Pasarell L, Warnock DW, McGinnis MR. In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, and Histoplasma capsulatum. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Jun;44(6):1734-6. doi: 10.1128/AAC.44.6.1734-1736.2000. PMID: 10817743; PMCID: PMC89947.

102. Xie C, Yang Y, Wu X, Chen Z, Zhu N, Song Y, Tong L. A case of pulmonary histoplasmosis treated with voriconazole. J Infect Dev Ctries. 2022 Mar 31;16(3):570-574. doi: 10.3855/jidc.15297. PMID: 35404865.

103. Al-Agha OM, Mooty M, Salarieh A. A 43-year-old woman with acquired immunodeficiency syndrome and fever of undetermined origin. Disseminated histoplasmosis. Arch Pathol Lab Med. 2006 Jan;130(1):120-3. doi: 10.5858/2006-130-120-AYWWAI. PMID: 16390228.

104. Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center. Transpl Infect Dis. 2005 Sep-Dec;7(3-4):109-15. doi: 10.1111/j.1467-8365.2005.00105.x. Erratum in: Transpl Infect Dis. 2006 Mar;8(1):58. Erratum in: Transpl Infect Dis. 2006 Sep;8(3):185. Dosage error in article text. PMID: 16390398.

105.Hendrix MJ, Larson L, Rauseo AM, Rutjanawech S, Franklin AD, Powderly WG, Spec A. Voriconazole Versus Itraconazole for the Initial and Step-down Treatment of Histoplasmosis: A Retrospective Cohort. Clin Infect Dis. 2021 Dec 6;73(11):e3727-e3732. doi: 10.1093/cid/ciaa1555. PMID: 33070192; PMCID: PMC8664467.

106.Rachwalski EJ, Wieczorkiewicz JT, Scheetz MH. Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity. Ann Pharmacother. 2008 Oct;42(10):1429-38. doi: 10.1345/aph.1L005. Epub 2008 Aug 19. PMID: 18713852.

107.Restrepo A, Tobón A, Clark B, Graham DR, Corcoran G, Bradsher RW, Goldman M, Pankey G, Moore T, Negroni R, Graybill JR. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. J Infect. 2007 Apr;54(4):319-27. doi: 10.1016/j.jinf.2006.05.006. Epub 2006 Jul 7. PMID: 16824608.

108.Clark B, Foster R, Tunbridge A, Green S. A case of disseminated histoplasmosis successfully treated with the investigational drug posaconazole. J Infect. 2005 Oct;51(3):e177-80. doi: 10.1016/j.jinf.2005.01.001. PMID: 16230202.

109.Gonçalves D, Ferraz C, Vaz L. Posaconazole as rescue therapy in African histoplasmosis. Braz J Infect Dis. 2013 Jan-Feb;17(1):102-5. doi: 10.1016/j.bjid.2012.06.027. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23312726; PMCID: PMC9427377.

110.Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, Queiroz-Telles F, Ostrosky-Zeichner L, Azie N, Maher R, Lee M, Kovanda L, Engelhardt M, Vazquez JA, Cornely OA, Perfect JR. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. Clin Infect Dis. 2016 Aug 1;63(3):356-62. doi: 10.1093/cid/ciw305. Epub 2016 May 11. PMID: 27169478; PMCID: PMC4946023.

111.Wiley Z, Woodworth MH, Jacob JT, Lockhart SR, Rouphael NG, Gullett JC, Guarner J, Workowski K. Diagnostic Importance of Hyphae on Heart Valve Tissue in Histoplasma

Endocarditis and Treatment With Isavuconazole. Open Forum Infect Dis. 2017 Nov 24;4(4):ofx241. doi: 10.1093/ofid/ofx241. PMID: 29255737; PMCID: PMC5729659.

112. Mazzella A, Stone NRH, Pool ERM, García Mingo A, Bolache S, Wood C. HIV-associated disseminated histoplasmosis successfully treated with isavuconazole consolidation therapy. Med Mycol Case Rep. 2019 Dec 20;27:42-43. doi: 10.1016/j.mmcr.2019.12.013. PMID: 31908913; PMCID: PMC6940692.

113. Le J, Perkins DR, Sierra-Hoffman M, Stevens ML, Binz D, Saddler K, Castro-Lainez MT, Deliz RJ. Upper extremity Histoplasma capsulatum treatment with isavuconazole. IDCases. 2021 Aug 2;25:e01243. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01243. PMID: 34401330; PMCID: PMC8353508.

114. Wheat LJ. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. Expert Opin Biol Ther. 2006 Nov;6(11):1207-21. doi: 10.1517/14712598.6.11.1207. PMID: 17049017.

115. Kataria YP, Campbell PB, Burlingham BT. Acute pulmonary histoplasmosis presenting as adult respiratory distress syndrome: effect of therapy on clinical and laboratory features. South Med J. 1981 May;74(5):534-7, 542. doi: 10.1097/00007611-198105000-00007. PMID: 7244706.

116. Parker JD, Sarosi GA, Doto IL, Bailey RE, Tosh FE. Treatment of chronic pulmonary histoplasmosis. N Engl J Med. 1970 Jul 30;283(5):225-9. doi: 10.1056/NEJM197007302830503. PMID: 5424731.

117. Baum GL, Larkin JC Jr, Sutliff WD. Follow-up of patients with chronic pulmonary histoplasmosis treated with amphotericin B. Chest. 1970 Dec;58(6):562-5. doi: 10.1378/chest.58.6.562. PMID: 5486549.

118. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, Limjoco MT, Simpson M, Schneider D, Keefer MC, Clark R, Lai KK, Jacobson JM, Squires K, Bartlett JA, Powderly W. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial.

J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997 Oct 1;16(2):100-7. doi: 10.1097/00042560-199710010-00005. PMID: 9358104.

コクシジオイデス症

Executive summary

- 真菌の中でもっとも感染力が強く病原性が高いとされる二形性真菌[注)] の *Coccidioides* spp. による感染症である。高い感染力と病原性のため健常者にも容易に感染し時に重篤化することから、検査時などの感染事故には最大限の注意を払う。
- 流行地域は米国（アリゾナ、カリフォルニアなど）～メキシコ等中南米であるが、拡大傾向にある。
- 病型は概略、急性肺コクシジオイデス症、慢性肺コクシジオイデス症、播種性コクシジオイデス症に分けられるが、我が国では慢性肺コクシジオイデス症が多い。
- 診断は渡航歴・居住歴、画像などから疑い、抗体測定、病理検査へと進む。本症の可能性を疑ったら、培養検査は原則として行わない。
- 治療はフルコナゾールが最も多く用いられているが、十分量を投与量することに注意.
- 必要に応じてポサコナゾールやリポソーム化アムホテリシンＢを用いる。
- 経過や治療反応性など、症例ごとのばらつきが非常に大きい疾患であり、早めに専門家に相談する。播種性の予後は不良であり、特に髄膜炎の合併に注意する。

Literature review

A. 特徴

- コクシジオイデス症は *Coccidioides immitis* あるいは *C. posadasii* による感染症である。いずれも我が国を含む欧米各国で biosafety level3 に分類されており、もっとも病原性が高く危険な真菌とされている。
- 流行地は比較的狭く、米国西部から中南部（アリゾナ、カリフォルニア、ニューメキシコ、テキサスなど）～メキシコで、米国アリゾナ、カリフォルニアの半乾燥地帯が

もっとも多いが、中南米にも飛び地のような流行地域が散在する（本症が医学史上最初に発見されたのはアルゼンチンである）。流行地の環境では半乾燥地域でアルカリ性土壌という特徴が見られる。近年、流行地の拡大傾向が指摘されており、気候変動の影響が考えられている。

- *C.immitis* は主にカリフォルニア州に、*C. posadasii* はそれ以外の地域で多く見られるとされているが、近年、必ずしもこのような単純な分布に当てはまらない例が相次いで発見されており、絶対的なものではない．この 2 菌種は分子生物学的に分類されたものだが、病原性、病態、薬剤感受性など、診療に関与して、この 2 菌種の間にはいまのところ相違は認められていないため、臨床的には同一の菌種として扱っている。
- 本菌は流行地内の地中に菌糸の状態で生息し、発育が進むと独特な胞子（分節型分生子あるいは分節胞子）を大気中に放出する。これを吸入することにより肺にまず病巣を形成し、進行すると全身諸臓器に播種する。このため、強風、地滑り、地震などの自然現象のほか、掘削・土木作業、農耕、地質調査、考古学調査等の作業が危険因子となる。
- 本症は米国で増加を続けており [1]、感染者数は毎年約 350,000 人に達する。流行地域では市中肺炎の 30%に達するほど頻繁な真菌感染症であり [2]、いくつかの州では指定感染症となっている。
- 潜伏期は 1～3 週間程度とされる。ただし、中には感染後 10 年以上経過して発症したり、50 年以上経過して再燃した例も認められ、十分な注意が必要である。
- 感染・重症化の危険因子として細胞性免疫障害（AIDS、ステロイド薬投与、臓器移植等）の他、妊娠・出産、慢性閉塞性肺疾患（肺気腫など）、人種差、性差（男性＞女性）などがある。糖尿病は特に肺病変のハイリスクとされる。また、近年本菌に対する感受性について特定の遺伝子変異 [3]や HLA 型 [4]の関与も明らかになりつつある。
- 人種差では、アフリカ系アメリカ人＞フィリピン系、ヒスパニック、ネイティブアメ

リカン＞白人の順で感受性が高く、特にアフリカ系アメリカ人は重症化しやすい。日本人の感受性については不明だが、フィリピン系に近いと推測される。

- 明らかな基礎疾患を持たない若年者でも重症化する例があり、健常人感染でも油断は禁物である。
- わが国では旅行者、留学生、現地駐在員などのような健康な成人が流行地訪問時に感染する症例が多いが、滞日中の外国人の症例も増えてきている。

B.病型及び症状

- 約 50～60%は不顕性感染となる。
- 病像や経過は多彩で個人差が大きく、研究者により分類も名称もさまざまである。より詳細な分類もあるが、概ね急性肺コクシジオイデス症、慢性肺コクシジオイデス症、播種性コクシジオイデス症の 3 型に分類すると理解しやすい（前 2 者をまとめて原発性肺コクシジオイデス症 primary pulmonary coccidioidomycosis と呼ぶこともある）。
- わが国で診断された症例の大部分は慢性肺コクシジオイデス症で慢性期にあるが、一部には早急の対応を必要とする急性肺コクシジオイデス症や播種性コクシジオイデス症の症例も見られている。

急性肺コクシジオイデス症

- 基礎疾患がなければ多くは自然治癒するが、慢性化したり急激に進行する場合や全身播種に進行する場合もある。
- 一般に市中肺炎の形をとる。
- 主な初期症状は、咳嗽、胸痛、息切れ、発熱、倦怠感などであるが、その他、体重減少、頭痛、遊走性関節痛などがあり、とくに結節性紅斑、多形滲出性紅斑などの皮膚

所見は参考になる。発熱、結節性紅斑、関節痛の 3 徴候を desert rheumatism（砂漠リウマチ）と呼ぶこともある。

● 検査では通常の炎症反応の他、好酸球増多が見られることがある。画像上は浸潤影が多く、他にリンパ節腫大、胸水などが見られるが特異的ではない。

慢性肺コクシジオイデス症

● 症状の認められた急性肺コクシジオイデス症の約 4%は慢性肺コクシジオイデス症へと移行する。わが国の症例の大部分はこの病態を示す。

● 治癒に向かう経過中のもの、まだ活動性の残っているものなどさまざまである。

● ほとんどは無症状で、時に胸痛、咳嗽、血痰等を呈する。

● 画像上は結節影あるいは空洞が多く、特に肺尖部などにおいて胸膜直下の薄壁の空洞や多発性の結節影を呈することが多い。

● これとは別に、活動性の高いタイプである慢性線維空洞性コクシジオイデス症（chronic fibrocavitary coccidioidomycosis）もみられる。

播種性コクシジオイデス症

● 通常、急性肺コクシジオイデス症から進行する.

● 全感染症例の約 0.5～2%にみられ、約半数は死亡する。

● HIV 感染症患者、移植患者などの細胞性免疫の低下した免疫不全患者や妊婦や有色人種（アフリカ系アメリカ人、フィリピン系等）に多い。

● 播種病変は中枢神経系、皮膚、骨、関節が多く、特に髄膜炎は予後不良である。

C.診断

● 本症は米国でも「診断の難しい疾患」として知られている[5]。

● 我が国では流行地域が比較的限定されている輸入感染症であることから、流行地への訪問歴・生活歴、胸部画像などの臨床像、炎症反応や、好酸球増加などの一般検査データ等から疑い、血清（或いは髄液）中の特異抗体測定、血清中の抗原測定（下記の注釈を参照のこと）などを参考にしつつ、病理組織学的検査で確定することが多い。なお、下記の理由で我が国では培養検査は危険なため原則として行わない。

1）流行地への訪問歴・生活歴

本症は流行地が比較的狭いことから、診断には流行地への訪問歴・生活歴が非常に重要である．ただし、以下の2点に注意する。

● 再燃の多い疾患であり、生活歴の聴取の際には「過去1年の滞在歴」などと限定することなく、幼少時からの生活歴の聴取が必要となることがある．

● 滞在歴がなく感染した例として、綿花の取扱業者が感染した例がある．これは流行地から輸入された綿花に本菌が付着しており、作業中にこれを吸入して感染したと考えられる。流行地渡航歴がなくても、流行地から輸入された物品を扱う仕事などをしていないか確認しておくことが望ましい。

2）胸部画像などの臨床像

● 急性肺コクシジオイデス症では浸潤影、胸水、肺門リンパ節腫脹など、慢性肺コクシジオイデス症では結節影、空洞（薄壁のことが多い）などがみられる。時に気胸や膿胸を伴うことがある．播種性における胸部画像は多くの場合所見に乏しいが、びまん性粒状影、胸水など多彩な所見を呈することがある。

3）炎症反応や、好酸球増加などの血液検査データ

- 一般検査では通常の感染症と同様に CRP、赤沈などの炎症反応の亢進などがみられるが、特徴的なものではない。時に好酸球増加が出現し参考になるが、稀に好酸球性肺炎を呈することがある。
- （1→3）-β-D-グルカン測定については、感度43.9%、特異度91.1%、陽性的中率81.8%、陰性的中率 64.1%とする報告 [6]があるが、一般に本症ではグルカン値の上昇が鈍く、我が国で多く見られる慢性肺コクシジオイデス症では多くが陰性である。一方、活動性の高い症例や全身播種のような重症例では上昇しやすいと考えられる.
- 特異的抗体価の測定（血清あるいは髄液）は、使用するキットや測定法によりさまざまなデータがあり、いずれも病型や活動性により感度・特異度が異なる。抗原測定（血清、尿、髄液）は感度が播種性で79.1%、肺コクシジオイデス症で41.6%とされていることから、播種性では有用性が高いと思われるが [7]、詳細なデータには不明な点が多い上、日本国内では測定出来ない。一方、抗体測定は感度 59～88%、特異度 68～96%程度とされており [5]、感度にやや難があるものの、EIA 法による特異的 IgG 及び IgM 抗体の定量的測定が国内で実施可能であり[注]、疑いがある場合は積極的に施行すべきである。初期には偽陰性となることがあり、必要に応じて繰り返し測定する。

注）わが国では国立感染症研究所真菌部及び千葉大学真菌医学研究センターで測定が可能であるが、研究目的であることに留意する。

4）病理組織学的検査

- 確定診断は病理組織学的検査あるいは検体からの本菌の検出によって行うが、菌の培養同定は危険であることから、病理組織学的診断か、あるいは生検組織や BALF 等の遺伝子解析により本菌を確認するのが事実上唯一の確定診断法となる。

● 病理組織学的検査は肺、皮膚病変等を検体とし、特徴的な「内生胞子を含んだ球状体」を確認することができれば診断は確定するが、類似した構造物は他疾患でも見られるため、診断は慎重に行う。BALF や生検組織等の遺伝子解析による本菌の検出は有用であるが、我が国ではキット化されたものがなく研究レベルでの解析となるため、信頼性に疑義を生じないように専門機関に依頼することが望ましい（上記の抗体測定の項を参照）。

● 喀痰や BALF などを用いた塗抹検査も参考になるが、確定診断にまで至ることは少ない。

5）その他

a. 髄膜病変の確認の重要性

● コクシジオイデス症において、髄膜炎の有無は予後や治療方針を大きく左右する重大な病変である。米国では、頭痛、精神変容、悪心嘔吐、巣症状などがあれば、画像診断を行ない、必要に応じて髄液検査などを検討するとされているが、我が国では画像診断へのアクセスが良いことや髄膜病変の重大さを考慮すると、より積極的なMRI等の画像診断が望まれる。

b. 培養検査に対する注意

● 本菌を含んだ検体を培養すると、非常に高い感染力を有する分節型分生子を急速に形成し、検査室を中心とした感染事故を起こしやすい。このため一般病院で多少なりとも本症を疑った場合は、検体の種類を問わず培養検査のオーダーは行わない。ほかの検査法で診断を進めるか、「空振り」でもよいのでまず専門機関に相談する。培養はあくまで最後の手段である。

- 気付かずに一般の検査室・検査機関で培養を行った場合、検査室などに重大な汚染が生じ、検査技師を中心とした感染事故となる危険性が高い。*Coccidioides* spp.を否定出来ない真菌が発育してきた場合、それ以上検査を進めることなく、原則として培養容器ごと滅菌することを検討する。ただし、場合によっては滅菌（固定）した検体から遺伝子を抽出できる可能性もあるので、滅菌する前に専門機関に相談するとよい。
- 流行地域の医療施設では症例数が多く、他の真菌症の検体と一緒に取り扱うことから、コクシジオイデス症の可能性がある症例でも培養も行っている。しかし、培養は本症の可能性を常に念頭に置いて、設備の整った施設で熟練した技師がおこなっており、我が国の状況とはかなり異なっている。

c.行政との関係

- 本症は4類感染症に指定されており、診断がついたら速やかに保健所に報告する。
- 原因菌は三種病原体となっているため、菌が発育した場合、発育した菌の輸送は事実上不可能である。

d.治療

- 症例により臨床経過や治療反応性が異なっており、標準化の難しい疾患として知られている。重症度も症例により大きく異なるので、個別の疾患にあわせて柔軟に対応する必要がある。加えて、prospective study が非常に少ないため客観的なエビデンスに乏しく、ますます治療を複雑にしている。実際、さまざまな論文やガイドラインが異なった治療法や治療指針を示しているため、非常にわかりづらい。このため、本症を疑ったり診断がついた場合は専門家に相談することを勧める。

本症の治療方針は病型や基礎疾患により大きく異なっている。

I. 明らかな免疫不全のない場合

信頼出来るデータが少ないことから、治療の必要性や開始のタイミングに関してはさまざまな意見があり確定するのは難しいが、概ね以下のような方針が妥当と思われる。

1）急性肺コクシジオイデス症

- 基礎疾患、病状などにより、無治療、あるいは抗真菌薬投与を選択する。抗真菌薬の必要性に関しては、現在の重症度や今後の重症化の可能性の有無が大切な判断基準と一つとなる。
- 症状が軽度で診断時に既に回復傾向が見られる場合は慎重に経過観察を行っても良いとされているが、基礎疾患がない場合でも治療を勧める専門家もおり、下記の人種差などを含め総合的に判断する。
- 糖尿病等や高齢、併存疾患などにより衰弱している場合や、肺病変が大きいときには抗真菌薬を開始する（III-A）。本菌に対して感受性が高いとされるアフリカ系アメリカ人、フィリピン系なども抗真菌薬の使用を考慮する（III-A）。日本人のデータはないが、積極的な抗真菌薬投与を考慮してよい思われる。ただし、抗真菌薬の投与が播種病変への進展を抑制するかについては明らかでない。

- 抗真菌薬を使用する場合の選択

フルコナゾール　400mg～800mg/日　（III-A）

フルコナゾールを少なめに投与すると治療が失敗する可能性があり、明確な理由なく減量しない。

- 治療期間は3～6ヶ月以上とされるが、実際の治療反応性をみて適宜延長する。これは髄膜炎等の例外を除き、コクシジオイデス症に共通の考え方である。症状、炎症や画

像所見の正常化あるいは安定化や抗体価の低下（必ずしも正常化を待つ必要はない）が目安となる。

- 稀に大量の分生子を吸入したり、著しい免疫不全を基礎疾患とした場合に、びまん性肺炎やARDSを呈することがある。全例で治療が必要であり、重症度に応じて、種々のアゾール薬、リポソーム化アムホテリシンBによる積極的な治療が必要となる。ステロイドに使用に関しては明確な指針が確立されていない。

2）慢性肺コクシジオイデス症

- 慢性肺コクシジオイデス症であることが確定している症例で、無症状で基礎疾患がなく、かつ画像上の病変が肺の孤立性結節影か空洞のみの場合は、慎重な経過観察を前提として無治療でも良い（III-A）。この場合、経過観察中に陰影の増大、症状や炎症反応の出現などに注意する。
- 症状を有する空洞性病変の場合は、アゾール薬の経口投与を始める。フルコナゾール或いはイトラコナゾールを用いる（II）。
- 日本人の場合、感受性が高めであることが危惧される点や、稀少疾患である本症が将来的に再燃した場合の診断の難しさ等を考慮すると、抗真菌薬投与や切除などのような、より積極的な治療を検討してもよい。
- 抗真菌薬を投与しても症状が続く場合、切除を検討する。抗真菌薬投与により症状が消失したものの、治療終了2年後も空洞が消失しない場合も切除を検討する。
- 胸膜直下の空洞で特に拡大傾向がある場合は、胸腔内穿破による気胸、血胸、膿胸などの出現に留意し、より積極的な対応（抗真菌薬投与或いは切除）を行う。

  ただし、いずれも抗真菌薬投与により再燃リスクが減少するという明確なエビデンスはない。

● 稀に多発性の空洞や結節に浸潤影を伴い、高い活動性を維持しながら進行する病態を呈することがある（慢性線維空洞性コクシジオイデス症：chronic fibrocavitary coccidioidomycosis あるいは慢性空洞性肺炎 chronic cavitary coccidioidal pneumonia）。フルコナゾールあるいはイトラコナゾールなどの長期投与が必要となるが、奏功しない場合はボリコナゾール、ポサコナゾールへの変更や、場合によっては切除も検討する。

3）播種性コクシジオイデス症

a. 髄膜炎を伴わない場合（軟部組織、骨、関節など）

● 全例が治療対象となる。

● 軟部組織感染における第一選択はフルコナゾールあるいはイトラコナゾールである（II）。骨関節病変ではイトラコナゾールを優先するという意見がある [8]。奏功しない場合はボリコナゾールあるいはポサコナゾール [9]、あるいはリポソーム化アムホテリシンBを用いる場合もある。

● 骨病変が広範に及んだり、四肢や脊髄の障害が懸念される場合はリポソーム化アムホテリシンBを検討する（III-A）。

● 投与期間は2〜3年が一つの目安になるが、あくまで症例ごとの臨床経過によって決める。椎体病変の場合は特に長期に及ぶ場合が多い。

● 椎体に病変が及んでいる場合は切除が必要となる場合があることから、整形外科に定期的なコンサルテーションを依頼する（III-A）。

b. 髄膜炎を伴う場合（HIV は陰性の場合）

● コクシジオイデス症のもっとも危険な病態である。

● 全例が治療対象となる。

●第一選択はフルコナゾール 800-1200 mg（経口）である（II）[10]。フルコナゾールによる奏功率は 79%とされる。一般的な真菌症に用いる場合に比べて、大量に使用することが大切であるが、やむを得ず少量（400 mg など）で開始した場合は反応を良く観察して、反応不良の場合は迅速に増量することが必要である。

●治療終了後の再燃率がきわめて高いことから、奏功した場合も原則としてそのまま終生服用を続ける（II）。

フルコナゾールが使用出来ない場合はイトラコナゾール 400-800 mg（経口、分 2-分 4）を投与する。

●フルコナゾールが奏功しない場合

1）フルコナゾールを増量する。

2）他のアゾール（ボリコナゾール、ポサコナゾールなど）に変更する。

3）リポソーム化アムホテリシン B に変更する。

4）アムホテリシン B の髄注を行う（ただし副作用が強いため、慎重に検討する）

等が考えられる。

●経過中、水頭症を併発した場合

とりえあえず抗真菌薬の投与と並行して、髄腔穿刺による減圧を繰り返すが、最終的にシャント設置が必要になる場合が多いため、早めに脳神経外科医にコンサルトする。

II. 明らかな免疫不全患者に発症した場合

A. HIV 陽性患者

●全例が治療対象となる．CD4 が 250 cells/μl 以下の場合は、特に播種病変や重篤な肺病変を起こしやすく、CD4 が 250 cells/μl 未満が続く間は全例で治療を継続する（III-A）。

● CD4 が 250 cells/μl 以上の症例では、抗真菌薬の終了時期を含め、HIV 陰性患者に準じた扱いとする（II）。

● 小児の場合にも一応同様の扱いとするが、十分なデータの蓄積はない。

● ART（HAART）の導入が必要と考えられる場合、IRIS のリスクを懸念して導入を遅らせるべきではないが（III-A）、IRIS が発症すると予後は不良であることから[11]十分な注意が必要である。

B. 生物学的製剤（biological response modifier）を使用している患者

● 生物学的製剤の使用はコクシジオイデス症のハイリスクとなる[12]。

● 第一選択は経口アゾール薬の投与である。重症の場合はリポソーム化アムホテリシン B を検討する。具体的な投与量や治療期間は、免疫不全の程度、全身状態、治療反応性などを見て判断する。

III. コクシジオイデス症における抗真菌薬の選択

● アゾール系薬の中でフルコナゾールが比較的安定した効果を示す標準的な治療薬として広く用いられている。しかし、他のアゾール薬に比べて MIC はやや高めであり、特に髄膜炎では治療失敗例も少なくない[13]ことから、本剤を用いる場合は治療中も厳重な観察が必要である。

● ポサコナゾールやボリコナゾールについてはいくつかの研究で一定の効果が示されており[14]、フルコナゾールに抵抗性、或いは使用出来ない場合の選択となる。ポサコナゾールは髄液移行性が不良なので中枢神経系の病変には積極的には使用しにくいが、複数の治療成功例が報告されている[14]。なお、ボリコナゾールを使用する際は、必ず TDM を行う．一般的な真菌症での使用に比べてやや高目の 1～5 μg/ml が目処とされている[15]ため、副作用に注意する。

- これらの種々のアゾール薬の効果の相違については、prospectiveな大規模研究が行われておらず不明であるが、ポサコナゾールは専門家の間で広く用いられている（我が国でも適応症となっている）。
- 新規アゾール薬であるイサブコナゾールはin vivo、 in vitroでの効果が期待されるが症例が少なく、本症の治療における立場はまだ確立していない。しかし、salvation therapyとして良好な結果を示した研究がいくつか報告されている[16]（我が国では適応外）。いまのところ、TDMは必要ないとされている。
- キャンディン系は効果が不安定であり、特殊な場合を除き使用は推奨しない。

E. 治療期間

- コクシジオイデス症の治療期間については信頼出来るデータが少なく確立していない。感染の広がり（病型）と治療経過により判断するが、終了時期にかかわらず再燃に注意して厳重に経過観察を行う。ただし、中枢神経系の感染に関しては終生治療を原則とする。

F. 治療終了後のフォロー

- 病型や基礎疾患、治療法により異なるが、基本的に、病変が残存している限りは、どの病型であっても再燃の可能性はあるものと考えるべきであり、最低でも 2 年程度（できればそれ以上）の経過観察が必要となる。**我が国でも初感染から 50 年以上経過して再燃した例がある**。定期的な経過観察を終了する場合には、患者に「再燃する可能性のある重要な既往歴」として認識してもらい、他の医療期間を受診する際には、必ず申告するように良く説明しておく。

文献

1. Centers for Disease Control and Prevention. Valley Fever (Coccidioidomycosis) Statistics. 2022. Available online: https: //www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/statistics.html (accessed on 1 December 2022).

2. Nguyen C, Barker BM, Hoover S, Nix DE, Ampel NM, Frelinger JA, Orbach MJ, Galgiani JN: Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev 26:505–525, 2013. https://doi.org/10.1128/CMR.00005-13

3. Sampaio EP, Hsu AP, Pechacek J, Bax HI, Dias DL, Paulson ML, Chandrasekaran P, Rosen LB, Carvalho DS, Ding L, Vinh DC, Browne SK, Datta S, Milner JD, Kuhns DB, Priel DAL, Sadat MA, Shiloh M, De Marco B, Alvares M, Gillman JW, Ramarathnam V, de la Morena M, Bezrodnik L, Moreira L, Uzel G, Johnson D, Spalding C, S Zerbe CS, Wiley H, Greenberg DE, Hoover SE, Rosenzweig SD, Galgiani JN, Holland SM: Signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutations and disseminated coccidioidomycosis and histoplasmosis. J Allergy Clin Immunol. 2013. PMID: 23541320

4. Louie L, Ng S, Hajjeh R, Johnson R, Vugia D, Werner SB, et al. : Influence of host genetics on the severity of coccidioidomycosis. Emerg Infect Dis. 1999; 5(5):672–680. https://doi.org/10.3201/ eid0505.990508 PMID: 10511523

5. Williams SL, Chiller T: Update on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Coccidioidomycosis.J Fungi (Basel). 2022 Jun 25;8(7):666. doi: 10.3390/jof8070666.PMID: 35887423.

6. Thompson GR, Bays DJ, Johnson SM, Cohen SH, Pappagianis D, Finkelman MA: Serum (1->3)-β-D-glucan measurement in coccidioidomycosis. J Clin Microbiol. 2012; 50(9):3060–3062. doi:10.1128/JCM.00631-12

7. Christelle Kassis, Michelle Durkin, Eric Holbrook, Robert Myers, Lawrence Wheat : Advances in Diagnosis of Progressive Pulmonary and Disseminated Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis, Volume 72, Issue 6, 15 March 2021, Pages 968–975, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa188

7. Mycoses Study Group. Galgiani JN , Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, Mirels LF, Nassar F, Lutz JE, Stevens DA, Sharkey PK, Singh VR, Larsen RA, Delgado KL, Flanigan C, Rinaldi MG: Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Ann Intern Med. 2000 Nov 7;133(9):676-86. doi: 10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00009. PMID: 11074900 DOI: 10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00009

8. Kim MM, Vikram HR, Kusne SK, Seville MT, Blair JE: Treatment of refractory coccidioidomycosis with voriconazole or posaconazole. Clin Infect Dis. 2011 Dec;53(11):1060-6. doi: 10.1093/cid/cir642.

9. Johnson RH, Einstein HE: Coccidioidal meningitis. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42(1):103-7. doi: 10.1086/497596. Epub 2005 Nov 29. PMID: 16323099 DOI: 10.1086/497596

10. Mu A, Shein TT, Jayachandran P, Paul S. : Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Patients with AIDS and Disseminated Coccidioidomycosis: A Case Series and Review of the Literature. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2017 Nov/Dec;16(6):540-545. doi: 10.1177/2325957417729751. Epub 2017 Sep 14.

11. Bergstrom L, Yocumn DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, Tesser J, Posever J, Miller M, Araujo J, Kageyama DM, Berry M, Karl L, Yung CM: Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthritis Rheum. 2004 Jun;50(6):1959-66. doi: 10.1002/art.20454.PMID: 15188373 DOI: 10.1002/art.20454

12. Gupta S, Ampel NM, Klanderman M, Grill MF, Blair JE : Fluconazole Failure in the Treatment of Coccidioidal Meningitis. J Fungi (Basel). 2022 Nov 1;8(11):1157. doi: 10.3390/jof8111157.PMID: 36354924

13. Kim MM, Vikram HR, Kusne S, Seville MT, Blair JE: Treatment of Refractory Coccidioidomycosis With Voriconazole or Posaconazole. Clin Infect Dis, Volume 53, Issue 11, 1 December:1060–1066, 2011, https://doi.org/10.1093/cid/cir642

14. Schein R, Homans J, Larsen RA, Neely M: Posaconazole for chronic refractory coccidioidal meningitis Clin Infect Dis. 2011 Dec;53(12):1252-4. doi: 10.1093/cid/cir734. Epub 2011 Oct 10.PMID: 21987729 DOI: 10.1093/cid/cir734

15. Heidari A, Sharma R, Shakir Q, Shah M, Clement J, Donnelly M, Reynolds T, Trigg K, Jolliff J, Kuran R, et al.: Isavuconazole in the Treatment of Chronic Forms of Coccidioidomycosis. Clinical Infectious Diseases, ciad146, https://doi.org/10.1093/cid/ciad146

16. Crum NF: Coccidioidomycosis: A Contemporary Review. Infect Dis Ther. 2022 Apr;11(2):713-742. doi: 10.1007/s40121-022-00606-y. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35233706

パラコクシジオイデス症

Executive summary

- パラコクシジオイデス症の病型は大部分を慢性パラコクシジオイデス症が占め、慢性パラコクシジオイデス症の病型で診断される症例が多い。
- 診断としては沈降抗体法が有用であり、頻用されている。
- 治療はイトラコナゾールが最も多く用いられている。
- 代替薬としての ST 合剤は第一選択薬としては推奨されない。

Literature review

パラコクシジオイデス症は *Paracoccidioides* 属による感染症である。代表的な菌種は *P. brasiliensis* であるが、その他に *P. luzii*、*P. americana*、*P. restrepiensis*、*P. venezuelensis* などが起因菌として知られている [1)]。*Paracoccidioides* 属菌は土壌に生息していると言われており、流行地域の居住者は多くは 20 歳代までに初感染がおこる [2)]。流行国はブラジル、アルゼンチン、ベネズエラ、エクアドル、コロンビアが代表的であるが、その他のラテンアメリカ諸国でも見られる。同じ国内においても流行の程度に濃淡が見られるのが特徴で、一般に都市部よりも農村部などのへき地が高侵淫地域である。都市部においては有症状者が居住者 10 万人当たり 1～3 名であるのに対し、高侵淫地域では 9～40 名であった [3)]。そのような高侵淫地域では、皮内反応で 50～75%の住民が陽性であったとする報告もある [4,5)]。発症・重症化のリスクとして、（1）年齢 （2）有色人種 （3）へき地での土木業や農業等の土壌と関連の高い業種の従事 （4）生活習慣（喫煙、飲酒）などが知られている [3)]。

病型および症状

急性パラコクシジオイデス症

主に流行地域に居住する小児、および 16 歳以下の若年者に多く見られ、男女比はほぼ 1:1 である[6]。30～40 歳代の患者も稀に見られる[3, 7]。

感染者のうち、5～25%程度に症状が出現する[4, 8]。とくに小児の場合、感染から数週間～数か月の経過で急速な全身状態の悪化を来たすことがある。発熱、体重減少、食欲低下を伴う限局性あるいは全身性のリンパ節腫脹が見られ、ときに有膿性で、瘻孔形成を呈する。肝脾腫、多発性の皮膚粘膜病変も多くみられる。その他、貧血、消化器症状、溶骨性変化を伴う骨関節病変が見られることもある。肺病変は稀である。末梢血好酸球増多が 30～50%程度で認められる。その他肝機能異常、総蛋白低下などが見られる[9]。

慢性パラコクシジオイデス症

慢性パラコクシジオイデス症はパラコクシジオイデス症全症例の 75～96%を占める[8]。診断時にすでに本病型となっていることが多い。30～60 歳代に多く、男女比は 20:1 である。急性型との男女比の相違の要因として、菌糸形から酵母形への変化をエストロゲンが阻害している可能性が指摘されている[7]。感染後から発症までの期間はさまざまであるが、平均で 14 年という報告がある[10]。症状の発症から 4～6 か月ないしは 1 年の経過で緩徐に進行する。

肺病変が最も多くみられ、患者の 90%を占める[11]。乾性咳嗽、喀痰（時に血痰）、労作時呼吸困難等を呈する。画像上は両側肺に蝶形に拡がる間質性陰影が特徴である[12, 13]。肺病変に次いで、皮膚病変、粘膜病変（口腔、咽喉頭など）が多い。粘膜病変は 50%以上の患者で認められ、有痛性、出血を伴うことが多い[14, 15]。副腎病変や中枢神経病変を伴うこともある[16, 17]。重症例では重度呼吸不全、

副腎不全、中枢神経症状がみられる。血液検査所見としては貧血、好酸球増多、高γグロブリン、低アルブミン、肝胆道系酵素異常等が見られる。以下の症状のうち3項目以上を満たす症例は重症とされる[8]:(1) 健常時と比較して10%以上の体重減少あり (2) 重度の肺病変あり (3) 肺病変以外 (副腎、中枢神経系、骨等) への浸潤あり (4) 表在性、深在性を問わず多発性のリンパ節腫脹 (径20 mm以上) あり (5) 抗体価が高い

我が国における本症の特徴

国内診断例は1990年代に増加が見られたが、今世紀に入ってからの診断症例数は減少している。先述した通り本症の特徴として慢性型が多くを占めること、進行が緩徐であることから、流行地で感染した患者が外国人労働者として来日し、本邦で診断される例が多い。患者像としてはラテンアメリカ諸国非都市部からの渡航者、壮年 (30歳～60歳代) の飲酒歴、喫煙歴のある男性というのが典型的である。そのような背景を有する患者が慢性の咳嗽喀痰、労作性呼吸困難を呈し、画像上両側性の間質性陰影を認めた場合、積極的に本症を疑ってよい。我が国での論文、会議録を検索した限り、これまでに22症例の報告がなされている (2023年7月現在)。男女比は20:2、40歳代以上が18例 (82%)、感染地はブラジル18例、ボリビア2例、パラグアイ2例であった。肺病変が55%、口腔・口唇病変が68%、リンパ節腫脹が73%の症例に認められた。

診断

我が国では後述する血液検査は施行できないが、参考のために記載する。

沈降抗体

感度約80%、特異度95%以上と検査性能もよいうえに、安価であることから

最も頻用されている検査である[18, 19]。

ELISA

沈降抗体法と比較して感度は良好だが特異度がやや落ちる[19]。急性パラコクシジオイデス症や重症のパラコクシジオイデス症では抗体価が高い傾向がある。

抗原検査

P. brasiliensis の gp43 抗原、gp70 抗原が最も多く用いられている。ただし、gp43 抗原は *P. luzii* 感染症では検出されない[20]。

我が国における診断は病理組織学的検査が主体となる。

病理組織学的検査

病変組織の鏡検にて、厚い細胞壁を有する円形の酵母細胞（径 15-30 μm）の周囲に多数の出芽を伴う菌体が見られることが典型的である（舵輪状、ミッキーマウス様）[2]。菌体はリンパ節や皮膚粘膜病変でしばしば認めるが、喀痰や気管支肺胞洗浄液での検出率は低いとされる。

培養

本菌のバイオセイフティレベル（BSL）は日本医真菌学会の分類では 2b となっている[21]。一方ドイツの分類では 3 となっている[22]。培養を施行するに際しては自施設の BSL 分類を参考にすべきであるが、本菌は培養に極めて時間がかかること（4-8 週間を要する）もあり、一般の医療機関、検査機関での実施は推奨されない。

治療および治療期間

重症例以外の症例ではイトラコナゾールが最も多く用いられる（I）[23, 24]。ST 合剤も治療として用いられる（II）がイトラコナゾールでの治療よりも成功率が

低く（ST 群：51.3%、ITCZ 群：86.4%）[25]、また治療期間も長期となる[8]。ボリコナゾールはイトラコナゾールと同等の効果が期待され、また中枢神経病変では有用と考えられる(II)[24]。

アムホテリシン B は重症例や免疫低下宿主での症例では初期治療として推奨される(III-A)[26]。

【軽症～中等症】

イトラコナゾール　1 日 200 mg（体重 30 ㎏以下の小児：1 日 5-10 mg/kg）　9-18 ヶ月（I）

<中枢神経病変を伴う場合>

ボリコナゾール 1 日 6 mg/kg を 2 回に分服　6-12 ヶ月（II）

<アゾール系薬が使用できない場合>

ST 合剤　トリメトプリム量として 1 日 160 mg を 2-3 回に分服（小児：トリメトプリム量として 1 日 8-10 mg/kg を 2 回に分服）　18-24 ヶ月（II）

【重症例、免疫低下宿主例】

L-AmB　1 日 3-5 mg/kg　2-4 週、または症状の改善がみられるまで（III-A）、その後アゾール系薬に切り替え　9-18 ヶ月（III-A）

治療後のフォロー

本症は治療後の後遺症が問題となることが多いことで知られているため、しばしば長期のフォローアップが必要となる。後遺症は多臓器で見られるが、肺、皮膚、粘膜、喉頭・気管、副腎などが多い。その他上部消化管粘膜、中枢神経系、リンパ網内系等にも出現しうる[27, 28]。

文献

1. Hrycyk MF, Garces GH, Bosco SMG, et al. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis, P. lutzii* and related species: infection in armadillos, soil occurrence and mycological aspects. Med Mycol 2018; 56: 950-62.
2. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 89-117.
3. Martinez R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. J Fungi 2017; 3:1.
4. Travassos LR, Taborda CP, Colombo AL. Treatment options for paracoccidioidomycosis and new strategies investigated. Expert Rev Anti Infect Ther 2008; 6: 251-62.
5. Marque AP, Oliveira SM, Rezende GR, et al. Evaluation of *Paracoccidioides brasiliensis*

   infection by the gp43 intradermal test in rural settlements in Central-West Brazil. Mycopathologia 2013; 176, 41–47.
6. Pereira RM, Bucaretchi F, Barison Ede M, et al. Paracoccidioidomycosis in children: clinical presentation, follow-up and outcome. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2004; 46: 127-31.
7. Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, et al. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 390-4.
8. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracocidioidomycosis. Rev Soc Bras Med Trop 2017; 50:715-740.
9. Ferreira MS. Paracoccidioidomycosis. Paediatr Respir Rev 2009;10:161-5.

10. Ajello L, Polonelli L. Imported paracoccidioidomycosis: a public health problem in non-endemic areas. Eur J Epidemiol 1985;1:160-5.
11. Costa AN, Benard G, Albuquerque ALP, et al. The lung in paracoccidioidomycosis: new insights into old problems. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68:441-8.
12. Queiroz-Telles F, Escuissato DL. Pulmonary paracoccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32:764-774.
13. Rosa Junior M, Baldon IV, Amorim AFC, et al. Imaging paracoccidioidomycosis: a pictorial review from head to toe. Eur J Radiol 2018; 103: 147-62.
14. Bicalho RN, Santo MF, de Aguiar MC, Santos VR. Oral paracoccidioidomycosis: a retrospective study of 62 Brazilian patients. Oral Dis 2001; 7: 56-60.
15. Silva CO, Almeida AS, Pereira AA, et al. Gingival involvement in oral paracoccidioidomycosis. J Periodontol 2007; 78: 1229-34.
16. Colombo AL, Faiçal S, Kater CE. Systemic evaluation of the adrenocortical function in patients with paracoccidioidomycosis. Mycopathologia 1994; 127: 89-93.
17. Gasparetto EL, Liu CB, de Carvalho Neto A, et al. Central nervous system paracoccidioidomycosis: imaging findings in 17 cases. J Comput Assist Tomogr 2003; 27: 12-7.
18. Perenha-Viana MC, Gonzales IA, Brockelt SR, et al. Serological diagnosis of paracoccidioidomycosis through a western blot technique. Clin Vaccine Immunol 2012; 19: 616-9.
19. de Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. Mycopathologia 2008; 165: 289-302.
20. da Silva JF, de Oliveira HC, Marcos CM, et al. Advances and challenges in paracoccidioidomycosis serology caused by *Paracoccidioides* species complex: an

update. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 84: 87-94.

21. 市川智恵、河合康洋、佐藤一朗、他. 真菌のバイオセイフティレベル分類. 真菌誌 2022; 63:99-102.
22. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Technische Regeln fur Biologische Arbeitsstoffe TRBA 460 : Einstufung von Pilzen in Risikogruppen. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-460.pdf?__blob=publicationFile&v=2
23. Naranjo MS, Trujillo M, Munera MI, et al. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. J Med Vet Mycol 1990; 28: 67-76.
24. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, et al. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2007; 45: 1462-9.
25. Borges SR, Silva GM, Chambela Mda C, et al. Itraconazole vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: A comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis. Med Mycol 2014; 52: 303-10.
26. Pecanha PM, de Souza S, Falqueto A, et al. Amphotericin B lipid complex in the treatment of severe paracoccidioidomycosis: a case series. Int J Antimicrob Agents 2016; 48: 428-30.
27. Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients
with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. Clin Infect Dis 2003; 37 :898-904.
28. Valle ACF, Aprigliano FF, Moreira JS, et al. Clinical and endoscopic findings in the mucosae of the upper respiratory and digestive tracts in post-treatment follow-up of

paracoccidioidomycosis patients. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1995; 37:407-13.

希少真菌による眼病変・診断～治療

Executive Summary

1. 真菌性角膜炎

a. 原因真菌は形態学的に糸状菌と酵母菌に大別される。

① 糸状菌ではフサリウム属が多く、次いでアスペルギルス属、ペニシリウム属およびアルテルナリア属などが検出される。植物による突き目や農作業中の眼外傷などが契機になることが多い。臨床所見として、羽毛状潰瘍（hyphate ulcer）や角膜後面プラーク（endothelial plaque）を特徴とする。

② 酵母では *Candida albicans* を中心とし、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. glabrata* などが検出される。先行する眼表面疾患を有する症例において、副腎皮質ステロイド点眼薬や抗菌点眼薬などの長期使用により発症する。病巣は比較的明瞭な類円形を呈する。

b. 典型的な真菌性角膜炎の眼所見がみられ、角膜病変から酵母や菌糸が証明される場合は確定診断となる。

c. 治療には，糸状菌ではポリエン系薬、酵母ではアゾール系薬が第一選択となる。治療効果を増強させるために病巣掻爬を積極的に併用する。外科的治療として光学的全層角膜移植および表層角膜切除や治療的角膜移植などがある。

2. 真菌性眼内炎

a. 真菌性眼内炎には外因性と内因性があり、内因性が大半を占める。外因性眼内炎の原因として眼手術関連が 40～80%を占める。内因性眼内炎では網脈絡膜が最初の感染部位である。

b. 外因性眼内炎

① 原因真菌としてカンジダ属、アスペルギルス属あるいはプルプレオシルリウム属などがある。特にアスペルギルス属に起因した報告が多い。

② 角膜擦過物の鏡検および培養（創口部感染）や瞳孔領あるいは前嚢切開縁近傍（水晶体嚢内の感染）での検体採取がポイントである。

③ 創口部感染では、初期には真菌性角膜炎として治療される。難治例では病巣部強角膜切除ならびに全層角膜移植術が考慮される。水晶体嚢内の感染では、眼内レンズ摘出を伴う硝子体手術を要することがある。

c. 内因性眼内炎

① 希少真菌としてアスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属などあり、中でもアスペルギルス属の報告が多い。免疫抑制薬や臓器移植との関連が指摘されている。

② 眼内液から酵母や菌糸が証明されれば確定診断となる。典型的な眼所見がみられ、血液培養からの真菌の検出あるいは血清学的検査値の上昇などを伴う場合には臨床的に眼内炎と診断される。

③ 抗真菌薬の全身投与が基本であるが菌種により適切な抗真菌薬を選択する。また病態に応じ抗真菌薬の硝子体内投与あるいは早期硝子体手術を行う。

④ 高度先進医療の発達ならびに臓器移植の普及により、今後、糸状菌による眼内炎の増加に注意を要する。

3. 眼窩真菌症

a. 稀な疾患で的確な診断が困難なことが多く、失明のみならず死に至るきわめて予後不良な疾患である。

b. 眼窩に単独に発症することもあるが、慢性副鼻腔炎の手術既往、副鼻腔炎、外傷などが契機となることが多い。またコントロール不良な糖尿病や免疫能低下状態が背景として指摘されている。

c. 原因真菌としてはアスペルギルス属が最も多く、次いでムーコル目、カンジダ属、クリプトコックス属などがある。

d. 確定診断は生検あるいは手術後の病理組織学的所見に基づいて行われる。培養検査で真菌が分離されることは少ない。画像検索が重要で、また血清学的検査も行われる。

e. 治療は病巣の外科的な徹底除去が基本である。併せて抗真菌薬の全身投与を行う。

Literature review

眼科領域における真菌感染症には、主なものとして角膜炎、眼内炎および眼窩真菌症が挙げられる。他に結膜、眼瞼や涙嚢なども感染の場となりうるが、頻度は極めて少ない。一方で、角膜炎および眼内炎は視力予後の点から、眼窩真菌症は生命予後の点から臨床的に重要な真菌感染症と考えられる。

治療には抗真菌薬の投与が不可欠であり、原因真菌に対して最も感受性の高い抗真菌薬を選択すべきである。また抗真菌薬を併用することが多く、作用機序が異なり、眼組織移行性に優れた薬剤の組み合わせを選択することが望ましい。加えて、眼内炎では特に眼内移行に留意すべきである。

本稿では、希少真菌による眼病変、特に角膜炎、眼内炎および眼窩真菌症における診断ならびに治療を解説する。

Ⅰ．真菌性角膜炎

1）疾患概念[1)]

真菌性角膜炎は日常臨床では比較的まれな疾患で年間推定発症率は先進国では人口100万人あたり0.3～0.6人[2)]である。難治性でかつ重篤な視力障害が残りやすく、自覚症状として初期には異物感、充血、軽度の視力低下などを、病期が進行すると強い眼痛な

らびに充血および高度の視力低下を訴える[3]。原因真菌は形態学的に糸状菌と酵母に大別され、それぞれの検出される割合は同程度である[2-4]が、同時に二菌種が検出されることもある。糸状菌による角膜炎では原因真菌としてフサリウム属が多く、次いでアスペルギルス属、ペニシリウム属およびアルテルナリア属などが検出される[2,4-6]。植物による突き目や農作業中の眼外傷などが契機になることが多い。しかし本人が受傷を忘れてしまっていることもある。臨床所見として、羽毛状潰瘍（hyphate ulcer：白色ないし灰白色の境界不鮮明な病巣）や角膜後面プラーク（endothelial plaque：好中球を主体とする角膜裏面の沈着物）を特徴とし、病巣の大きさや混濁の程度に比較して強い前房内の炎症がありデスメ膜皺襞や前房蓄膿を伴うことが多い[2,3]。進行例では実質が融解し角膜穿孔に至ることがある。一方、酵母では *Candida albicans* を中心とするカンジダ属が多い[2,4]。最近では *C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. glabrata* などの頻度も高くなりつつある[4]。角膜手術後や慢性角結膜疾患など先行する眼表面疾患を有する症例において、副腎皮質ステロイド点眼薬や抗菌点眼薬などの長期使用により発症する[2,3]。病巣は比較的明瞭な類円形を呈し、グラム陽性球菌による角膜炎に類似した所見を示す。また、近年では外傷を起因とした微胞子虫（*Microsporidia*）による角膜炎が報告されている[7]。

2）診断

典型的な真菌性角膜炎の眼所見がみられ、角膜病変から酵母や菌糸が証明される場合は確定診断となる。菌体の検出には角膜病巣部（潰瘍底ではなく健常と思われる潰瘍縁も含む）の擦過あるいは角膜生検を行う。その際、診断確率を高めるために、出来るだけ多くの検体を採取し擦過物は出来るだけ速やかに塗抹・鏡検ならびに分離培養に供する。

鏡検に用いる真菌染色法としてグラム染色、蛍光色素染色（ファンギフローラ Y®染色、カルコフロール・ホワイト染色）あるいはPAS染色などがある。真菌の分離培地で

はサブロー寒天培地、ポテトデキストロース寒天培地や抗菌薬添加普通寒天培地などを用い、各培地をそれぞれ2枚用意し室温と37℃で培養する。またカンジダ属の菌種を分別するためにCHROMagar™カンジダII寒天培地が用いられることがある。発育速度は真菌の種類によりばらつきがあるので、少なくとも2週間は培養する。分離された真菌は可能であればCLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）ガイドラインに基づいた抗真菌薬感受性試験を行う。遺伝子学的な真菌の検出や同定は一部の施設で行われている。生体共焦点顕微鏡では、非侵襲的に特異的な形態が得られる。微胞子虫の診断は、直接鏡検あるいはPCR法による[7]。

鑑別すべき疾患として、初期には細菌性角膜炎、角膜ヘルペスなど、潰瘍形成期には細菌性角膜潰瘍やアカントアメーバ角膜炎などがある。

3）治療[1,8]

本症の治療には，集中的な医療を行う。眼科領域で使用しうる抗真菌薬には、ポリエン系薬、アゾール系薬、キャンディン系薬およびピリミジン系薬の4つがある。これらのうち、眼局所で医療用医薬品として使用可能な薬剤はポリエン系薬のピマリシン（PMR）（5%点眼液および1%眼軟膏）のみであり、他はすべて医師の責任下で自家調整の形で用いられる（保険適応外、各施設における倫理審査委員会の承認を要する）。作用機序・抗真菌スペクトラル・副作用などを念頭に置き、原因真菌に応じた抗真菌薬を選択する。なお混合感染を予防するために抗菌点眼薬を併用する。消炎にはアトロピン点眼を用い、ステロイド点眼は原則使用しない。

a. 治療法の実際

糸状菌ではポリエン系薬、酵母ではアゾール系薬が第一選択となる。真菌の種類によって薬物療法の効果は異なるため，治療効果を増強させるために病巣掻爬を積極的に併用する。

1. 薬物療法

（1）酵母（III-A）

PMR 点眼（5%）・眼軟膏（1%）、アゾール系点眼薬［0.2%フルコナゾール（FLCZ）あるいは0.1%ミコナゾール（MCZ）］あるいはキャンディン系点眼薬［0.1%ミカファンギン（MCFG）］の単独または複数薬の併用が勧められる。FLCZ 耐性が危惧される場合には、他の系統薬の点眼を用いる。

（2）糸状菌（III-A）

①フサリウム属：PMR 点眼（5%）・眼軟膏（1%）と 0.1% MCZ 点眼あるいは 0.1% VRCZ 点眼を併用する。効果が少ない場合には、0.05～0.2% アムホテリシン B（AMPH-B）点眼への変更ないし追加を考慮する。重症例では VRCZ 内服を併用する。なおポサコナゾール（PSCZ）を併用した報告がある[9]。

②フサリウム以外：0.1% VRCZ 点眼を用いる。効果が少ない場合には、0.1%MCZ 点眼あるいは 0.1% MCFG 点眼を追加する。重症例ではイトラコナゾール（ITCZ）あるいは VRCZ を併用する。なおわが国では適応菌種ではないが *Purpureocillium lilacinum*（旧名 *Paecilomyces lilacinus*）に PSCZ を併用した報告がある[10]。

（3）微胞子虫（*Microsporidia*）（III-A）

治療法は確立されていない。駆虫薬であるアルベンダゾールあるいは ITCZ の全身投与、キノロン系薬、VRCZ や消毒薬である PHMB（polyhexamethylene biguanide）あるいはクロルヘキシジンなどの局所投与が用いられるが有効性は不明である。病巣掻爬が最も有効とされている[7]。

2. 病巣掻爬

病巣掻爬には，病巣部の真菌量を物理的に減少させ、点眼による薬剤の組織移行を高める効果がある。また菌の消長をみる診断目的にも有用である。スパーテルなどを用

い病巣部を広く掻爬する（週 2 回程度）。ただし，角膜の菲薄化がある場合には穿孔する危険もあるので慎重に行う。

3. 外科的治療

感染症が沈静化したのち瘢痕化した病巣を除去し視力向上を目的で行う光学的全層角膜移植および表層角膜切除や治療的角膜移植などの外科的治療がある。治療的角膜移植術は薬物療法が無効な重症例に対し、感染病巣の除去を目的に急性期に選択されることがある。しかしながらその効果に関しては賛否両論がありまた手術時期や適応に関して定見はない。なお病巣掻爬も外科的治療のひとつである。

II. 真菌性眼内炎

1）疾患概念

真菌性眼内炎には穿孔性外傷や内眼手術に伴い直接眼内に真菌が侵入し生じる外因性のものと、真菌の全身感染症によって血行性に真菌が眼内に伝播し網脈絡膜に感染し発症する内因性のものとがあり、内因性が大半を占める [11,12]。外因性眼内炎の原因として白内障などの術後、外傷および真菌性角膜炎（前述）からの波及などがあるが、眼手術関連が 40～80%を占める [13]。また内因性眼内炎では網脈絡膜から硝子体が最初の感染部位であるが、外因性では前房が最初の主座となる。

a. 外因性眼内炎

ほとんどが白内障術後である。病型として水晶体嚢を中心とした眼内炎と強角膜の創口に発症した角膜真菌症のふたつに大きく分類され [6,14,15]、いずれも難治で予後不良とされている。両者とも遅発性に発症（術後 2 週から 6 週）する。原因不明の虹彩炎として漫然とステロイド点眼薬が処方されていることがある。原因真菌としてカンジダ属、アスペルギルス属あるいはプルプレオシルリウム属（旧ペシロマイセス属）などが

ある[6,14-16]が、特にアスペルギルス属に起因した報告が多い[17]。炎症所見は比較的軽度とされるが、創口部感染では強角膜創に白色膿瘍を、水晶体嚢内の感染では虹彩、瞳孔領や眼内レンズ表面に白色ないしクリーム色の塊あるいは羽毛状の浸出物（fluffy exudate）を形成し、硝子体中に雪玉状混濁がみられることがある。眼底病変は特に認めない。

感染経路としては白内障手術の際に結膜嚢内に残存あるいは落下した真菌が眼内レンズ等に付着し、創間あるいは水晶体嚢に持ち込まれるものと推測される。

b. 内因性眼内炎

内因性真菌性眼内炎の原因真菌（血液培養で分離・同定）の多くはカンジダ属であるが、本章では希少真菌としてアスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属などを対象とする。中でもアスペルギルス属の報告が多く、免疫抑制薬や臓器移植との関連が指摘されている[18,19]。臨床経過は亜急性または慢性に進行し、通常両眼性で、性差はなく、新生児を含めあらゆる年齢層で発症する。自覚症状として、初期には飛蚊症や軽い目のかすみを自覚し、進行すると視力低下、充血、眼痛などを生じる。しかし自覚症状を訴えないこともある。

患者背景（危険因子）として悪性腫瘍の存在、悪性血液疾患、臓器移植後、糖尿病、副腎皮質ステロイド薬使用あるいは抗真菌薬の予防投与（“ブレイクスルー”感染）などがあげられる[19-21]。

初期病変は、特にアスペルギルス属では、眼底後極部を中心に黄白色の脈絡網膜病変がみられ、進行すると出血を伴う。さらに網膜や脈絡膜の血管に浸潤し虚血による梗塞あるいは網膜壊死が生じることがある。硝子体に波及すると硝子体混濁が出現する。Roth spot、軟性白斑あるいは網膜下膿瘍を伴うことがあり、糸状菌では前房蓄膿がみられることが多い。また時に網膜血管炎や乳頭炎が生じ、重症例では続発緑内障、併発白内障、網膜前膜あるいは網膜剥離へと進展する。

2）診断

a.外因性眼内炎

①創口部感染

強角膜創に浸潤病巣がみられる。細菌感染と異なり前房蓄膿を伴うことは少ない。角膜病巣の所見から原因微生物の鑑別は困難で、臨床的には発症時期と前房蓄膿の有無ならびに角膜擦過物の鏡検および培養が重要である。

②水晶体嚢内の感染

瞳孔領あるいは前嚢切開縁近傍での検体採取がポイントである。また採取した眼内液を用い遺伝子学的に真菌の検出ならびに同定が行われることがある。しかしながら前房水を用いた検出率は硝子体に比し低い[22]。

鑑別を要する疾患として、TASS（Toxic Anterior Segment Syndrome）や水晶体過敏性眼内炎などの無菌性虹彩炎あるいは *Cutibacterium acnes*（旧名 *Propionibacterium acnes*）による眼内炎などがある。

b.内因性眼内炎[8]

①確定診断

手術の際に採取した眼内液（主に硝子体液）を用いた培養、鏡検あるいは病理組織学的検索による酵母や菌糸の証明による。微量検体では蛍光染色液ファンギフローラY®が有用である。PCR 法による真菌 DNA の検出は、特徴的な眼所見を伴う場合には有効である。網脈絡膜を病変の主座とする本疾患では発症早期（脈絡網膜炎）での眼内液を用いた病原真菌の検出率は低い。

②臨床診断

典型的な眼所見がみられ、抗菌薬不応性の発熱、白血球増多、CRP 上昇などの炎症反応、血液培養からの真菌の検出、血清学的検査値（アスペルギルス抗原、クリプトコッ

クス・ネオフォルマンス抗原、アスペルギルス抗体IgGやβ-D-グルカンなど）の上昇などを伴う場合には臨床的に真菌性眼内炎と診断される。

③鑑別診断

鑑別を要する疾患として、粟粒結核、糖尿病網膜症、トキソプラズマ症、ノカルジア症、内因性細菌性眼内炎およびサイトメガロウイルス網膜炎などがあげられる。

3）治療[8)]

a.外因性眼内炎

創口部感染では角膜炎として発症することが多いので、初期には真菌性角膜炎として抗真菌薬の局所ならびに全身投与による内科的治療と角膜掻爬が選択される。しかしながら創口部感染では治療的角膜掻爬は創部の菲薄化あるいは穿孔などが危惧される。内科的治療が奏功しにくい場合には創部の層間洗浄が行われることがある。また難治例では病巣部強角膜切除ならびに全層角膜移植術が考慮される。

炎症が眼内に波及している場合、特に水晶体嚢内の感染では、眼内レンズ摘出（嚢を含む）を伴う硝子体手術を要する[15)]。

b.内因性眼内炎

抗真菌薬の全身投与が基本である。但し菌種によっては抗真菌薬の硝子体内投与を併用した早期硝子体手術を推奨する報告もある[18)]。眼科初診の前から担当科において既に治療が開始されている場合には眼所見を診ながら連携して治療に当たる。各薬剤の排泄経路や副作用以外に、眼内移行、薬剤感受性を考慮して選択する。全身投与量（投与期間）により眼内移行濃度は異なる。なお、真菌性眼内炎に保険適用を有している薬剤はない。原因真菌に対する全身投与法ならびに投与量はアスペルギルス属およびクリプトコックス属では各ガイドライン[23,24)]に、他の菌種[25-28)]はそれぞれの項に準じる（Ⅲ-A）。

(1) 重症例への対処（抗真菌薬全身投与併用）

a.抗真菌薬の硝子体内投与（表１）（Ⅲ-A）

抗真菌薬の全身投与のみでは効果が不十分な例あるいは中心窩あるいはその近傍に病巣を有する例では検討する。また硝子体手術終了時に硝子体内投与を行うことがある。VRCZ（50～100 μg/0.1mL）あるいはAMPH-B（5～10 μg/0.1mL）が選択されることが多い。

表1　抗真菌薬の硝子体内投与量と眼内灌流液濃度

抗真菌薬	略号	硝子体内投与量 (μg/0.1mL)	眼内灌流液濃度 (μg/mL)
アムホテリシンB	AMPH-B	5～10	5~10
アムホテリシンBリポソーム製剤	L-AMB	5	-
ミコナゾール	MCZ	30～50	10
フルコナゾール	FLCZ	100	20
イトラコナゾール	ITCZ	10	-
ボリコナゾール	VRCZ	50～100	-
ミカファンギン	MCFG	5～15	-
カスポファンギン	CPFG	50～100	-

硝子体内への溶液注入量は0.1 mLで、硝子体内投与量は0.1 mL中に溶解された薬剤量を示す。
成人硝子体容積は4 mLと仮定（強度近視眼や乳幼児では投与量に注意）。ホスフルコナゾール（F-FLCZ）は眼内投与不可。
溶解液は、AMPH-BおよびL-AMBでは注射用水、他の抗真菌薬では眼内灌流液あるいは生理食塩水を用いて希釈する。

b.硝子体手術（Ⅲ-A）

病巣の除去、薬剤の眼内移行の向上および検体の採取を目的とする。重症例では術後視力不良例が多いので、網膜剥離を生じる前に手術を行うことが望ましい[18]。抗真菌薬を眼内灌流液に添加あるいは手術終了時に硝子体内投与することがある（表１）。

(2) その他

糸状菌と酵母による内因性眼内炎における臨床的特徴の比較では、糸状菌では免疫不全状態あるいは臓器移植後の症例に多く、臨床症状の発現まで平均約 4 日（酵母では 21 日）と短くまた前房蓄膿を認めることが多い。さらに視力予後は不良で眼球摘出に至る頻度も高い[19]。本邦における糸状菌による内因性眼内炎の報告は稀であるが、今後さらなる高度先進医療の発達ならびに臓器移植の普及が予想されるので糸状菌による眼内炎に配慮すべきである。

III. 眼窩真菌症

1) 疾患概念

稀な疾患で的確な診断が困難なことが多く、適切な治療が行われず失明のみならず死に至るきわめて予後不良な疾患である[29-31]。蜂巣炎あるいは眼窩先端症候群として発症することが多い。血管浸潤や骨破壊を生じ眼窩先端部に肉芽炎症が波及した場合には眼窩先端症候群を呈する。また虚血性視神経障害や網膜中心動脈閉塞症として症状を示したり[29]、有痛性のステロイド依存性視神経症として加療されていることがある[32]。

眼窩に単独に発症することもあるが、慢性副鼻腔炎の手術既往、副鼻腔炎、外傷などが契機となることが多い。蝶形骨洞からの発症例では頭痛の頻度が高く、解剖学的特徴から海綿静脈洞や視神経へ炎症が波及しやすい[33,34]。またコントロール不良な糖尿病などの基礎疾患や免疫能低下状態が背景疾患・危険因子として指摘されている[29,30]。

原因真菌としてはアスペルギルス属が最も多く、次いでムーコル目、カンジダ属、クリプトコックス属などがある[29-31,35]。

2) 診断 [8]

確定診断は生検あるいは手術後の病理組織学的所見に基づいて行われる。培養検査で真菌が分離されることは少ない。ムーコル目では特異的な血清抗原や抗体の検査法が開発されていないので病理組織検査ならびに培養検査が重要である。

画像検索は重要で、アスペルギルス症の特徴として、CT では石灰化に加えて、骨破壊や周辺組織への浸潤所見を認める。MRI では、真菌塊の成分にマンガンや鉄などの常磁性体効果を有する物質が含有されているので、T2 強調画像で低信号から無信号を呈し、造影効果は認めない。T1 強調画像では菌球の信号は様々である。クリプトコックス症では T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈する嚢胞性病変（石鹸の泡 "soap bubbles" 状）が特徴とされる。

血清学的診断は内因性眼内炎の診断の項に準じる。末梢血好酸球数あるいは血清 IgE なども参考となる。

採取した検体を用い遺伝子学的に真菌の検出ならびに同定が行われることがある。

3) 治療 [8]（III-A）

病巣の外科的な徹底除去が基本である。併せて抗真菌薬の全身投与を行う。アスペルギルス症およびクリプトコックス症の治療薬は内因性眼内炎の項に準じる。

ムーコル目が原因真菌の場合には L-AMB が第一選択となる [35]。

眼窩単独の真菌症では、抗真菌薬の全身投与と併用した抗真菌薬（AMPH-B）のテノン嚢下投与あるいは球後注射も有効とされる [36]。

なお、眼窩真菌症では副腎皮質ステロイド薬の全身投与は禁忌である。

4) 予後

抗真菌薬の全身投与では、病変部への移行が極めて悪いことが予後不良の一因なっている。また、解剖学的に外科的切除が困難なことが多く、手術不能例では脳出血や脳梗塞などにより急速に悪化し生命予後は極めて不良とされる。

文献

1. 感染性角膜炎診療ガイドライン（第2版）．日眼会誌. 117: 467- 509, 2013
2. Nielsen SE, Nielsen E, Julian HO, Lindegaard J, Højgaard K, Ivarsen A, Hjortdal J, Heegaard S. Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. Acta Ophthalmol. 93(1):54-58, 2015.
3. 井上幸次、大橋裕一、鈴木　崇、下村嘉一 、福田昌彦、外園千恵、秦野　寛、江口　洋、佐々木香る、星　最智、 砂田淳子、浅利誠志、矢口貴志、槇村浩一、横倉俊二、望月清文、 門田 遊、 子島良平、真菌性角膜炎多施設スタディグループ. 真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究―患者背景・臨床所見・治療・予後の現況―. 日眼会誌 120(1):5-16, 2016
4. 砂田淳子、浅利誠、井上幸次、大橋裕一、鈴木　崇、下村嘉一 、福田昌彦、外園千恵、秦野　寛、江口　洋、佐々木香る、星　最智、矢口貴志、槇村浩一、 横倉俊二、 望月清文、 門田 遊、子島良平、 真菌性角膜炎多施設スタディグループ. 真菌性角膜炎に関する多施設共同前向き観察研究―真菌の同定と薬剤感受性検査について―. 日眼会誌 120(1):17-27, 2016
5. Kawakami H, Inuzuka H, Hori N, Takahashi N, Ishida K, Mochizuki K, Ohkusu K, Muraosa Y, Watanabe A, Kamei K. Inhibitory effects of antimicrobial agents against *Fusarium* species. Med Mycol. 53(6):603-11, 2015
6. 川上秀昭、犬塚裕子、望月清文、高橋伸通、武藤敏弘、大楠清文、矢口貴志、西村和子．*Paecilomyces* 属による眼感染症における診断，治療および予後についての検討．日眼会誌 116（7）：613-622，2012.
7. Sharma S, Das S, Joseph J, Vemuganti GK, Murthy S. Microsporidial keratitis: need for increased awareness. Surv Ophthalmol. 56:1-22, 2011

8. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会．深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014、協和企画
9. Tu EY, McCartney DL, Beatty RF, Springer KL, Levy J, Edward D. Successful treatment of resistant ocular fusariosis with posaconazole (SCH-56592). Am J Ophthalmol. 143(2):222-227, 2007
10. Arnoldner MA, Kheirkhah A, Jakobiec FA, Durand ML, Hamrah P. Successful treatment of *Paecilomyces lilacinus* keratitis with oral posaconazole. Cornea. 33(7):747-9, 2014
11. Vilela RC, Vilela L, Vilela P, Vilela R, Motta R, Pôssa AP, de Almeida C, Mendoza L. Etiological agents of fungal endophthalmitis: diagnosis and management. Int Ophthalmol. 34(3):707-21, 2014
12. Gounder PA, Hille DM, Khoo YJ, Phagura RS, Chen FK. Endogenous Endophthalmitis in Western Australia: A Sixteen-Year Retrospective Study. Retina. 40(5):908-918, 2020
13. Ly V, Sallam A. Fungal Endophthalmitis. 2020 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
14. 原　二郎．2. 白内障術後晩期．術後眼内炎．眼科プラクティス1、大鹿哲郎編、文光堂、p69-752、2005
15. Kokuzawa S, Suemori S, Mochizuki K, Hirose Y, Yaguchi T. *Aspergillus Tubingenesis* Endophthalmitis after Cataract Surgery with Implantation of Preloaded Intraocular Lens. Semin Ophthalmol. 29(4):218-221, 2014
16. Roy A, Sahu SK, Padhi TR, Das S, Sharma S. Clinicomicrobiological characteristics and treatment outcome of sclerocorneal tunnel infection. Cornea. 31(7):780-785, 2012
17. Wykoff CC, Flynn HW Jr, Miller D, Scott IU, Alfonso EC. Exogenous fungal endophthalmitis: microbiology and clinical outcomes. Ophthalmology. 115(9):1501-7, 2008
18. Behera UC, Budhwani M, Das T, Basu S, Padhi TR, Barik MR, Sharma S. Role of Early Vitrectomy in the Treatment of Fungal Endophthalmitis. Retina. 38(7):1385-1392, 2018

19. Sridhar J, Flynn HW Jr, Kuriyan AE, Miller D, Albini T. Endogenous fungal endophthalmitis: risk factors, clinical features, and treatment outcomes in mold and yeast infections. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2013 Sep 20;3(1):60. doi: 10.1186/1869-5760-3-60.
20. 川上秀昭、犬塚裕子、望月清文、福野賢二、武藤敏弘. 急性白血病患者に発症した *Trichosporon asahii* による内因性真菌性眼内炎. 眼科 54：435-440、2012
21. Vergoulidou M, Krause L, Foerster MH, Thiel E, Schwartz S. Endogenous filamentous fungal endophthalmitis–single-centre survey in patients with acute leukaemia or postallogeneic stem cell transplantation and review of the literature. Mycoses. 2011 Nov;54(6):e704-11. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.02004.x.
22. Kharel Sitaula R, Janani MK, Madhavan HN, Biswas J. Outcome of polymerase chain reaction (PCR) analysis in 100 suspected cases of infectious uveitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2018 Jan 10;8(1):2. doi: 10.1186/s12348-017-0144-1.
23. クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン作成委員会編: クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019. 日本医真菌学会, 2019
24. 日本医真菌学会アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン作成委員会編：アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン 2015. 日本医真菌学会, 2015
25. Meletiadis J, Mouton JW, Meis JF, Verweij PE. In vitro drug interaction modeling of combinations of azoles with terbinafine against clinical *Scedosporium prolificans* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 47(1):106-117, 2003
26. 伊野田悟、佐藤幸裕、新井悠介、小幡博人、鈴木　潤、蕪城俊克、亀井克彦. *Scedosporium prolificans* による両眼の内因性真菌性網膜下膿瘍の 1 例. 日眼会誌 119：632-639, 2015

27. Oke I, Loporchio DF, Siegel NH, Subramanian ML, LaMattina KC. Chorioretinal paracoccidioidomycosis treated with intravitreal voriconazole and therapeutic vitrectomy. Am J Ophthalmol Case Rep. 2021 Aug 11;23:101187. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101187.

28. Bovo LB, Pierre-Filho Pde T, Carvalho Fdo C, Carneiro AJ, Filho NM. Disseminated paracoccidioidomycosis with chorioretinal involvement. Eye (Lond). 19(9):1021-3, 2005

29. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, Durand ML, Fay A, Freitag SK, Lee NG, Lefebvre DR, Holbrook E, Bleier B, Sadow P, Rashid A, Chhabra N, Yoon MK. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and *Aspergillus*. Br J Ophthalmol. 2015 Jun 25. pii: bjophthalmol-2015-306945. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306945.

30. 佐藤章子. 1）眼窩蜂巣炎 ②眼窩真菌症，眼感染症の謎を解く．眼科プラクティス 28、大橋裕一編、文光堂、p211-212、2009

31. Kawakami H, Mochizuki K, Ishida K, Ohkusu K. Seven cases of localized invasive sino-orbital aspergillosis. Jpn J Ophthalmol. 61(2):179-188, 2017

32. Spoor TC, Hartel WC, Harding S, Kocher G. Aspergillosis presenting as a corticosteroid-responsive optic neuropathy. J Clin Neuroophthalmol. 2(2):103-107, 1982

33. 田口亨秀，椙山久代，高橋明洋：蝶形骨洞アスペルギルス症の検討．日耳鼻 102：1042-1045、1999

34. 東松琢郎，国部 勇：視覚障害を生じた蝶形骨洞アスペルギルス症例．耳鼻臨床 93（9）：737-774、2000.

35. 吹田淑子、佐藤章子、宮川靖博．眼窩ムコール症が疑われた 1 例．日眼会誌 111（1）：16-21、2007

36. Wakabayashi T, Oda H, Kinoshita N, Ogasawara A, Fujishiro Y, Kawanabe W. Retrobulbar Amphotericin B Injections for Treatment of Invasive Sino-orbital Aspergillosis. Jpn J Ophthalmol 51(4): 309-311, 2007

タラロミセス症（ペニシリウム症）

1. 疫学

Executive summary

- かつてペニシリウム症（penicilliosis）と呼ばれていたが、2015 年にタラロミセス症（talaromycosis）に呼称が変更された。
- 東南アジア（タイ、ベトナム、ミャンマー)、東アジア（中国南部、香港、台湾)、インド北東部で流行しており、他の地域ではほとんど見られない。日本では輸入感染症として年間 1 例程度が報告されている。
- かつては稀な疾患であったが、1980 年以降の HIV 感染症の拡大とともに増加が見られている。
- 患者の多くが HIV 患者であり、本症の流行地における HIV 患者の主要な死因になっている。近年、非 HIV 患者の発症例が増加している。
- 年間を通じて見られるが、流行地域においては 3 月から 8 月にかけて患者数が増加するという季節性変動が報告されている。

Literature review

Talaromyces marneffei は，1956 年にベトナムのタケネズミ（*Rhizomys sinensis*）から初めて分離されたアジアの熱帯・亜熱帯地域に常在する温度依存性二形性真菌である [1)]。2011 年に遺伝子情報をもとに系統学的分類が行なわれ、ペニシリウム *Biverticillium* 亜属は他のペニシリウム属とは異なっており、タラロミセス属として再編された [2)]。これに伴い、*Penicillium marneffei* は 2015 年に *T. marneffei* と改名され、これまでペニシリウム症（penicilliosis）と呼ばれていた本疾患は、タラロミセス症（talaromycosis）へと呼称が変更された。本菌はマクロ

ファージ内で増殖可能な細胞内寄生菌であり、細網内皮系における増殖を中心とした全身の播種性病変を起こす。宿主の感染防御には Th1 による細胞性免疫応答が重要であると考えられている[3)]。

本症は稀な疾患であり、1959 年に実験室内での経皮曝露によるヒト感染例が報告されるまで *T. marneffei* のヒトへの病原性は認識されていなかった[4)]。最初のヒト自然発症例は、東南アジアに滞在していたアメリカ人のホジキンリンパ腫の患者である[5)]。その後、主に東南アジアや中国南部で *T. marneffei* 感染の散発例が報告されるようになった[6, 7)]。1989 年にタイのバンコクから初めて HIV 患者におけるタラロミセス症が報告され、その後に本症の急増がみられているが、これは同地域で HIV 感染症が流行し始めた時期と一致している[8)]。

1980 年以降は HIV 感染者の増加と各種免疫不全宿主の増加に伴い、東南アジア（タイ、ベトナム、ミャンマー)、東アジア（中国南部、香港、台湾)、インド北東部で罹患率が急速に上昇する事になった[3)]。現在では東南アジア全域で見られ、タイ北部、ベトナム、ミャンマー、香港、台湾、中国南部、インド北東部で流行頻度が高い[9)]。病原体である *T. marneffei* の日本への土着はなく、輸入感染症に位置づけられるが、日本は輸入例の多い地域として欧州のガイドラインに記載されている[9)]。日本国内においては 2005 年以前までほとんど報告例がなかったが、2006 年以降は年間平均 1 例程度と増加傾向にある[10)]。その他のオーストラリア、米国、欧州などの *T. marneffei* 非常在地域においても、海外渡航により曝露した患者からのタラロミセス症が散発的に報告されている[3, 11)]。物流の増大と地球温暖化等の要因で、タラロミセス症の流行地域が拡大傾向にある可能性も示唆されている[12-14)]。トーゴ人の HIV 患者で本症を発症した症例[15)]、ドイツ以外に渡航歴のないガーナ人の症例の報告がある[16)]。

HIV 患者がタラロミセス症の最も重要なリスクグループであり、本症の有病

率は、その地域の HIV 有病率と密接に関連しているとされる [3]。中国においてはタラロミセス症患者の 87.72%が HIV 合併例であった [17]。33 研究のメタ解析では、各流行地域における HIV 患者の有病率は大きな差があるものの(0.3-15.3%)、約 16 万人の HIV 患者のプール有病率は 3.6%と非常に高かった [18]。流行地域においては HIV 患者の主要な死因となっている [19]。近年の抗 HIV 療法（ART）の導入以後は、流行地域においても本症の発生頻度が激減している事が報告されはじめている [3]。

免疫抑制剤や化学療法の使用、固形・骨髄移植患者などの免疫不全宿主の増加により、非 HIV 患者におけるタラロミセス症の発生数も増加してきている [20-22]。間質性肺疾患の治療に使用されるチロシンキナーゼ阻害薬であるニンテダニブ治療中に、タラロミセス症と診断された症例も報告されている [23]。

感染は年間を通じて起こるが、毎年 3 月から 8 月にかけて増加するという報告が中国 [24]、タイ北部 [25]およびベトナムから報告されている [26, 27]。

稀ではあるが、*T. marneffei* 以外の *T. indigoticus*、*T. piceus*、*T. amestolkiae* や *T. stollii* などの他のタラロミセス属の菌種によるタラロミセス症も報告されている [28]。

2. 病態と病理

Executive summary

- 流行地域に生息する、タケネズミやコタケネズミを含むタケネズミ亜科（Rhizomyinae）が本菌のリザーバーであると考えられている。
- ヒトへの感染経路はまだ明確にされていない。現時点までの検討ではタケネズミとの接触歴は発症のリスク因子とはなっていない。タケネズミとその周囲の環境がつくる不明のリザーバーからの経気道感染が経路として想定され

ている。

- 流行地域の住民の 10%程度が不顕性感染していると考えられている。感染後は長期に渡り（10 年以上）潜伏感染状態となり、HIV 感染などによる宿主の細胞性免疫低下に伴い再活性化として本疾患を発症すると考えられる。
- 近年、抗インターフェロン-γ 抗体など、HIV 感染以外の後天性細胞性免疫不全症が本症罹患の重要なリスクグループである事が分かってきている。

Literature review

現時点では、動物からヒト、ヒトからヒトへの感染は起こらないと考えられている[4]。中国、広西チワン属自治区で捕獲されたタケネズミ 43 匹の検討[29]では、全例で本菌が検出され、病理学的には臓器内に変化は見られなかったにも関わらず、肺、肝臓、脾臓から培養で菌が検出できた。胚からは検出されなかったため、垂直感染は起こっていない事も分かっている。現時点ではタケネズミのほぼすべてが本菌を保有しているが、病原性を一切発揮することなくリザーバーとして機能しているのだろうと考えられている。

本菌のヒトへの感染経路は未だ明確ではない。未確認の環境中のリザーバーへの曝露が感染経路である可能性も提案されている[30, 31]。農作物や家畜への職業的曝露[26]、雨季[25, 27]がタラロミセス症の危険因子であるという報告がなされており、湿度が環境中のリザーバーにおける真菌の増殖およびエアロゾルの拡散に好条件をもたらし、呼吸器への曝露とヒトへの感染を増加させている可能性が示唆されている。一方で、先述のように *T. marneffei* の保菌が知られているタケネズミとの接触自体は、これまでの検討では危険因子とはなっていない[32]。現時点ではヒトとタケネズミのみが *T. marneffei* の宿主として知られており[33]、タケネズミの生息域とタラロミセス症のヒト感染例が地理的に一致している事

も分かっている。以上の知見からは、これら自然宿主を介した環境中の不明のリザーバーが季節性に拡大している可能性が示唆されているが、土壌や竹などの植物から菌を分離する試みは現時点では成功していない[34]。

T. marneffei 感染後の発症には、宿主の細胞性免疫不全が背景にある事が多く、免疫健常者での発症は稀である。恐らくは肺が本菌の主要な侵入経路であり、肺胞マクロファージが免疫不全により殺菌できない場合に、細網内皮系における増殖を中心とした多臓器への進展が起こり本症を発症すると考えられている。著明な細胞性免疫不全を来す HIV 患者では本症を発症しやすいが、非 HIV 患者においても、本症発症者においては抗インターフェロン（IFN）-γ 自己抗体[35]、STAT-1 および STAT-3 変異、CD40 リガンド欠損 CD4 T 細胞[36]や INF-γ・IL-12 および IL-17 機能を低下させる一次または二次免疫異常が存在しており、Th1 および Th17 を中心とした細胞性免疫不全が背景にある事が次第に明らかになってきている[4]。特に、抗 IFN-γ 自己抗体については、後天的に成人発症する免疫不全であり、HLA-DRB1 や HLA-DQB1 などアジア人によく見られる特定の HLA クラスが発症と関連している可能性が指摘されている[37, 38]。

健常人が播種性病変を来した症例も報告されている。24 歳まで健康だった男性が高熱と下痢で発症し、FDG-PET で当初は悪性リンパ腫が疑われたが、その後の精査により播種性タラロミセス症と診断された[39]。ただし、見逃された免疫不全疾患の存在の可能性は完全には否定できないと思われる。

流行地においては免疫健常者において高率に不顕性感染が起こっている。タイ北部における検討では、人口の約 10%が Western immunoblot test により *T. marneffei* に不顕性感染している事を示していた[40]。不顕性感染後は、長期にわたる潜伏感染状態となる可能性が示唆されている。オーストラリアの HIV 患者の事例ではがタラロミセス症を発症するまで、曝露から 10 年の期間があった[41]。

ドナー由来からの肺移植患者での発症例も報告されている[42)]。

3. 臨床的特徴

Executive summary

- タラロミセス症は、宿主の免疫能に応じて播種型あるいは限局型の病型を呈しうる。
- HIV 患者の播種性タラロミセス症が最も一般的な病型である。肺、肝臓、脾臓、リンパ節、皮膚などの多臓器に病変を形成する。
- 皮膚病変の頻度が高く中心臍窩を有する丘疹が特徴的であるが、多彩な皮膚病変を呈しうる事、類似の皮膚病変を呈する他疾患がある点に注意が必要である。
- 胸水は他の真菌感染症と比較しても頻度の高い症状であり、本症を疑うヒントとなりうる。
- 稀な病型として、中枢神経病変、二次性の血球貪食性リンパ組織球症(HLH)を起こす。
- 抗 IFN-γ 抗体による免疫不全例の本症発症例では、高率に急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）に典型的な皮膚病変を呈する。
- HIV 患者と非 HIV 患者では病型がやや異なっている。生命予後は HIV 患者のほうが良好であるという報告が多い。

Literature review

タラロミセス症は、宿主の免疫能に応じて播種型あるいは限局型の病型を呈しうる。進行期の HIV 患者のような重度免疫不全宿主では、播種型として肺、肝臓、脾臓、リンパ節、皮膚などの多臓器病変を形成する。本症発症患者のほと

んどが HIV 患者であり、臨床的には播種性タラロミセス症として経験されることが多い。

HIV 合併タラロミセス症の 80 名の大規模シリーズでは、発熱（92%）、貧血（77%）、体重減少（76%）、皮膚病変（71%）が最も多い症状であった[43]。皮膚病変（写真 1, 2）は中心臍窩を有する丘疹が最も多く（87%）、特徴的所見であるが、このような病変は他の二型真菌でも認められることがあるため、本所見のみでは疾患診断特異的とは言えない点に注意が必要である。中心臍窩を有する類似の皮膚病変を呈するものとして、ヒストプラスマ症、クリプトコックス症、伝染性軟属腫感染症がある。HIV 患者では重度細胞性免疫不全から複数の日和見疾患を同時発症する可能性を常に念頭に置く事が重要である。結核性リンパ節炎とカポジ肉腫と本症を同時に発症した case report も報告されている[44]。

タラロミセス症の上気道における病変として咽頭・喉頭病変があり、これにより嚥下障害、嗄声、軟部組織腫瘤、丘疹、粘膜潰瘍を呈する。気管・気管支内病変は、しばしば頸部リンパ節腫脹と、稀ではあるが気道の構造破壊または閉塞を起こし[45, 46]、気管切開や再建手術を必要とする長期的な後遺症をもたらすことがある[47]。このような上気道病変では結核や頭頸部癌、リンパ腫、カポジ肉腫との鑑別が問題となり、タラロミセス症との合併も考慮して、生検による病理組織検査と真菌および抗酸菌の培養検査が重要となる。

下気道病変としては、肺野の浸潤影、単発性または多発性の結節、縦隔リンパ節腫脹、空洞形成、胸水などがある[48-50]。空洞形成は非 HIV 患者に多いと考えられているが、ある研究では AIDS 患者 81 人における空洞性肺病変の最も一般的な原因はタラロミセス症（23.5%）であり、次いでクリプトコックス症（13.6%）、結核（13.6%）であった。本症流行地における HIV 患者の空洞形成病変では、重要な鑑別疾患として捉えられるべきである[51]。進行した HIV 患者における肺疾

患の診断においては、ニューモシスチス肺炎、結核、肺クリプトコックス症、ヒストプラスマ症などの他の感染症の頻度も高く、かつ臨床所見も類似しているために、これらの鑑別は必ずしも容易ではない。胸水は、タラロミセス症の頻度の高い症状として未だ十分には認識されていないようであり、中国の非 HIV 患者のコホートでは、本症の 42/61（69%）に胸水が認められていたにも関わらず、全例が当初は結核と誤診されていたという報告がある [52]。結核性胸水と比較すると、タラロミセス症における胸水は、蛋白量とリンパ球数が少なく、好中球数が多い。確定診断は胸膜生検と培養によってなされ、胸腔鏡検査では線維性胸膜癒着と多発性胸膜結節を示す [53]。タラロミセス症で見られる高率な胸水は、他の鑑別を要する日和見真菌症とは大きく異なっている点であり、鑑別の重要なヒントになりうる。

神経学的症状として、錯乱・興奮・傾眠傾向などを発症することがある。ベトナム出身の 21 人の患者でこのような精神症状を発症し、全例で脳脊髄液から *T. marneffei* を分離出来たとするケースシリーズが報告されている [54]。脳内に 2 つの結節性病変を認め、皮膚病変から本症と診断された症例において、治療により脳病変の改善が見られたという報告もある [55]。ただし、本症の中枢神経系病変は稀であり、病変の精査も困難であるため、中枢神経系病変の多いヒストプラスマ症の合併の可能性を念頭に起きつつ、治療中の病変部位の経過観察を行う必要がある。

腹部の腫瘤性病変として発症した HIV 患者 [56]や、関節炎や骨髄炎を発症した例も報告されている [57]。

稀ではあるが、非 HIV 患者で播種性病変となり血球貪食性リンパ組織球症（HLH）を起こしうる。Pan らは [58]、2012 年 8 月から 2019 年 2 月にかけて多施設の後ろ向き検討を行ない、本症に関連する HLH 症例を対象とした検討を行っ

た。126 例の本症患者のうち二次性 HLH 発症例が 9 例あり、うち 6 例は小児で 3 例は成人だった。9 例中 8 例は抗真菌治療を受け、かつ 2 例は抗 HLH 治療も行われていたが、最終的に 4 例が死亡しており高い死亡率と関連していた。

抗 IFN-γ 抗体による免疫不全例の本症発症例では、上記の播種性タラロミセス症の症状・徴候に加えて、高率に急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）に典型的な皮膚病変を呈する事が知られている [35]。

写真 1, 2　タラロミセス症の皮膚病変の所見。
（国立国際医療研究センター　エイズ治療・研究開発センター、中本貴人医師より提供）

＜HIV 患者と非 HIV 患者における違い＞

本症は HIV 患者をはじめとする細胞性免疫不全患者に発症するが、HIV 患者と非 HIV 患者では臨床症状や生命予後が異なる（HIV 患者のほうが良好）という報告が複数存在する。

HIV 患者 116 人と非 HIV 患者 34 人を比較したタイ北部の研究では、非 HIV 患者で骨・関節感染症が多い一方で、発熱、脾腫、皮膚病変、ALT 値上昇、血液

培養陽性例が少なかった[59]。

HIV 患者と非 HIV 患者を比較した後ろ向き検討[60]では、中国の 2010 年 1 月 1 日から 2020 年 5 月 31 日までの中国浙江省の 4 箇所の医療機関で診断された 92 例（うち HIV 患者 73 例）が検討された。HIV 患者者と非 HIV 患者の比較では HIV 患者で若年であり（47.7 ± 14.6 vs 38.1 ± 11.9, p=0.003）、胸水貯留例が多いという特徴があった（100% vs 69.4%, p=0.001）。表 1 に両群において違いが見られた指標のいくつかを提示した。多変量解析の結果、臨床的予後（Recurrence-free Survival）と関連していたのは、HIV 感染（HR = 0.057; 95%CI 0.009-0.370; p=0.003）と胸水貯留（HR = 3.220; 95%CI 1.117-9.287; p=0.030）という結果だった。

表1

	HIV患者(n=73)	非HIV患者(n=19)	*p* 値
咳嗽	42(57.5%)	16(84.2%)	$p = 0.032$
喀痰	28(38.4%)	15(78.9%)	$p = 0.002$
体重減少	36(49.3%)	5(26.3%)	$p = 0.072$
脾腫	43(58.9%)	2(0.5%)	$p < 0.001$
リンパ球(%)	11.8±8.7	16.4±11.8	$p = 0.104$
血小板(10^9/L)	121.4±104.7	270.3±189.2	$p = 0.001$
ALT (U/L)	66.8±71.2	34.3±36.4	$p = 0.016$
CD4 T cells(%)	5.5±6.4	34.9±12.1	$p < 0.001$

文献 60 より改変作成

4. 診断

Executive summary

- 流行地域に滞在歴のある、HIV 患者を含む細胞性免疫不全宿主では、本症の可能性を常に念頭に置く。
- HIV 患者では CD4＜100/μL の進行期で発症リスクが高い。流行地では、抗 HIV 療法（ART）開始後の免疫再構築症候群（unmasking IRIS）として発症する事

も多い。

- 推定診断は、病変検体の鏡検による特徴的な菌体の確認によって可能である。確定診断は病変部位からの分離培養によってなされるが、BSL2b の病原体であるため、本症が臨床的に強く疑われる場合には、培養検査は対応可能な機関で行う事が勧められる。
- 本邦で利用可能なアスペルギルス症に対する血清ガラクトマンナン抗原キットは、本菌との交叉反応を起こしうるため、陽性の場合には臨床情報と併せて診断のヒントになる。

Literature review

鑑別疾患としては、ヒストプラスマ症が重要であり、両者ともに HIV 患者で頻度が高く臨床症状も類似しているため鑑別は容易ではない。加えて原因真菌である *Histoplasma capsulatum* は尿中抗原検査で検出されることが多いが、これも *T. marneffei* とガラクトマンナン細胞壁成分を共有している事から、*T. marneffei* 感染者でもしばしば交叉反応で陽性となる点に注意が必要である[53, 61)]。

＜宿主要因から＞

細胞性免疫不全宿主における感染症診療においては、流行地域における居住歴あるいは滞在歴の有無を確認し、本疾患の「可能性」を念頭に置くことが診断の重要な一歩となる。具体的には細胞性免疫不全を来す HIV 患者での本症罹患リスクが高い。しかし、HIV 感染が診断されておらず、逆に本症への罹患が HIV 感染の診断契機となる事もある点に注意が必要である。これに加え、原発性免疫不全症、自己免疫疾患、悪性腫瘍、固形臓器・骨髄移植などの他の原因による免疫不全宿主での発症例も増加してきている。

流行地域（ベトナム）への一過性の滞在後、数十年を経過したのちに発症した、明らかな免疫不全疾患を認めなかった症例も報告されている[62]。これは流行地域における *T. marneffei* 曝露後にきわめて長期間の潜伏感染状態を持続しうる事、そして HIV 感染以外の現時点でまだ良く知られていない後天性細胞性免疫不全疾患が存在している可能性を示唆しており興味深い。

HIV 患者と非 HIV 患者においては、先述のように臨床症状や検査所見において、若干の違いが指摘されており、診断において留意すべきである。非 HIV 患者（44%）[4]では HIV 患者（71%）[26]よりも皮膚病変が少ない可能性があり、血液培養の陽性率も前者で低い[59]ために、非 HIV 患者では診断・治療が遅れる事で、HIV 患者よりも死亡率が高くなるという指摘がなされている（29% vs 21%）[59]。

HIV 患者におけるタラロミセス症は、一般に CD4 細胞数が 100/μL 未満の進行期において発症する[26]。HIV 患者においては自然発症例と ART 後の免疫再構築症候群（unmasking IRIS）としての発症があり得るが、後者の場合でも炎症所見が特に強いという事はなく両者の臨床所見は変わらないという報告が複数ある[63, 64]。

＜推定診断および確定診断のための検査＞

診断の遅れは、免疫抑制状態にかかわらず、死亡率の上昇と関連している[17, 48]。ART や抗真菌療法へのアクセスが改善しているにも関わらず、本症の死亡率は改善されていない。

本症の推定診断は、皮膚病変擦過、骨髄およびリンパ節吸引液、または組織切片の鏡検による菌体の確認で行う事ができる[3]。菌血症患者では末梢血塗抹標本において *T. marneffei* の菌体が直接観察できることもある[65]。*T. marneffei* の鏡検

上の形態学的特徴としては、分裂中の酵母に隔壁が確認され、直径は 3〜6 μm、形状は丸〜楕円形であり、菌体が細胞外およびマクロファージ内に存在することとされる。確定診断は病原体の分離培養によって行われる。骨髄培養の陽性率が最も高く（100%）、次いで皮膚（90%）、血液（70%）である [26, 66]。本菌は、25℃の Sabouraud dextrose 寒天培地上では菌糸として生育し、時間の経過とともにコロニーは可溶性の赤い色素を生成するようになる [67]。菌を Brain Heart Infusion 寒天培地に移して 37℃で培養すると、数日で白色から褐色の酵母によるコロニーを形成する。酵母は円形から楕円形で、中央に隔壁があるのが特徴である [43]。臨床的にタラロミセス症を含む輸入真菌症を疑い、検体を培養検査に提出する場合には、その旨を細菌検査室にしっかり伝達し、検査室内における曝露事故を起こさないような慎重な配慮が必要である。本症の可能性が非常に高いと考えられる場合には、本菌は BSL2b の病原体として規定されているため、対応可能な機関への検体送付も考慮すべきである。同定は国立感染症研究所真菌部または千葉大学真菌医学研究センターへの依頼が必要である。患者の便、尿、脳脊髄液、関節液からも分離培養されうる [6, 68, 69]。

興味深く注意すべき点としては環境由来の菌による汚染がありうる事であり、洪水による血液培養ボトルや患者皮膚、病院環境の真菌による汚染が原因と推定された偽のタラロミセス症のアウトブレイクが報告されている [70]。

新しい診断法として、培養検査陽性例に対しマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間法（MALDI-TOF）を用いる事により、培養標本から *Talaromyces* を種レベルまで特定する事が可能であり、温度依存性二形性を証明する必要がないため、迅速に信頼性の高い結果が得られるとする報告がある [13]。しかしながら、本法では理論的な感染リスクが想定される事から、安全性の観点から、本ガイドラインでは「MALDI-TOF を実施しない事を推奨する」。

＜迅速検査＞

各種検体からの培養による確定診断がゴールドスタンダードであるが、迅速診断の点からは問題があり感度も十分に高いとは言えない。血液培養では分離同定までに最大で 14 日を要し、進行した症例しか培養陽性とはならず、最大で 50%の感染を見逃しうるとされている [26, 59, 71]。皮膚病変の塗抹標本において典型的な顕微鏡所見が見られた場合には推定診断を行うことができるが、患者の 30～60%では皮膚病変が存在しない [24, 59]。タラロミセス症の生命予後は、早期に治療を開始できるかどうかで大きく左右される [17]ため、感度が高く迅速性の高い診断法が求められている。

現時点までに複数の迅速抗原検査において有望な結果が報告されている。タイで開発されたマンノプロテインに対する特異的モノクローナル抗体（mAb）である 4D1 による酵素イムノアッセイは、血清や尿を検体とした小規模試験において、非常に高い感度（89.5～100%）と特異度（≒100%）が報告されている [72,73]。香港で開発された mAb-Mp1p 酵素免疫測定法を用いた検討では、感度において血液培養よりも優れ（86% vs 73%）、特異度は 98%であった。感度は血漿検体よりも尿検体のほうで高いが、血漿と尿を組み合わせて検査した場合で最も高かった [74]。この Mp1p による酵素免疫測定法は市販キットとして、2019 年 10 月に中国国内での臨床使用が承認されている（本邦未承認）。

血清を用いた定量的リアルタイム PCR 法（qPCR）による診断も検討されており、特異度は高い（≒100%）が、感度の点ではまだ不十分である（70～86%）。36 人の患者での検討では感度 86.11%（31/36）であり、真菌血症を伴っていた患者で 100%（20/20）で、真菌血症がない患者で 68.75%（11/16）だった [75]。日本における症例で皮膚生検内に菌体が認められたが培養で検出できなかった症例において、特異的プライマーを用いた PCR により確定診断できた報告がある [76]。

日本では現時点で承認された、商業ベースで利用可能な PCR 法は存在しない。

本邦で使用可能な迅速抗原検査として、アスペルギルス症に対する血清ガラクトマンナン（GM）抗原検査は本菌の GM 抗原と交叉反応しうる事が報告されている [12, 75]。臨床症状と併せて上手に活用する事で、迅速診断・治療を開始するための有用かつ簡便な検査となりうると思われるが、その感度や特異度については現時点では十分な検討がなされていない点に注意が必要である。

β-D-glucan は、いくつかの症例報告で上昇しうる事が示されているが、その感度や特異度についても未だ十分な検討がなされていない [77]。予後不良例では値が有意に低値であるという興味深い報告もある（生存例 194 vs 死亡例 54 pg/mL, p=0.01）[78]。

5. 治療法および治療期間

Executive summary

- 死亡率は適切な抗真菌治療を行っても HIV 患者で 30%に達し、ART 時代以降も生命予後の改善が見られていない。
- 治療は 2 週間の導入治療、10 週間の ITCZ による強化治療と、その後の維持治療からなる(I)。
- 導入治療薬における AMPH-B vs ITCZ では、前者において有意に死亡率が低いという RCT が存在する。本ガイドラインでは導入治療として L-AMB の使用を推奨する(I)。

  RCT は存在しないが、VRCZ による導入治療は L-AMB と同等の効果を持つ可能性が示唆されており、L-AMB 不耐症の場合には代替薬として検討できる(III-A)。
- HIV 患者の場合の維持治療は、ART 開始後に HIV のウイルス量が抑制され、

かつ CD4 数が 100/μL 以上になるまで、少なくとも 6 ヶ月間は維持治療を継続する事が推奨される (III-A)。

- 難治例では抗 HIV 薬と抗真菌薬の薬物相互作用を確認し、可能な薬剤については TDM を行う (III-A)。測定可能な場合の目標血清トラフ濃度は、ITCZ が 0.5 μg/mL 以上、VRCZ が 1 μg/mL 以上である (III-A)。

Literature review

播種性タラロミセス症は未治療の場合は致命的であり、死亡率は抗真菌療法を行っても、最大で 30%に達するとされる [79]。

抗 HIV 治療（ART）が進歩し、アジア全域における ART へのアクセスは経時的に改善しているにも関わらず、現時点でも HIV 患者における本症の死亡率の改善は見られていない [71]。中国南部における HIV 合併タラロミセス症の院内死亡率は 17.5%であり、それ以外の疾患による HIV 合併入院患者（7.6%）に比べて有意に高かった [71]。

本症に対する抗真菌療法は導入期、強化期、維持期に分けられる。

2012 年から 2015 年の HIV 合併タラロミセス症（n=440）を対象とした、導入期における ITCZ vs AMPH-B の多施設共同 RCT（IVAP）では、最初の 2 週時点では両者の死亡率に差はなかったが、24 週時点の死亡率において AMPH-B の導入療法が ITCZ よりも有意に優れているという結果だった（11.3% vs 21.0%, p=0.006）[80]。血中真菌クリアランス、再発、免疫再構築症候群の発生率についても、AMPH-B の有意性が示されていた。

導入期の抗真菌薬の選択の違いによる生命予後の違いを検討する目的で、8 件の研究の 975 例を対象として行ったメタ解析も存在する。8 件のうち RCT は 1 件のみで、7 件は後ろ向き検討であった。この解析でも AMPH-B で治療された

582 例中 31 例（9.28%）が死亡し、ITCZ で治療された 393 例中 54 例（14.0%）が死亡しており、AMPH-B による導入治療の ITCZ と比較した死亡の RR は 0.61（p=0.01）という結果であった。サブグループ解析ではサンプルサイズが 100 未満では死亡の RR に有意差がなかったが（RR 0.71 95%CI 0.39-1.29）、100 以上の 3 つの検討では RR 0.54（95%CI 0.32-0.92）と有意差を認めていた [81]。

HIV 合併タラロミセス症の場合、ITCZ の単剤による治療は無効であるというメタ解析も報告されている [82]。

一方で、上述の IVAP 試験などの RCT では、妊婦や高度の肝・腎機能障害例（CCr < 30 mL/min and/or AST/ALT > 400 IU/L）などが対象から除外されているため、バックグラウンドの異なる全患者における治療効果の評価の一般化には問題があると指摘する意見もある。2004 年から 2009 年におけるベトナム、ホーチミン市の熱帯病病院の患者記録から得られたデータを用いた死亡の予測因子の検討では、静注薬物使用（オッズ比(OR)＝2.01）、呼吸数（OR＝1.12）、リンパ球数増加（OR＝1.62）、呼吸器感染症併発（OR＝1.67）または中枢神経感染（OR＝2.66）が死亡の独立予測因子であり、発熱（OR＝0.56）は保護因子となっていた。これらをもとに傾向スコアマッチングを用いて因果関係モデルを構築し、AMPH-B と ITCZ の治療効果を評価したところ、最初の 2 週間における AMPH-B vs ITCZ の間には治療成績に有意な差は見られなかったとしている（95%信頼区間: 0.62-2.50）[83]。

現時点では、確定診断に至っていなくとも推定診断の段階で、可能であればリポソーマル製剤（L-AMB）3-5 mg/kg/day による導入治療をただちに開始し、10～14 日間静脈内投与する。その後は、ITCZ 200 mg x2/day 経口投与による強化治療を 10 週間行い、その後は維持治療として、ITCZ 200 mg/day 経口投与に移行する事が推奨される (I) 。

維持治療については、タイで行われた二重盲検 RCT において、HIV 患者に対する ITCZ（200 mg/day）の維持治療により、再発率が 57%から 0%に減少した事が示されている（p<0.001）[84]。HIV 患者の場合、維持治療は、ART 開始後に細胞性免疫が回復するまで継続する必要がある。HIV のウイルス量が抑制され CD4 数が 100/μL 以上になるまで、少なくとも 6 ヶ月間は維持治療を継続する事が推奨される (III-A)。

＜難治例の対応＞

現在の標準治療では死亡率が非常に高い現状では、十分なエビデンスはなくとも、救命のための臨床的判断による併用抗真菌治療等の模索は症例毎に許容されると思われる。in vitro の検討では、ポサコナゾール（PSCZ）、ボリコナゾール（VRCZ）は高い抗菌活性を示しており、キャンディン系薬剤も中等度の抗菌活性を有している [85-87]。VRCZ による治療は AMPH-B と比較した後ろ向き研究で、ほぼ同等の成績であった [88]。MCFG の併用が ITCZ や AMPH-B の作用を増強するという報告 [89]もあり、実臨床での検証が必要であるが、難治例においては試みられる価値はあるかもしれない。一方で、フルコナゾール（FLCZ）の抗菌活性は低く [90]、耐性化しやすいとされている [86]。

HIV 患者の ART 導入後の paradoxical IRIS が否定できない症例については、まずは薬物相互作用により抗真菌治療が不十分となっている可能性を除外する事が重要になる。pardoxical IRIS に対して、L-AMB 再導入、ITCZ 増量などの治療強化の有用性は現時点では不明である。炎症反応の強い症例でステロイドが使用された報告 [75]もあるが、多くは NSAIDs などの消炎鎮痛薬で対応可能であるとされている。

HIV 患者における本症と結核の合併は一般的であり、微生物学的に確認され

た結核合併例が本症患者の 22%に認められたという報告もある [26]。この場合、結核治療に用いられるリファンピシン（RFP）が ITCZ の血中濃度を著しく減少させるため（AUC で 64～88%）、難治化の要因となりうる。リファブチン（RBT）やリファペンチン（本邦未承認）も ITCZ のみならず VRCZ との相互作用のため血中濃度が著しく減弱する。薬物相互作用が疑わる場合には、特に結核治療薬の選択について専門家と連絡を取る事が望ましい。抗 HIV 薬の一部（エファビレンツ、エトラビリン）も ITCZ の血中濃度を低下させるため、使用している ART 薬と抗真菌薬との薬物相互作用も確認すべきである [79]。

治療薬物モニタリング（TDM）が可能な環境では、すべての患者で血清 ITCZ および VRCZ 濃度を測定する事が望ましい(III-A)。これは、ITCZ と VRCZ が一部の ART 薬と相互作用を持つ事、ITCZ の吸収は不安定であり、VRCZ では血中濃度の個人差が大きい点が理由としてあげられる。測定可能な場合の目標血清トラフ濃度は、ITCZ >0.5 μg/mL、VRCZ >1 μg/mL である(III-A)[79]。ITCZ はバイオアベイラビリティの点から、カプセル製剤ではなく内用液を用いるべきである。

6. 免疫再構築症候群（IRIS）と適切な抗 HIV 治療（ART）開始時機

Executive summary

- L-AMB で導入治療を行った場合には、ART 開始後の IRIS は稀である。
- ITCZ で導入治療を行った場合には、ART 開始後の IRIS が一部で見られる。
- 早期 ART 群（無作為化後 2 週以内）と遅延 ART 群（無作為化後 2 週以後）を比較した RCT では、前者での死亡率が有意に低かった。
- 本ガイドラインでは、抗真菌治療開始後は他疾患の合併の有無および薬物の有害事象を十分に評価した上で、早期（2～4 週以内）の ART 導入を推奨する

(AIII)。

- 治療の初期段階においては、本症の自然悪化と ART 導入による IRIS の臨床的な鑑別は困難である可能性がある。適切な ART 導入時期は各種の所見から個別に判断されるべきである。

Literature review

現時点までの知見では、ART 導入後に本症を発症する unmasking IRIS の頻度が高い事が知られているが、後述のように本症発症後に AMPH-B で導入治療を行った症例においては、その後に ART を導入しても paradoxical IRIS の可能性は低い事が分かっている。ただし、ART 導入後の免疫能の回復により体内の抗原に対して免疫応答が増強する事は確実であり、一方で paradoxical IRIS 自体は、治療不奏功による臨床的悪化との鑑別が困難であることから、その頻度が過小評価されている可能性も否定できない。unmasking IRIS と比較して（ART 導入後 1-8 週）、paradoxical IRIS の発症時期が ART 導入から 12-20 週後と遅い傾向があるという指摘もあり、臨床的診断の難しさもあると考えられる [91, 92]。

ART の適切な開始時期について検討するために実施された前向き無作為化オープンラベル多施設試験 [93]では、中国の 15 の病院から 228 人の患者を登録し、早期 ART 群（無作為化後 2 週間以内の ART 開始）と遅延 ART 群（無作為化後 2 週間以後の ART 開始）に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、無作為化後 48 週間の全死因死亡率とした。タラロミセス症の治療は、AMPH-B 0.5～0.7 mg/kg/day x14 days または VRCZ 6 mg/kg x2/day（初日）→4 mg/kg x2 /day x3 days→200 mg x2 /day x11 days で導入治療を行ったのち、地固め治療として ITCZ 1 日 100 mg x2/day を 10 週間投与。維持療法として ITCZ 100 mg x2/day を ART 後に CD4+T 細胞数が少なくとも 6 ヶ月間 100/μL 以上まで継続された。抗真菌

療法から ART 開始までの期間の中央値は, 早期 ART 群では 11 日（IQR : 7-13）, 遅延 ART 群では 21 日（IQR：17-29）だった。その結果、早期 ART 群と延期された ART 群の間で死亡率に有意差が認められた（2.2% vs. 8.9%, p= 0.049）。さらに早期 ART 群における AIDS 定義イベントまたは死亡の複合アウトカムも、ART 延期群より有意に低かった（3.3% vs. 14.9% p= 0.008）。この結果は、原則として「ART は治療開始後 2 週以内の早期に実施すべきであり」、IRIS のリスクを過剰に評価しすぎると、臨床的予後を悪化させる可能性がある事を示している。ただし、本試験においては早期 ART 群および遅延 ART 群の年齢が 38 ± 12 vs 44 ± 13（p=0.001）、インテグレース阻害薬（INSTI）based regimen による HIV 治療が 36.3% vs 11.9%（p<0.001）、導入治療における AMPH-B の使用割合が 62.6% vs 82.2%（p=0.002）と有意差があり、結果的に無作為化に失敗している点が弱点である。AMPH-B 治療群でのサブグループ解析では、早期 ART 群（0/57）は遅延 ART 群（8/83）に比べて有意に低い死亡率を示し（0% vs. 9.6%, p=0.017）、一方で VRCZ 治療群でのサブグループでは両群間に死亡率の有意差は認められなかった（2/34 vs 1/18, p=0.943）。この結果は、導入治療における抗真菌活性が弱い場合、もしくは治療前の菌量が非常に多いと想定される場合には、早期 ART が予後を悪化させる可能性を示唆しているとも考えられる。ITCZ と AMPH-B の導入治療を比較した無作為化試験（IVAP）では、ITCZ 群のみで paradoxical IRIS が発生していた点も、この可能性を示唆している [80]。

現在の米国 DHHS ガイドラインでは、HIV 治療を受けていない HIV 患者では、AMPH-B による導入治療を行った例では paradoxical IRIS は稀である事を理由に、抗真菌療法を開始してから約 1 週間後に ART を開始することを推奨している [79]。しかしながら、治療を少しでも遅らせる事で生命予後が悪化するというエビデンスがあるわけではない。特にタラロミセス症の初期治療の段階においては、

各種臓器障害が本症自体によるものか、抗真菌治療の有害事象によるものか、あるいは併用された ART 薬によるものか、または見逃している他の日和見疾患の paradoxical IRIS なのかを臨床的に判別する事は現実的に困難である。

以上を踏まえ、本ガイドラインでは、抗真菌治療開始後早期（2-4 週程度）に ART を導入する事を推奨するが、導入治療開始後に臨床症状の改善と抗真菌療法の有害事象等の評価を十分に行ってからの ART 開始を推奨する(AIII)。ただし、本症発症患者は免疫不全進行例が多いため、過度の ART 遅延は他の日和見疾患発症による予後悪化のリスクももたらす事も念頭に置き、ART 開始時機は個別に判断されるべきである。

急性感染の治療(導入→地固め→維持治療)
・推奨：liposomal amphotericin B 3-5mg/kg/day x2週間の導入治療 その後にitraconazole経口 400 mg分2/day x10週間の地固め治療(I) その後にitraconazole経口 200 mg/dayによる維持治療(III-A) ・代替：(liposomal amphotericin Bが使用できない時) voriconazole 6mg/kg点滴 x2(day 1)後に4mg/kg点滴 x2/day x2週間の導入治療 その後にvoriconazole経口 200mgx2/day or itraconazole経口 400 mg分2/day x最大10週間の地固め治療(III-A) その後にitraconazole 経口200 mg/dayによる維持治療(III-A) ＊導入治療はvoriconazole経口 1200mg分2(day1)後に経口800mg分2(day2-)でも可 ＊itraconazoleによる導入治療は推奨されない(IV)。
維持治療の中止：ARTによりCD4>100/μLが6か月以上(III-A)あるいはウイルス抑制を6か月以上(III-A) 維持治療の再開：CD4<100/μLとなった場合(III-A)

7. 病院感染対策

Executive summary

- 菌体で汚染されたシーツやガーゼ表面上で菌が発育する事により菌糸型となると、感染性をもつ分生子が形成されうるため、理論的な病院感染リスクが存在する。

- 病変部の皮疹から落屑や滲出物がある場合には、個室管理や皮疹部位の適切なケアなど、病院感染対策の観点から十分留意する事を推奨する(III-A)。

Literature review

本疾患では皮膚病変が形成されるため、理論的には菌体で汚染されたシーツやガーゼ、包帯表面上で菌が発育する事により菌糸型となると、感染性をもつ分生子が形成され、経気道感染を起こしうる。実際にコクシジオイデス症でそのような感染事例が報告されている [94]。患者由来の皮疹やその落屑内には菌が存在する可能性があり、それが環境中に放出され、温度依存性に発芽増殖すると二次感染のリスクは十分に想定可能である。廃棄物の処理や皮疹から滲出物や落屑がある場合には十分な留意が必要であると考えられる。現時点では病院感染対策に関して、コンセンサスの得られた推奨はないが、免疫不全者の多い先進国の医療機関では、個室管理、皮疹部位の適切なケアなどの感染対策に十分な留意が必要であると考えられる (III-A)。

文献

1. M CAPPONI, G SEGRETAIN, P SUREAU. Penicillosis from Rhizomys sinensis. Bull Soc Pathol Exot Filiales. 49: 418, 1956.
2. R A Samson, N Yilmaz, J Houbraken, H Spierenburg, K A Seifert, S W Peterson, J Varga, J C Frisvad. Phylogeny and nomenclature of the genus Talaromyces and taxa accommodated in Penicillium subgenus Biverticillium. Stud Mycol. 70: 159, 2011.
3. Nongnuch Vanittanakom, Chester R Cooper Jr, Matthew C Fisher, Thira Sirisanthana: Penicillium marneffei infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. Clin Microbiol Rev 19: 95-110, 2006.
4. Jasper FW Chan,Susanna KP Lau,Kwok-Yung Yuen, Patrick CY Woo. Talaromyces (Penicillium) marneffei infection in non-HIV-infected patients. Emerg Microbes Infect. 5:e19, 2016.
5. A F DiSalvo, A M Fickling, L Ajello. Infection caused by Penicillium marneffei: description of first natural infection in man. Am J Clin Pathol. 60:259, 1973.
6. P Jayanetra, P Nitiyanant, L Ajello, A A Padhye, S Lolekha, V Atichartakarn, P Vathesatogit, B Sathaphatayavongs, R Prajaktam. Penicilliosis marneffei in Thailand: report of five human cases. Am J Trop Med Hyg. 33:637, 1984.
7. Z L Deng, M Yun, L Ajello. Human penicilliosis marneffei and its relation to the bamboo rat (Rhizomys pruinosus). J Med Vet Mycol. 24:383, 1986.
8. B Sathapatayavongs, S Damrongkitchaiporn, P Saengditha, S Kiatboonsri, P Jayanetra. Disseminated penicilliosis associated with HIV infection. J Infect. 19: 84, 1989.
9. George R Thompson 3rd, Thuy Le, Ariya Chindamporn, Carol A Kauffman, Ana Alastruey-Izquierdo, Neil M Ampel, David R Andes, Darius Armstrong-James, Olusola Ayanlowo, John W Baddley, Bridget M Barker, Leila Lopes Bezerra, Maria J

Buitrago, Leili Chamani-Tabriz, Jasper F W Chan, Methee Chayakulkeeree, Oliver A Cornely, Cao Cunwei, Jean-Pierre Gangneux, Nelesh P Govender, Ferry Hagen, Mohammad T Hedayati, Tobias M Hohl, Grégory Jouvion, Chris Kenyon, Christopher C Kibbler, Nikolai Klimko, David C M Kong, Robert Krause, Low Lee Lee, Graeme Meintjes, Marisa H Miceli, Peter-Michael Rath, Andrej Spec, Flavio Queiroz-Telles, Ebrahim Variava, Paul E Verweij, Ilan S Schwartz, Alessandro C Pasqualotto. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. Lancet Infect Dis. 21: e364, 2021.

10. 輸入真菌症発生状況、千葉大学真菌医学センター、URL available at: http://www.pf.chiba-u.ac.jp/clinical/mycosis.html
11. Cunwei Cao, Liyan Xi, Vishnu Chaturvedi. Talaromycosis (Penicilliosis) Due to Talaromyces (Penicillium) marneffei: Insights into the Clinical Trends of a Major Fungal Disease 60 Years After the Discovery of the Pathogen. Mycopathologia. 184: 708, 2019.
12. Jinding Zheng, Xien Gui, Qian Cao, Rongrong Yang, Yajun Yan, Liping Deng, Jonathan Lio. A Clinical Study of Acquired Immunodeficiency Syndrome Associated Penicillium Marneffei Infection from a Non-Endemic Area in China. PLoS One. 10: e0130376, 2015.
13. Linlin Li, Katelyn Chen, Nirmala Dhungana, Yvonne Jang, Vishnu Chaturvedi, Ed Desmond. Characterization of Clinical Isolates of Talaromyces marneffei and Related Species, California, USA. Emerg Infect Dis. 25: 1765, 2019.
14. Ana C Matos, Daniela Alve, Sofia Saraiva, Ana S Soares, Tatiana Soriano, Luis

Figueira, Fátima Fraga, Manuela Matos, Ana C Coelho. Isolation of Talaromyces marneffei from the Skin of an Egyptian Mongoose (Herpestes ichneumon) in Portugal. J Wildl Dis. 55: 238, 2019.

15. Akouda Akessiwe Patassi, Bayaki Saka, Dadja Essoya Landoh, Awerou Kotosso, Koudjo Mawu, Wemboo Afiwa Halatoko, Majesté Ihou Wateba, Komi Adjoh, Osseni Tidjani, Dominique Salmon, Palokinam Pitché. First observation in a non-endemic country (Togo) of Penicillium marneffei infection in a human immunodeficiency virus-infected patient: a case report. BMC Res Notes. 6:506, 2013.
16. Y Lo, K Tintelnot, U Lippert, T Hoppe. Disseminated Penicillium marneffei infection in an African AIDS patient. Trans R Soc Trop Med Hyg. 94: 187, 2000.
17. Yongxuan Hu, Junmin Zhang, Xiqing Li, Yabo Yang, Yong Zhang, Jianchi Ma, Liyan Xi. Penicillium marneffei infection: an emerging disease in mainland China. Mycopathologia. 175:57, 2013.
18. Yuanyuan Qin, Xiaojie Huang, Hui Chen, Xinchao Liu, Yao Li, Jianhua Hou, Aixin Li, Xiaofeng Yan, Yaokai Chen. Burden of Talaromyces marneffei infection in people living with HIV/AIDS in Asia during ART era: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 20: 551, 2020.
19. J Jiang, S Meng, S Huang, Y Ruan, X Lu, J Z Li, N Wu, J Huang, Z Xie, B Liang, J Deng, B Zhou, X Chen, C Ning, Y Liao, W Wei, J Lai, L Ye, F Wu, H Liang. Effects of Talaromyces marneffei infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 25:233, 2019.
20. Jiraprapa Wipasa, Romanee Chaiwarith, Kriangkrai Chawansuntati, Jutarat Praparattanapan, Kritsadee Rattanathammethee, Khuanchai Supparatpinyo. Characterization of anti-interferon-γ antibodies in HIV-negative immunodeficient

patients infected with unusual intracellular microorganisms. Exp Biol Med (Maywood). 243: 621, 2018.

21. Yinyin Li, Zhongyuan Lin, Xiang Shi, Lijun Mo, Wenchao Li, Wuning Mo, Zheng Yang. Retrospective analysis of 15 cases of Penicillium marneffei infection in HIV-positive and HIV-negative patients. Microb Pathog. 105: 321, 2017.
22. Pamela P Lee, Mongkol Lao-Araya, Jing Yang, Koon-Wing Chan, Haiyan Ma, Lim-Cho Pei, Lin Kui, Huawei Mao, Wanling Yan, Xiaodong Zhao, Muthita Trakultivakorn, Yu-Lung Lau. Application of Flow Cytometry in the Diagnostics Pipeline of Primary Immunodeficiencies Underlying Disseminated Talaromyces marneffei Infection in HIV-Negative Children. Front Immunol. 10: 2189, 2019.
23. Anantha Sriharsha Madgula, Brian R Covello, Meghana Singh, Arundati Rao, Jim C Lee. Talaromycosis in a Patient on Nintedanib for Interstitial Lung Disease. Cureus. 12: e7215, 2020.
24. RS Ying, T Le,WP Cai,YR Li, CB Luo, Y Cao, CY Wen, SG Wang, X Ou, WS Chen, SZ Chen, PL Guo, M Chen, Y Guo, XP Tang, LH Li. Clinical epidemiology and outcome of HIV-associated talaromycosis in Guangdong, China, during 2011–2017. HIV Med. 21:729, 2020.
25. S Chariyalertsak, T Sirisanthana, K Supparatpinyo, K E Nelson. Seasonal variation of disseminated Penicillium marneffei infections in northern Thailand: a clue to the reservoir? J Infect Dis .173:1490,1996.
26. Thuy Le, Marcel Wolbers,Nguyen Huu Chi, Vo Minh Quang, Nguyen Tran Chinh, Nguyen Phu Huong Lan, Pham Si Lam, Michael J. Kozal, Cecilia M. Shikuma, Jeremy N. Day, Jeremy Farrar. Epidemiology, Seasonality, and Predictors of Outcome of AIDS-Associated Penicillium marneffei Infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam.

Clin Infect Dis. 52: 945, 2011.

27. Philip L Bulterys, Thuy Le, Vo Minh Quang, Kenrad E Nelson, James O Lloyd-Smith. Environmental predictors and incubation period of AIDS-associated penicillium marneffei infection in Ho Chi Minh City, Vietnam. Clin Infect Dis. 56: 1273, 2013.
28. N Yilmaz, C M Visagie, J Houbraken, J C Frisvad, R A Samson. Polyphasic taxonomy of the genus Talaromyces. Stud Mycol. 78: 175, 2014.
29. Cunwei Cao, Ling Liang,corresponding author Wenjuan Wang, Hong Luo, Shaobiao Huang, Donghua Liu, Jianping Xu, Daniel A. Henk, and Matthew C. Fisher. Common Reservoirs for Penicillium marneffei Infection in Humans and Rodents, China. Emerg Infect Dis. 17: 209, 2011.
30. Xiaowen Huang, Guohua He, Sha Lu, Yuheng Liang, Liyan Xi. Role of Rhizomys pruinosus as a natural animal host of Penicillium marneffei in Guangdong, China. Microb Biotechnol. 8: 659, 2015.
31. Cunwei Cao, Ling Liang, Wenjuan Wang, Hong Luo, Shaobiao Huang, Donghua Liu, Jianping Xu, Daniel A Henk, Matthew C Fisher. Common reservoirs for Penicillium marneffei infection in humans and rodents, China. Emerg Infect Dis. 17: 209, 2011.
32. S Chariyalertsak, T Sirisanthana, K Supparatpinyo, J Praparattanapan, K E Nelson. Case-control study of risk factors for Penicillium marneffei infection in human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. Clin Infect Dis. 24: 1080, 1997.
33. Harish Gugnani, Matthew C Fisher, Anubha Paliwal-Johsi, Nongnuch Vanittanakom, Irabanta Singh, Pratap Singh Yadav. Role of Cannomys badius as a natural animal host of Penicillium marneffei in India. J Clin Microbiol. 42: 5070, 2004.
34. S Chariyalertsak, P Vanittanakom, K E Nelson, T Sirisanthana, N Vanittanakom.

Rhizomys sumatrensis and Cannomys badius, new natural animal hosts of Penicillium marneffei. J Med Vet Mycol. 34: 105, 1996.

35. Sarah K Browne, Peter D Burbelo, Ploenchan Chetchotisakd, Yupin Suputtamongkol, Sasisopin Kiertiburanakul, Pamela A Shaw, Jennifer L Kirk, Kamonwan Jutivorakool, Rifat Zaman, Li Ding, Amy P Hsu, Smita Y Patel, Kenneth N Olivier, Viraphong Lulitanond, Piroon Mootsikapun, Siriluck Anunnatsiri, Nasikarn Angkasekwinai, Boonmee Sathapatayavongs, Po-Ren Hsueh, Chi-Chang Shieh, Margaret R Brown, Wanna Thongnoppakhun, Reginald Claypool, Elizabeth P Sampaio, Charin Thepthai, Duangdao Waywa, Camilla Dacombe, Yona Reizes, Adrian M Zelazny, Paul Saleeb, Lindsey B Rosen, Allen Mo, Michael Iadarola, Steven M Holland. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med. 367:725,2012.
36. Li Chen Anjaleena Anthony, Sara Oveissi, Miaojuan Huang, Damien Zanker, Kun Xiao, Chao Wu, Quanming Zou, Weisan Chen. Broad-Based CD4 + T Cell Responses to Influenza A Virus in a Healthy Individual Who Lacks Typical Immunodominance Hierarchy. Front Immunol. 6: 375, 2017.
37. Manop Pithukpakorn, Ekkapong Roothumnong, Nasikarn Angkasekwinai, Bhoom Suktitipat, Anunchai Assawamakin, Voravich Luangwedchakarn, Pinklow Umrod, Wanna Thongnoppakhun, Suporn Foongladd, Yupin Suputtamongkol. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 Are Associated with Adult-Onset Immunodeficiency with Acquired Anti-Interferon-Gamma Autoantibodies. PLoS One. 10: e0128481, 2015.
38. Chih-Yu Chi, Chen-Chung Chu, Jing-Pei Liu, Chia-Hao Lin, Mao-Wang Ho, Wen-Jyi Lo, Po-Chang Lin, Hung-Jen Chen, Chia-Huei Chou, Jia-Yih Feng, Chang-Phone Fung, Yuh-Pyng Sher, Chi-Yuan Li, Jen-Hsien Wang, Cheng-Lung Ku. Anti-IFN-γ autoantibodies in adults with disseminated nontuberculous mycobacterial infections

are associated with HLA-DRB1*16:02 and HLA-DQB1*05:02 and the reactivation of latent varicella-zoster virus infection. Blood. 121: 1357, 2013.

39. Donghe Chen, Chengdong Chang, Ming Chen, Yafei Zhang, Xin Zhao, Tingting Zhang, Zhen Wang, Jing Yan, Huanyan Zhu, Lin Zheng, Kui Zhao. Unusual disseminated Talaromyces marneffei infection mimicking lymphoma in a non-immunosuppressed patient in East China: a case report and review of the literature. BMC Infect Dis. 20: 800, 2020.
40. N Vanittanakom, M Mekaprateep, N Sittisombut, K Supparatpinyo, P Kanjanasthiti, K E Nelson, T Sirisanthana. Western immunoblot analysis of protein antigens of Penicillium marneffei. J Med Vet Mycol. 35: 123, 1997.
41. P D Jones, J See. Penicillium marneffei infection in patients infected with human immunodeficiency virus: late presentation in an area of nonendemicity. Clin Infect Dis. 15: 744, 1992.
42. Frederik Hermans, Sien Ombelet, Karlien Degezelle, Dries Testelmans, Dirk E Van Raemdonck, Geert M Verleden, Eric K Verbeken, Pascal Van Bleyenbergh, Katrien Lagrou, Robin Vos. First-in-man observation of Talaromyces marneffei-transmission by organ transplantation. Mycoses. 60: 213, 2017.
43. K Supparatpinyo, C Khamwan, V Baosoung, K E Nelson, T Sirisanthana. Disseminated Penicillium marneffei infection in southeast Asia. Lancet. 344:110, 1994.
44. Shau-Kong Lai, Lii-Jye Tan, Huzlinda Hussin, Amizatul Aini Salleh, Ikmal Hisyam Bakrin. Colesional cutaneous talaromycosis (penicilliosis) and Kaposi sarcoma in an HIV-infected patient. Clin Case Rep. 9:e04639, 2021.
45. Simon A Joosten, Liam Hannan, George Heroit, Eda Boerner, Louis Irving.

Penicillium marneffei presenting as an obstructing endobronchial lesion in an immunocompetent host. Eur Respir J. 39: 1540, 2012.

46. Jong-Hau Hsu, Min-Sheng Lee, Zen-Kong Dai, Jiunn-Ren Wu, Shyh-Shin Chiou. Life-threatening airway obstruction caused by penicilliosis in a leukemic patient. Ann Hematol. 88: 393 2009.
47. Ye Qiu, Mingqi Pan, Jianquan Zhang, Xiaoning Zhong, Yu Li, Hui Zhang, Bixun Li. Two Unusual Cases of Human Immunodeficiency Virus-Negative Patients with Talaromyces marneffei Infection. Am J Trop Med Hyg. 95: 426, 2016.
48. Ye Qiu, Jian-Quan Zhang, Mian-Luan Pan, Wen Zeng, Shu-Dan Tang, Cai-Mei Tan. Determinants of prognosis in Talaromyces marneffei infections with respiratory system lesions. Chin Med J (Engl). 132:1909, 2019.
49. Ying-Ge Wang, Jin-Mei Cheng, Hai-Bo Ding, Xi Lin, Guo-Hao Chen, Mei Zhou, Sheng-Nan Ye. Study on the Clinical Features and Prognosis of Penicilliosis marneffei Without Human Immunodeficiency Virus Infection. Mycopathologia. 183:551, 2018.
50. Masashi Nishikubo, Asako Doi, Hiroshi Takegawa, Daisuke Yamashita, Junichiro Ohira, Hiroaki Nishioka. Asymptomatic pulmonary penicilliosis with a lung mass in an HIV-infected patient. J Gen Fam Med. 21: 152, 2020.
51. C-Y Lin, H-Y Sun, M-Y Chen, S-M Hsieh, W-H Sheng, Y-C Lo, C-C Hung, S-C Chang. Aetiology of cavitary lung lesions in patients with HIV infection. HIV Med. 10:191, 2009.
52. Ye Qiu, Wen Zeng, Hui Zhang, Xiaoning Zhong, Shudan Tang, Jianquan Zhang. Comparison of pleural effusion features and biomarkers between talaromycosis and tuberculosis in non-human immunodeficiency virus-infected patients. BMC Infect

Dis. 19: 745, 2019.

53. J Wheat, H Wheat, P Connolly, M Kleiman, K Supparatpinyo, K Nelson, R Bradsher, A Restrepo. Cross-reactivity in Histoplasma capsulatum variety capsulatum antigen assays of urine samples from patients with endemic mycoses. Clin Infect Dis. 24; 1169, 1997.

54. Thuy Le, Nguyen Huu Chi, Ngo T Kim Cuc, Tran Phu Manh Sieu, Cecilia M Shikuma, Jeremy Farrar, Jeremy N Day. AIDS-associated Penicillium marneffei infection of the central nervous system. Clin Infect Dis. 15:1458 2010.

55. Gregorio Basile, Matteo Piccica, Iacopo Vellere, Massimo Meli, Marcello Mazzetti, Daniela Massi, Vincenza Maio, Daniela Cecconi, Gian Maria Rossolini, Alessandro Bartoloni, Lorenzo Zammarchi. Disseminated Talaromyces infection in an AIDS patient. Clin Microbiol Infect. 28: 64, 2022.

56. Xue Chen, Lin Jia, Yongfeng Wu , Jing Chang, Tong Zhang, Yingmin Ma, Yulin Zhang. A mass in the upper abdomen derived from Talaromyces marneffei infected lymphadenopathy: a case report. BMC Infect Dis. 21: 750, 2021..

57. W Louthrenoo, K Thamprasert, T Sirisanthana. Osteoarticular penicilliosis marneffei. A report of eight cases and review of the literature. Br J Rheumatol. 33: 1145, 1994.

58. Mianluan Pan, Ye Qiu, Wen Zeng, Shudan Tang, Xin Feng, Jingmin Deng, Xuan Wei, Zhiyi He, Jianquan Zhang. Talaromycosis-Associated Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Nine Human Immunodeficiency Virus-Negative Patients: A Multicenter Retrospective Study. Infect Drug Resist. 12: 3807, 2019.

59. Rathakarn Kawila, Romanee Chaiwarith, Khuanchai Supparatpinyo. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis marneffei among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study. BMC Infect Dis. 13:464,

2013.

60. Qian Shen, Lingyan Sheng, Junli Zhang, Jian Ye, Jianying Zhou. Analysis of clinical characteristics and prognosis of talaromycosis (with or without human immunodeficiency virus) from a non-endemic area: a retrospective study. Infection. 50: 169, 2022.
61. Pool Tobar Vega, Shruti Erramilli, Eugene Lee. Talaromyces marneffei laboratory cross reactivity with Histoplasma and Blastomyces urinary antigen. Int J Infect Dis. 86: 15, 2019.
62. Miriams Teresita Castro-Lainez, Miguel Sierra-Hoffman, Juan LLompart-Zeno, Robin Adams, Alan Howell, Holly Hoffman-Roberts, Robert Fader, Alejandro C Arroliga, Chetan Jinadatha. Talaromyces marneffei infection in a non-HIV non-endemic population. IDCases. 12:21, 2018.
63. Tavitiya Sudjaritruk, Thira Sirisanthana, Virat Sirisanthana. Immune reconstitution inflammatory syndrome from Penicillium marneffei in an HIV-infected child: a case report and review of literature. BMC Infect Dis. 12: 28, 2012.
64. Xinchao Liu, Hao Wu, Xiaojie Huang. Disseminated Penicillium marneffei infection with IRIS. IDCases. 2:92, 2015.
65. K Supparatpinyo, T Sirisanthana. Disseminated Penicillium marneffei infection diagnosed on examination of a peripheral blood smear of a patient with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. 18: 246, 1994.
66. K Supparatpinyo, S Chiewchanvit, P Hirunsri, C Uthammachai, K E Nelson, T Sirisanthana. Penicillium marneffei infection in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 14: 871, 1992.
67. Nongnuch Vanittanakom, Pramote Vanittanakom, Roderick J Hay. Rapid

identification of Penicillium marneffei by PCR-based detection of specific sequences on the rRNA gene. J Clin Microbiol. 40: 1739, 2002.

68. S Y So, P Y Chau, B M Jones, P C Wu, K K Pun, W K Lam, J W Lawton. A case of invasive penicilliosis in Hong Kong with immunologic evaluation. Am Rev Respir Dis. 131: 662, 1985.
69. W Louthrenoo, K Thamprasert, T Sirisanthana. Osteoarticular penicilliosis marneffei. A report of eight cases and review of the literature. Br J Rheumatol. 33: 1145, 1994.
70. Anucha Apisarnthanarak, Thana Khawcharoenporn, Kanokporn Thongphubeth, Chananart Yuekyen, Suwat Damnin, Narissara Mungkornkaew, Linda M Mundy. Postflood pseudofungemia due to Penicillium species. Clin Infect Dis. 55: e9, 2012.
71. J Jiang, S Meng, S Huang, Y Ruan, X Lu, J Z Li, N Wu, J Huang, Z Xie, B Liang, J Deng, B Zhou, X Chen, C Ning, Y Liao, W Wei, J Lai, L Ye, F Wu, H Liang. Effects of Talaromyces marneffei infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 25:233, 2019.
72. K Prakit, J D Nosanchuk, K Pruksaphon, N Vanittanakom, S Youngchim. A novel inhibition ELISA for the detection and monitoring of Penicillium marneffei antigen in human serum. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 35:647, 2016.
73. Kritsada Pruksaphon, Akarin Intaramat, Pavinee Simsiriwong, Skorn Mongkolsuk, Kavi Ratanabanangkoon, Joshua D Nosanchuk, Anna Kaltsas, Sirida Youngchim. An inexpensive point-of-care immunochromatographic test for Talaromyces marneffei infection based on the yeast phase specific monoclonal antibody 4D1 and Galanthus nivalis agglutinin. PLoS Negl Trop Dis. 15: e0009058,2021.
74. Nguyen T M Thu, Jasper F W Chan, Vo Trieu Ly, Hoa T Ngo, Ha T A Hien, Nguyen P H Lan, Nguyen V V Chau, Jian-Piao Cai, Patrick C Y Woo, Jeremy N Day, Rogier

van Doorn, Guy Thwaites, John Perfect, Kwok Yuen, Thuy Le. Superiority of a Novel Mp1p Antigen Detection Enzyme Immunoassay Compared to Standard BACTEC Blood Culture in the Diagnosis of Talaromycosis. Clin Infect Dis. 73: e330, 2021.

75. Xinlei Li, Yanqing Zheng, Fengyao Wu, Dongdong Mo, Gang Liang, Rufan Yan, Jazeer Abdul Khader, Nianning Wu, Cunwei Cao. Evaluation of quantitative real-time PCR and Platelia galactomannan assays for the diagnosis of disseminated Talaromyces marneffei infection. Med Mycol. 58: 181, 2020.
76. Yuichiro Tsunemi, Takenori Takahashi, Takeshi Tamaki. Penicillium marneffei infection diagnosed by polymerase chain reaction from the skin specimen. J Am Acad Dermatol. 49: 344, 2003.
77. Yukihiro Yoshimura, Yohei Sakamoto, Kwangyeol Lee, Yuichiro Amano, Natsuo Tachikawa. Penicillium marneffei Infection with β-D-glucan Elevation: A Case Report and Literature Review. Intern Med . 55: 2503, 2016.
78. Jianjun Sun, Weiwei Sun, Yang Tang, Renfang Zhang, Li Liu, Yinzhong Shen, Jiangrong Wang, Jun Chen, Tangkai Qi, Zhenyan Wang, Wei Song, Yixiao Lin, Shuibao Xu, Hongzhou Lu. Clinical characteristics and risk factors for poor prognosis among HIV patients with Talaromyces marneffei bloodstream infection. BMC Infect Dis. 21: 514, 2021.
79. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. last updated Sep.11, 2022. URL available at: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines
80. Thuy Le, Nguyen Van Kinh, Ngo T K Cuc, Nguyen L N Tung, Nguyen T Lam, Pham T T Thuy, Do D Cuong, Pham T H Phuc, Vu H Vinh, Doan T H Hanh, Vu Van Tam, Nguyen T Thanh, Tran P Thuy, Nguyen T Hang, Hoang B Long, Ho T Nhan, Heiman F L Wertheim, Laura Merson, Cecilia Shikuma, Jeremy N Day, Nguyen V V Chau,

Jeremy Farrar, Guy Thwaites, Marcel Wolbers, IVAP Investigators. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis. N Engl J Med. 376: 2329, 2017.

81. Lingyan Sheng, Qian Shen, Jianying Zhou. Efficacy of different antifungal drugs as initial treatment for patients with talaromycosis: A systematic review and meta-analysis. J Mycol Med. 31:101108, 2021.

82. Qingfeng Su, Gu Ying, Hao Liang, Li Ye, Junjun Jiang, Bingyu Liang, Jiegang Huang. Single Use of Itraconazole Has No Effect on Treatment for Penicillium Marneffei with HIV Infection. Arch Iran Med. 18: 441, 2015..

83. Jonathan Klus, Vo Trieu Ly , Cliburn Chan, Thuy Le. Prognosis and treatment effects of HIV-associated talaromycosis in a real-world patient cohort. Med Mycol. 59:392, 2021.

84. K Supparatpinyo, J Perriens, K E Nelson, T Sirisanthana. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of Penicillium marneffei infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med. 339: 1739, 1998.

85. Donghua Liu, Ling Liang, Jimin Chen. In vitro antifungal drug susceptibilities of Penicillium marneffei from China. J Infect Chemother. 19: 776, 2013.

86. A S Sekhon, A K Garg, A A Padhye, Z Hamir. In vitro susceptibility of mycelial and yeast forms of Penicillium marneffei to amphotericin B, fluconazole, 5-fluorocytosine and itraconazole. Eur J Epidemiol. 9: 553,1993.

87. H-L Lei, L-H Li, W-S Chen, W-N Song, Y He, F-Y Hu, X-J Che, W-P Cai, X-P Tang. Susceptibility profile of echinocandins, azoles and amphotericin B against yeast phase of Talaromyces marneffei isolated from HIV-infected patients in Guangdong, China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 37: 1099, 2018.

88. Weie Huang, Tiantian Li, Changjing Zhou, Fanglin Wei, Cunwei Cao, Jianning Jiang. Voriconazole Versus Amphotericin B as Induction Therapy for Talaromycosis in HIV/AIDS Patients: A Retrospective Study. Mycopathologia. 186: 269, 2021.

89. Hong Luo, Kai-Su Pan, Xiao-Lu Luo, Dong-Yan Zheng, Alex Andrianopoulos, Le-Min Wen, Yan-Qing Zheng, Jing Guo, Chun-Yang Huang, Xiu-Ying Li, Rong Hu, Yu-Jiao Li, Tian-Min Li, Justin Joseph, Cun-Wei Cao, Gang Liang. In Vitro Susceptibility of Berberine Combined with Antifungal Agents Against the Yeast Form of Talaromyces marneffei. Mycopathologia. 184: 295, 2019.

90. K Supparatpinyo, K E Nelson, W G Merz, B J Breslin, C R Cooper Jr, C Kamwan, T Sirisanthana. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated Penicillium marneffei infections and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens. Antimicrob Agents Chemother. 37: 2407, 1993.

91. Kornkanok Chaisuwannarak, Leena Chularojanamontri, Natachaya Junsuwan, Sasima Eimpunth. Cutaneous manifestations and dermoscopic findings are important clues to the diagnosis of Talaromyces marneffei in HIV patients with immune reconstitution inflammatory syndrome: A case report and literature review. J Dermatol. 49: 168, 2022.

92. Nguyen Tat Thanh, Le Duc Vinh, Nguyen Thanh Liem, Cecilia Shikuma, Jeremy N Day, Guy Thwaites, Thuy Le. Clinical features of three patients with paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Talaromyces marneffei infection. Med Mycol Case Rep. 19: 33, 2016.

93. Yuanyuan Qin, Yihong Zhou, Songtao Liu, Yanqiu Lu, Min Liu, Jing Yuan, Jingmin Nie, Jing Ouyang, Hao Wu, Yingmei Qin, Zhongsheng Jiang, Guoqiang Zhou, Qun

Tian, Ke Lan, Yang Zhou, Xinping Yang, Kaiyin He, Jun Liu, Vijay Harypursat, Yaokai Chen. HIV-associated talaromycosis: Does timing of antiretroviral therapy matter?. J Infect. 84: 410 2022.

94. B H ECKMANN, G L SCHAEFER, M HUPPERT. BEDSIDE INTERHUMAN TRANSMISSION OF COCCIDIOIDOMYCOSIS VIA GROWTH ON FOMITES. AN EPIDEMIC INVOLVING SIX PERSONS. Am Rev Respir Dis. 89: 175, 1964.

トリコスポロン症

1. 病原菌と疫学

Executive summary

- 原因菌の多くは *Trichosporon asahii* である。
- 血液から *Trichosporon* が分離される頻度は，真菌の中では，*Candida* に続いて 2～3 番目に多い。
- リスク因子を有する宿主の増加に伴い世界各地で増加傾向がみられている。

Literature review

＜原因菌＞

原因となる *Trichosporon* 属は，土壌や河川，腐朽樹木，野鳥や家畜の体内など自然界に広く生息している担子菌系不完全酵母の 1 つである[1,2]。平素無害菌で健常人の皮膚や消化管の正常な微生物叢の一つとして咽頭，膣，皮膚，消化管などに一過性，恒久的に定着するが[3-11]，宿主側の条件により感染症をひき起こす[5,12]。

Trichosporon は 1867 年に最初の記述が見られるなど，古くから知られた菌である[13]。その属名は白色砂毛という毛髪に発生する真菌症の原因菌として 19 世紀の後半に制定され，いくつもの臨床分離菌が新種として報告された。1929 年にわが国で分離され日本人名に由来し命名された *Trichosporon asahii* もその一つである[14]。1942 年 *Trichosporon* は 1 菌種のみと単純化され，*T. beigelii* と *T. cutaneum* が同一菌種として菌名として長く使用されていた。1980 年代後半，分子生物学的解析法により，*Trichosporon* 属は *T. asahii*，*T. asteroides*，*T. cutaneum*，*T. inkin*，*T. mucoides* (*T. dermatis*)，*T. ovoides* など複数の菌種が含まれることが解

明された[15-18]。*Trichosporon* 属は環境由来の腐生性菌種を加えると凡そ 50 菌種あるとされている[2,18,19]。正確な種の同定はリボソーム RNA 遺伝子の intergenic spacer（IGS），Internal transcribed spacer（ITS）領域，D1/D2（Domain 1 および 2）の配列によって行われる[2, 20, 21]。最近，*Trichosporon* 属は *Trichosporon* 属，*Apiotrichum* 属，*Cutaneotrichosporon* 属，*Effuseotrichosporon* 属，*Haglerozyma* 属の 5 属に再分類されるなど，菌名や属名の再編が精力的に行われている[22]。

Trichosporon 属の中で，白色砂毛は主に *T. ovoides* と *T. inkin*[16,18,23-25]，爪真菌症などの表在性真菌症は主に *T. cutaneum*[16, 18, 26]，深在性トリコスポロン症は主に *T. asahii* と *T. mucoides* (*T. dermatis*) が原因として係っている[16,18]。特に，臨床検体から分離される菌種としては国内外とも *T. asahii* が多い[27-30]。一方，*Trichosporon* 属は，我が国の高温多湿の気候，木造家屋，遺伝子的な要因を背景に日本人に多く発症する夏型過敏性肺炎（Summer-type hypercreativity pneumonitis: SHP）のアレルゲンでもある[31,32]。SHP 患者の家屋から分離される菌は serotype により I～III に分けられ, serotype I は *T. mucoides* (*T. dermatis*), serotype II は *T. asahii*，serotype III は *T. montevideense* である[16,27,33,34]。中でも *T. asahii* は SHP の患者家屋から分離されることが多い[27,33,34]。深在性トリコスポロン症の主な原因菌種も *T. asahii* ではあるが，感染症に係わる *T. asahii* と SHP に係わる *T. asahii* では遺伝子型が異なることが示されている[27,33,34]。さらに，最近の研究では，感染症の原因の *T. asahii* は遺伝子型は世界的地域差があることが報告されており[19, 28, 35-37]，遺伝子学的には多様性のある菌種であることが示唆されている。

＜発生分布＞

2006 年 Girmenia らの *Trichosporon* 属感染症 283 例の文献レビューでは，欧州

で 78 例（27.6%），北米で 96 例（33.9%），南米で 6 例（2.1%），アジアで 93 例（23.3%）発生し，うち日本が最多の 66 例であった[38]。2020 年 Li らの 140 例の *T. asahii* 感染症の文献レビューでは，中国，日本，インドから報告された症例が全体の 65.7%を占めていた[39]。一方，アジアや日本にかかわらず，世界の様々な地域からの *Trichosporon* 属の臨床分離株が検出されている[28, 35-37]。欧州医真菌学会（European Confederation of Medical Mycology : ECMM）が 2021 年に発表した「希少酵母感染症の診断と管理のためのグローバルガイドライン」[40]の解説は，*Geotrichum*，*Malassezia*，*Rhodotorula*，*Saccharomyces*，*Trichosporon* 属などの希少酵母による真菌症の世界的分布は疾患への認識や診断アプローチといった医療的インフラに関連していると述べている[41]。本症発生に地域的偏在があるかどうかは検討を要するが，おそらくリスクを有する患者を背景に世界各地で発生している。

＜発生頻度＞

発生頻度は，国内の急性白血病患者における剖検例での検討では 0～3.7%[42]，海外では 0.4%と報告されている[38]。真菌血症の原因微生物としては *Candida* 属に次いで 2 番目，あるいは，*Candida* 属，*Rhodotorula* に次いで 3 番目に多い[12, 43, 44]。剖検での検討では，我が国の深在性真菌症の 1%未満であるとされているが[45]，抗 *Trichosporon* 抗体による免疫染色による検討では，深在性真菌症の 8%を占めていたとする報告もある[46]。

1998 年から 2010 年までの米国 MD Anderson Cancer Center における *Trichosporon* 菌血症を含む non-*Candida*, non-*Cryptococcus* 菌血症の発生率は 100,000 patient-days あたり 1.8～2.35 で，その発生頻度は経年的に増加していた[44]。1975 年から 2014 年までトリコスポロン菌血症 185 例の文献レビューでは，

1995 年以降の 10 年間で増加していた[47]。537 例のシステマティックレビューでは，1994～2004 年までのトリコスポロン症の報告数は 139 例（全体の 25.8%）であったのに対し，2005～2015 年には 398 例（同 74.2%）に増加していた[48]。

2. 病態（Table 1）

Executive summary

- 真菌血症を伴い播種性の真菌感染症を呈することが多い。
- リスク因子は好中球減少，IVH の留置，広域抗菌薬の投与，抗真菌薬の投与（ブレイクスルー感染症）である。発熱性好中球減少症の原因菌の一つである。
- キャンディン系薬やポリエン系薬のブレイクスルー感染症の報告が多い。
- 血流感染が多く，皮膚，肺，肝臓，脾臓，脳，眼など，複数臓器に感染が認められる。
- 感染経路は，消化管からの内因性感染，医療用デバイスや重度の熱傷や外傷からの外因性感染が考えられる。
- 死亡率は 51%～88%。トリコスポロン血症の死亡率はカンジダ血症よりも高い。

Table 1　*Trichosporon* 関連疾患
わが国で最もよくみられるのは，真菌血症と夏型過敏性肺炎である。

臨床病型	代表的疾患	主な原因菌	発症因子・臨床背景
表在性皮膚感染症	白色砂毛	*T. ovoides, T. inkin*	長髪，過剰な水分，高温多湿な気候，不衛生な環境
	爪真菌症	*T. cutaneum*	糖尿病
深部皮膚感染症		*T. asahii*	熱傷や外傷の二次感染
深在性トリコスポロン症（侵襲性トリコスポロン症）	播種性トリコスポロン症 真菌血症 肝脾膿瘍 脳膿瘍 腹膜炎 心内膜炎	*T. asahii*, *T. mucoides* (*T. dermatis*)	好中球減少（骨髄性白血病、抗がん剤），広域抗菌薬の投与，副腎皮質ステロイド剤の投与，血管留置カテーテルの留置，キャンディン系薬の投与（ブレイクスルー感染症） 腹膜透析 心臓手術、特に弁置換術後
アレルギー性疾患	夏型過敏性肺炎	*T. asahii*, *T. mucoides* (*T. dermatis*), *T. montevideense*	家屋に発生したトリコスポロンの吸入

Literature review

＜病型＞

表在性真菌症としては，古くは本菌による白色砂毛がみられ，現在でも高温多湿で衛生状態の悪い海外からの報告がみられる [23, 24]。そのほか表在真菌症としては、稀ながら，白癬症に類似した爪真菌症，足底の皮膚感染症の報告がある [26, 49, 50]。

深部皮膚感染症としては，熱傷や外傷，中毒性表皮壊死融解症の二次感染症の報告がある [51-53]。

深在性トリコスポロン症は「侵襲性トリコスポロン症」とも称され，真菌血症を伴う播種性感染症を呈することが多い [12, 28, 38, 39, 42-48]。病態は侵襲性カンジダ症と類似し，免疫不全状態に発症する日和見真菌感染症の一つである。報告は多くはないが，本菌による肝脾膿瘍 [54, 55]，髄膜炎 [56, 57]，脳膿瘍 [58-60]，腹膜透析に関連した腹膜炎 [61-63]，心臓手術や人工弁に関連した心内膜炎 [64-68]もみられる。

＜リスク因子＞

本症を発症する患者背景は，血液疾患患者 [48, 69]，固形癌患者 [48]，造血幹細胞移植レシピエント [69, 70]，臓器移植レシピエント [48, 72, 73]，広域抗菌薬の使用 [30, 39]，抗真菌薬の使用 [74-82]，副腎皮質ステロイド薬の使用 [69]，免疫抑制薬の使用 [83]，低体重出生の新生児 [11, 84-88]，血液透析 [89]，糖尿病 [80, 90, 91]，肝不全 [92]，中心静脈栄養カテーテル（central venous catheter: CVC）の留置 [30, 48, 69, 78, 88, 93]，心臓手術 [64-68]，重度の熱傷 [51, 94]，ICU への入室 [39, 48, 95, 96]など様々である。新型コロナウイルス感染症に合併した報告もみられる [58, 97]。

最も重要な宿主側リスク因子は好中球減少である。1994 年 Tashiro らの本邦の 43 例の文献レビューでは，本症の 86%は血液疾患の患者であり，その大半が抗

癌化学療法中の好中球減少期に発症していた[46]。2005 年 Girmenia らの 287 例の文献レビューでは，血液疾患が全体の 62.8%を占め，そのうち，化学療法中の患者が 85%，急性骨髄性白血病の患者が 42 %占めていた[38]。2016 年 de Almeida らの侵襲性トリコスポロン症 203 例のシステマティックレビューでは，血液疾患患者が 79 例と最も多く，うち，急性骨髄性白血病が 40 例，急性リンパ性白血病が 17 例，骨髄異形成症候群が 5 例であり，これらの患者の 84.8%は本症診断時に好中球減少が認められた[48]。このように，本症の背景の最も多い基礎疾患は骨髄性白血病患者であり，多くが好中球減少時に発症している。本症に対する生体側の主要な防御因子は動物モデルからも好中球機能であることが示されている[98,99]。これらのことから，本症は発熱性好中球減少症（febrile neutropenia: FN）の原因の一つである。

Li らによる 140 例の *T. asahii* 感染症の文献レビューでは，広域抗菌薬の投与，侵襲的な医療デバイスの挿入，好中球減少，ICU 入室が重要なリスク因子であった[39]。Ruan らの単施設の検討では，播種性トリコスポロン症 19 例中 18 例が中心静脈カテーテルの使用，17 例に広域抗菌薬が使用されていた[30]。Chitasombat らのトリコスポロン症 8 例を含む 20 例のブレイクスルー感染発症の単施設のレトロスペクティブ研究では，65%は重度の好中球減少症を呈し，ブレイクスルー感染は非ブレイクスルー感染に比べ，副腎皮質ステロイド薬が有意に多かった（75% vs 38%，P=0.28）[44]。de Almeida らの 203 例の侵襲性トリコスポロン症のシステマティックレビューでは，好中球減少症（P<0.0001），ブレイクスルー感染症（P<0.0001），以前の抗菌薬投与（P=0.005）が本症で特徴的な臨床背景であった[48]。Kimura らの好中球減少症と非同種造血幹細胞移植レシピエントを対象とした単施設 13 例のブレイクスルー菌血症の後ろ向き研究では，*Trichosporon*

のブレイクスルー菌血症は糖尿病の合併が多い傾向がみられた（P = 0.056）[80]。このように，本症は複数のリスク因子が関与して発症する。

＜ブレイクスルー感染症＞

基礎疾患や好中球減少に加え抗真菌薬投与中のブレイクスルー感染症がみられ，特に本菌に対し自然耐性を示すキャンディン系薬や低感受性を示すポリエン系薬のブレイクスルー感染の報告が多い[74-80]。2010 年 Suzuki らの日本の 5 つの医療機関 33 例のトリコスポロン菌血症のレトロスペクティブ研究では，91%がブレイクスルー感染として発生し, そのうち 18 例はミカファンギン（MCFG）の投与中であった[76]。2020 年 Ramírez らの *Trichosporon* 属の感染症 68 例の文献レビューでは, 発症時に使用されていた抗真菌薬はキャンディン系薬が 61.8%, アゾール系薬が 22%，ポリエン系薬が 13.2%であった[78]。2020 年 Li らの 140 例の *T. asahii* 感染症の文献レビューでは，ポリエン系薬（27.3%），キャンディン系薬（22.7%），およびフルコナゾール（FLCZ）（13.6%）のブレイクスルー感染であった[39]。2022 年の Kimura らの日本での単施設での検討では，トリコスポロン菌血症 13 例中 10 例がキャンディン系薬, 3 例がアムホテリシンリポソーム製剤（L-AMB）のブレイクスルー感染であった[80]。

FLCZ[81]やイトラコナゾール（ITCZ）[43, 82]などのアゾール系薬のブレイクスルー感染症の報告もある。

＜感染臓器＞

2006 年 Girmenia らの文献レビューでは，本症 154 例のうち，血流感染が 115 例（74.7%）と最も多く，播種性真菌症が 78 例（50.6%）で，感染部位としては肺が多く 25 例（16.2%），次いで皮膚 14 例（9.1%），中枢神経，肝臓および/また

は脾臓の順であった[38]。2016年de Almeidaらのシステマティックレビューでは，血流感染が151例（93.2％）と最も多く，162 例（79.8%）で播種性感染症が確認されている。血液のみの検出は90例，血液に加え臓器から検出された例では，皮膚，肺，肝臓，脾臓，脳や眼など多彩であった[48]。この報告では限局性深部感染症として37例が確認され，感染部位としては腹膜が最も多く14例，次いで，下気道，脳，眼，食道であった[48]。このように，確定診断されたものでは血流感染が多く，播種性真菌症に進展しているものが大半であり，後述するように，皮膚に転移性感染巣がみられている。

一方，頻度は多くはないが，皮下，脳，肝臓や脾臓などに膿瘍を形成する症例が報告されている[54, 55, 58-60, 100, 101]。これらは免疫能が正常，または軽度から中等度に低下，あるいは，好中球が回復する過程で発症しており，真菌に対し好中球が反応して局所に膿瘍を形成することがあると考えられる。

＜感染経路＞

感染経路については十分な検討はされていない。田代らの血液疾患における本症の病理学的検討では，肺，消化管，腎臓が最も高率に侵されていたが，肺では肺胞壁毛細血管を中心に，腎臓では糸球体を中心に増殖しており，いずれの臓器も血行性感染と考えられた[102]。一方，消化管ではびらんや潰瘍が認められ，*Trichosporon* による増殖と血管内侵入像が見られることより，抗癌化学療法による消化管粘膜障害に広域抗菌薬による腸管内細菌叢の攪乱が重なり消化管から侵入して，全身に播種すると推測されている[102]。一方，CVC挿入患者，血液透析患者など医療用デバイスを挿入中に発症することもあることより，カンジダ症同様，カテーテルなどの医療用デバイスを介した感染も想定される[30, 48, 69, 78, 88, 93]。さらに，重度の熱傷[51, 94]や糖尿病性の下肢壊疽[90, 91]，中毒性表皮壊死融

解症[53]，低体重出生の新生児[11, 84-88]では，感染防御バリアーの破綻した皮膚を侵入門戸とする血流感染も想定されている。

＜病原性＞

本菌の病原性については十分な検討はない。動物モデルの検討では，*Trichosporon* は *Candida* や *Aspergillus* に比べ菌が播種される臓器の範囲が限局的で，組織内の菌の発育や範囲が軽度であることより[103]，これらの真菌に比べ病原性は低いと推測される。

Trichosporon 属は遺伝子学的には *Cryptococcus* 属との近縁であり[1, 2]，*Cryptococcus neoformans* の莢膜抗原であるグルクロノキシロマンナン（glucuronoxylomannan: GXM）と共通する抗原を有している[104]。血液から分離された *Trichosporon* 株の GXM 抗原含有量は，皮膚や環境から分離された株と比較し有意に多い[105]。環境から分離された *Trichosporon* をマウスに接種すると GXM 抗原量は増加する[106]。*In vitro* の研究であるが，GXM が欠損した *Trichosporon* 変異株をマウスのマクロファージに反応させると，GXM が通常の *Trichosporon* に比べ良く貪食される[107]。GXM を含む *Trichosporon* の外膜は貪食細胞に対する抵抗性を示すことが示唆され，毒性の菌側因子の一つと推測されている。

病理学的な検討では，真菌塞栓が高率，血管への侵襲性が強いことが示され，全身に播種されやすい病態と病原性との関与も示唆されている[102]。また，本菌はバイオフィルムを形成することが多く報告されており[108-111]，医療関連感染症への関与に加え，抗真菌薬治療の難治化の要因の一つであると想定される。

＜予後＞

本症の死亡率は 51～88%と患者背景や時代，選択された治療法などで異なるが [29, 37, 43, 69, 76, 102]，本菌による血流感染症では *Candida* によるものに比べ死亡率は有意に高い（83.3% vs 15.8%，P < 0.001）[43]。さらに，好中球の持続低下状態や [76]，治療にアゾール系薬を使用していない場合 [69, 76]も死亡率が高くなる。また，成人では乳児の死亡率に比べ有意に高い（87.5% vs 30%，P=0.025）[29]。多施設 73 例の多変量解析では，トリコスポロン血症の 30 日以内の死亡率は，年齢（1 歳ごとに OR: 1.036，95%CI: 1.010-1.063，P=0.006），CVC の抜去（OR: 0.241，95%CI: 0.070-0.831，P=0.024），人工呼吸器（OR: 8.25，95%CI: 2.291-29.174，P=0.001），持続性好中球減少症（OR: 9.299，95%CI: 1.965-44.012，P=0.004）に影響されていた [48]。いずれの報告も直接死因についての十分な検討はされていない。本症の死亡リスクは，発症リスクと同様，様々な因子が交絡していると推定される。

3. 臨床的特徴

Executive summary

- 一般抗菌薬やキャンディン系薬に対して不応性であり，呼吸障害，肝機能障害，腎機能障害などの感染臓器の症状や多臓器不全が急速に進行する。
- 症状や経過は侵襲性カンジダ症に類似し，症状のみでは鑑別は困難である。
- 好中球減少を背景に発症するため，*Candida* や *Aspergillus*，*Mucor* など他の真菌との混合感染が多い。
- 播種性トリコスポロン症の 3 分の 1 に皮膚病変が見られ，紅斑性丘疹や水疱を形成する。

Literature review

本症は播種性と単一臓器感染症の限局性に分けることができる。

播種性は，好中球減少症患者に発症しやすく，真菌血症を伴うことが多い．一般抗菌薬やキャンディン系薬に対して不応性であり，呼吸障害，肝機能障害，腎機能障害などの感染臓器の症状や多臓器不全が急速に進行する[1, 5, 12, 19, 29, 38, 48]。症状や経過は侵襲性カンジダ症に類似し，症状のみでは鑑別は困難であるうえ，*Candida* や *Aspergillus*，*Mucor* など，他の真菌との混合感染が多い[42, 46, 102]。播種性では，肺や腎臓への感染は剖検例でほぼ普遍的にみられる[42, 46, 102]。肺への感染の症状は呼吸困難，咳嗽，血痰などである[46]。胸部 X 線検査で本症に特異的な所見はない。血行性感染を反映し，肺出血や肺うっ血を伴って肺胞性パターンを伴うびまん性陰影が多く，浸潤影，網状結節影，空洞影もみられる[46, 112]。顕微鏡的血尿とタンパク尿が認められ，しばしば腎不全に進行する[12]。皮膚病変は，播種性トリコスポロン症患者の約 3 分の 1 に見られ，紅斑性丘疹であるが，ときに水疱を形成する[11, 48, 113, 114]。また，カンジダ症のように眼病変の報告もある[115-118]。好中球減少症から回復した場合，慢性肝脾カンジダ症に似た病態を呈することがあり，CT 検査で肝臓や脾臓に多発性の膿瘍や梗塞所見を示す[1, 55]。

限局性感染症は，心臓弁，中枢神経，腹膜などの単一の臓器に限定したものが報告されている[48]。心内膜炎のほとんどは，カンジダ性心内膜炎同様，医療関連感染であることが多く，トリコスポロン血症後や人工弁置換術に関連している[64-68]。心内膜炎で塞栓症を起こすものや[64, 66]，術後の脊椎椎間板炎の報告もある[119]。髄膜炎や脳膿瘍などの中枢神経感染の場合，主な症状は頭痛，吐き気，嘔吐，発熱で，特徴的な症状はない[56-59]。腹膜透析に関連した腹膜炎も報告されている[62, 63]。

4. 診断（Table 2）

Executive summary

- 血液培養などの無菌的手技によって得られた検体の培養により行う。
- 感染部位の病理学的検査は確定診断に有用である。
- *Trichosporon* は，生化学試験ではウレアーゼ試験が陽性で，顕微鏡では分節型分生子が特徴である。
- β-D-グルカンが陽性になる。また，*Cryptococcus* 抗原検査（ラテックス凝集法）は本症を疑った場合に試みる血清学的補助診断法である。

Table 2　深在性トリコスポロン症の診断

どのような時に疑うか
● 持続する好中球減少状態での発熱
● キャンディン系抗真菌薬のブレイクスルー感染
● 急速に進行する呼吸不全や肝・腎機能障害
● 多発性の丘疹など皮膚病変
● 喀痰や尿から *Trichosporon* が持続して検出
● 血液培養でウレアーゼテスト陽性、顕微鏡で分節型分生子を呈する酵母様真菌が検出
どのような検査を行なうか
確定診断
● 無菌的手技で得られた検体の培養（特に血液培養）＊
● 感染部位（特に皮膚病変）の病理検査
＊ 可能であれば MALDI TOF MS やリボゾーマル RNA の遺伝子配列を調べる。薬剤感受性試験を実施する。
補助診断
● 血清 *Cryptococcus* 抗原検査
● β-D-グルカン検査
● 血液や感染部位の PCR による *Trichosporon* 遺伝子の検出（研究室レベル）
画像診断
● 胸部 X 線や胸部 CT 検査でびまん性陰影
● 腹部 CT 検査で肝臓や脾臓に多発性膿瘍や梗塞所見

Literature review

確定診断は，他の酵母様真菌感染症と同様，無菌的手技によって得られた検体の培養検査や，感染部位の病理所見により行う[120]。

＜培養検査＞

本菌は，サブロー培地やポテトデキストロース寒天培地に 30℃で良く発育し，24～48 時間後，白色からクリーム色の皺状のラフ型のコロニーを形成する（Fig. 1A）。CHROM agarTM Candida のコロニーは青緑色を呈し，*Candida* 属や *C. neoformans* とおおよそ識別できる [121]。顕微鏡では仮性菌糸，有隔菌糸，出芽型分生子，円柱状の分節型分生子が観察される（Fig. 1 B, C） [93, 122]。特に分節型分生子は本菌に特徴的である。*Trichosporon* と同様の分節型分生子の形態を示すものとして Blastoschizomyces（Geotrichum）症の原因菌である *Magnusiomyces capitatus*（*Geotrichum capitatum*）との識別が必要である。*Trichosporon* はウレアーゼ試験陽性であり，陰性である *M. capitatus* との区別が可能である [38, 123]。

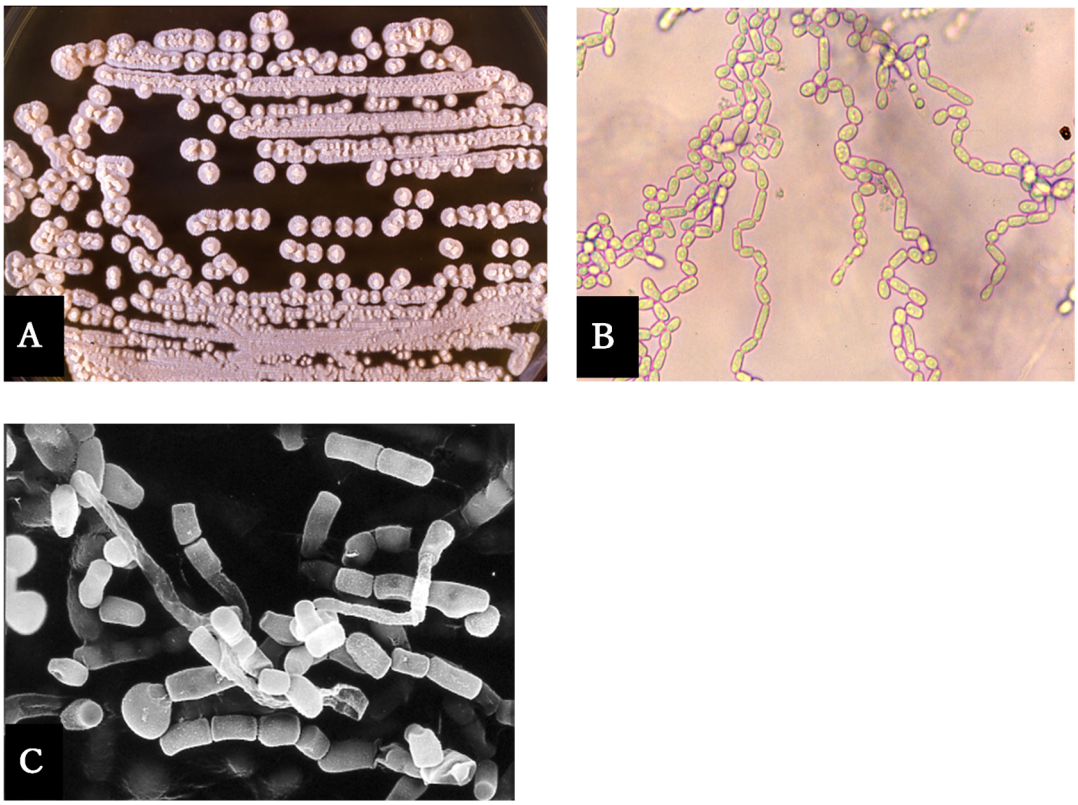


Fig. 1　*T. asahii* のコロニー，スライドカルチャー，電子顕微鏡写真。
A: サブロー培地に発育した T. asahii。白色の皺状のラフ型のコロニーを形成している。
B: *T. asahii* のスライドカルチャー。菌糸に多数の隔壁が生じ、この隔壁のところで分離し、個々の細胞になっている。

C: *T. asahii* の走査型電子顕微鏡写真。円柱状の分節型分生子と出芽型分生子が鎖状に連なっている。

菌種の同定は，API 20 C AUX, API ID 32 C, あるいは，Vitek 2 Yeast などの生化学的同定用のキットや自動同定器機が市販され，判定基準も示され利用が可能である[124-127]。しかしそれらのデータベースは現在の菌種分類に対応するには不充分であり，*T. asahii* とそれ以外の non-*asahii Trichosporon* を菌種レベルで厳格に分けることは困難である。*T. asahii* の同定に Matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry（MALDI-TOF MS）は有用である[128-130]。さらに正確な同定のためには, IGS 領域などの遺伝子解析を要する[10, 19, 20, 29]が，一般の臨床検査室で行うことは非現実的である。本ガイドラインでは, 我が国で臨床検体から検出される *Trichosporon* 属の多くは *T. asahii* であること[27-30]，*T. asahii* と non-*asahii Trichosporon* の予後や治療戦略の違いなどに関するエビセンスが少ないこと[131]を考慮し，血液培養や臨床的な感染部位の無菌材料から酵母様真菌が分離され，ウレアーゼ試験陽性，分節型分生子が確認できれば *T. asahii* と考え，必要に応じ MALDI-TOF MS や遺伝子学的な同定を行いつつ，薬剤感受性試験を参考に治療を行うことを推奨する。すなわち，酵母様真菌である *Candida* 属や *Cryptococcus* 属，菌の形態が酷似している *M. capitatus* との識別に注意し，治療開始後の薬剤感受性試験の結果を確認することが臨床上重要である。

なお，本菌は臨床検体の中では尿や喀痰からしばしば検出されるが[132]，これらから検出された場合多くは定着と考えられる[3-10]。ただし, 尿や喀痰検出され，その後，本症を発症したとの報告もある[3, 133]。監視培養の有用性の検討はないが，リスク因子のある患者から繰り返し尿や喀痰から本菌が検出される場合は注意深く観察を行う必要がある。

＜病理検査＞

感染部位の病理組織学的検査は本症の診断に有用である[11, 113, 114]。*Trichosporon* の組織内形態は仮性菌糸や酵母形が混在し放射状増殖を示すことから *Candida* と見誤りやすく，血管侵襲性を示し糸状菌とも誤診されやすい[46, 102, 103, 112, 134]。カンジダ症に比べ，菌糸の太さが不規則で，三日月形や四角形の分節型分生子がみられるなど多彩な形態を示す[46, 102, 103, 112]。PAS 染色ではカンジダ症に比べ赤みが少なく青みがかってみることや，分節型分生子が観察されることで本症を疑うことができる[134]（Fig. 2）。*Cryptococcus* 属との共通抗原である GXM 抗原をターゲットに，抗 *Cryptococcus* 抗体やコロイド鉄，アルシアンブルー染色などで菌体が染色されるとの報告がある[135]。抗 *Trichosporon* 抗体があれば，免疫組織化学的に他の真菌症との鑑別が可能であるが[46, 102, 103, 112, 135]，現時点では特異抗体の入手は困難である。古典的な病理組織学的検査は限界があることより，ホルマリン固定パラフィン包埋切片での Panfungal PCR 法[136, 137]，本菌に特異的なプライ―マーによる PCR 法[138]，特異的プローブとのハイブリダイゼーション法[139, 140]などの遺伝子学的手法を用いた病理学的補助診断が試みられている．しかし，これらは死亡後の剖検組織での検討がほとんどである．本症は免疫力が低下している宿主に発症し，皮膚病変以外の臓器から侵襲を伴う生検採取の実施は困難なことが多いことも，臨床的には考慮しておく。

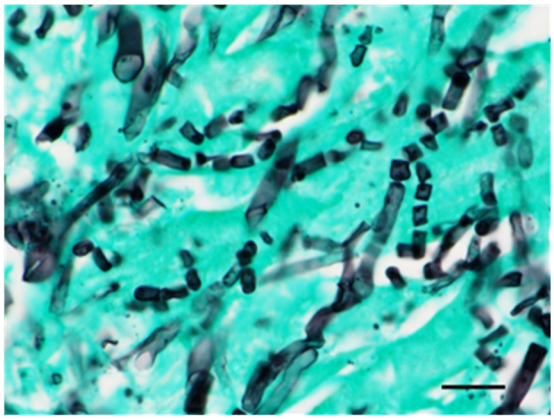


Fig. 2　トリコスポロン症の病理所見（グルコット染色）。
トリコスポロンの菌糸および菌糸から生じた四角形の分節型分生子が 1 列に並んでいるのが認められる（グロコット染色標本　バー：10 μm）。

＜血清学的診断＞

本症に確立した血清学的診断法はない。患者血清からの抗 *T. asahii* 抗体の検出は，SHP の診断には有用であるが [141, 142]，深在性トリコスポロン症では血清中に抗体は検出されず，この検査は利用できない。本菌は *Cryptococcus* 属と共通する GXM 抗原を有しており [104]，本症の患者血清において *Cryptococcus* 抗原検査（ラテックス凝集法）は陽性を示すことが報告されている [82, 104, 133, 143-146]。現時点では *Cryptococcus* 抗原検査は本症を疑った場合に試みる血清学的補助診断法である。また，他の真菌症とは判別はできないが，β-D-グルカン検査は本症でも陽性化することも報告されている [147, 148]。ただし，これらの検査感度と特異性は十分な検討は行われていない。血液検体における PCR 法などによって遺伝子学的に診断する方法も研究され症例報告もあるが [133, 149-152]，一般化はされていない。

＜画像所見＞

本症に特徴的な画像所見はない。肺病変の確認は，他の感染症の鑑別や合併の検討も必要であり，胸部 X 線よりも胸部 CT が望ましい。胸部画像所見では，肺出血や肺うっ血を伴ってびまん性浸潤影を伴うものが多い [46, 112]。好中球回復期では，慢性播種型へ移行し，肝臓や脾臓に多発性の膿瘍や梗塞所見を示すことがあるため，腹部 CT 検査も検討する [1, 55]。心内膜炎が疑われる場合，心エコー検査を行う。また，中枢神経症状が出現した場合には，髄液検査や頭部 CT 検査，MRI 検査を検討する [56-59]。

5. 治療法と治療期間，その後のフォロー

Executive summary

- 臨床ブレイクポイントは明確ではないが，本症の治療に際しては，薬剤感受性試験を実施するように勧められる。（III-A）
- MIC では，アゾール系薬には感受性，キャンディン系薬には耐性，ポリエン系薬には株間に差が認められる。
- 第一選択薬は VRCZ である（II）。代替薬は PSCZ または（F-）FLCZ である（III-A）。ただし，FLCZ は薬剤感受性の確認が必要である。
- L-AMB 単剤投与は科学的な根拠がなく明確な推奨ができない。（III-B）
- アゾール系薬単独での難治例におけるサルベージ治療として，感受性が保たれているアゾール系薬と L-AMB の併用を考慮する。（III-A）
- キャンディン系薬は投与しないことが勧められる。（IV）
- 5-FC は投与しないことが勧められる。（III-C）
- 播種性病変がないリコスポロン血症の場合は，血液培養陰性確認後，最低 2 週間経過し，好中球が回復，かつ真菌血症による症状が改善しているまで投与することが勧められる（III-A）。播種性病変がある場合には 4～6 週間，あるいは，放射線学的に改善，または，瘢痕化するまで投与することを検討する。（III-B）
- 好中球減少，非減少にかかわらず，IVH は抜去することが勧められる。（II）

Literature review

本症に対しランダム化比較試験（RCT）などの質の高い臨床研究はない。本ガイドラインでは，薬剤感受性試験，動物モデルの解析，および主に血液腫瘍患者の症例集積研究や文献レビューに基づく推奨を行った。

＜薬剤感受性＞

本症に対する臨床ブレイクポイントは提示されていない。しかし，本試験は初期選択薬での無効例などに対し，多くの情報を臨床に提供するため，治療においては薬剤感受性を実施することを勧める。

薬剤感受性試験については，米国 Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）[153]，および欧州 European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing Antifungal Susceptibility Testing Sub-committee（AFST-EUCAST）[154]でも，*Trichosporon* についての言及はない。ほかの酵母様真菌同様，これまでの数多くの報告では CLSI 法に準拠した微量希釈法での薬剤感受性試験が行われている。我が国では，CLSI 法に準拠した ASTY（極東製薬工業）などの酵母真菌感受性キットの利用も可能であり，CLSI との一致率も良好である [155]。

Trichosporon はキャンディン系薬に対し最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration: MIC）値は高く，2- > 8 mg/L を示し [29, 156]，キャンディン系薬には自然耐性と考えられる。耐性機序として，*Trichosporon* 属との遺伝子学的に近縁である *Cryptococcus* 属における検討で，キャンディン系薬の標的である β-D グルカン合成酵素に対する親和性の違い [157]やキャンディン系薬の取り込みの阻害 [158]などが推定されている。

アゾール系薬に対し対しては感性と考えられる MIC 値を示している [28-30, 36, 76, 112, 130, 156, 159-171]。中でもボリコナゾール（VRCZ）の MIC 値は低く，新規アゾール系薬であるポサコナゾール（PSCZ），イサブコナゾール（ISCZ）は VRCZ とほぼ同程度に MIC レベルは低い [30, 36, 130, 162, 170]。一方，FLCZ の MIC 値は 0.5-64 mg/L と，株間で差があり，活性が低い値を示しているものもある [163, 164, 168, 170, 171]。Ruan らによる *Trichosporon* 分離株 43 株の検討では，VRCZ に対して良好な活性を示し（MIC_{90}, 0.12 mg/L），FLCZ への感受性の悪い（MIC_{90}, >8 mg/L）株に

対しても，VRCZ は低い MIC 値を示した（MIC_{90}, 0.5 mg/L）[30]。なお、*T. asahii* と non-*asahii Trichosporon* の間で，アゾール系薬に対する感受性に大きな差は認めていない [36, 170, 171]（Table 3）。

Table 3　*Trichosporon* 属の薬剤感受性　文献 170 より引用、一部改変

Trichosporon spp. (n = 115)	MIC (μg/mL)							
	AMPH-B	FLCZ	ITCZ	VRCZ	PSCZ	5-FC	MCA	CAS
***T. asahii* (n = 84)**								
MIC range	0.12–2	2–16	0.12–0.5	0.06–0.25	0.12–0.5	0.5–32	>8	>8
MIC_{50}	0.5	8	0.25	0.12	0.25	4	>8	>8
MIC_{90}	1	8	0.25	0.25	0.5	4	>8	>8
Non-*asahii Trichosporon* (n = 31)								
MIC range	0.12–2	0.12–16	0.015–0.5	0.008–1	0.008–1	0.5->64	>8	>8
MIC_{50}	0.5	2	0.12	0.06	0.12	8	>8	>8
MIC_{90}	1	4	0.5	0.25	0.5	64	>8	>8
***T. dermatis* (n = 13)**								
MIC range	0.12–0.5	0.25–8	0.015–0.12	0.008–0.12	0.008–0.12	0.5–32	>8	>8
MIC_{50}	0.25	2	0.06	0.06	0.12	8	>8	>8
MIC_{90}	0.5	4	0.12	0.12	0.12	16	>8	>8
***T. faecales* (n = 7)**								
MIC range	0.12–2	0.12–8	0.015–1	0.008–8	0.008–0.5	0.06–16	>8	>8
MIC_{50}	1	4	0.5	0.25	0.25	4	>8	>8
MIC_{90}	2	8	1	8	0.5	16	>8	>8
***T. montevideense* (n = 6)**								
MIC range	0.12–0.5	0.12–4	0.015–0.25	0.008–0.06	0.008–0.5	0.06->64	>8	>8
MIC_{50}	0.25	0.12	0.015	0.008	0.008	32	>8	>8
MIC_{90}	0.5	4	0.25	0.06	0.5	>64	>8	>8
***T. inkin* (n = 2)**								
MIC range	0.12–0.5	1–2	0.12–0.25	0.03–0.12	0.12–0.25	0.12–16	>8	>8
***T. japonicum* (n = 2)**								
MIC range	0.12	0.12–1	0.015–0.25	0.008–0.03	0.008–0.25	0.06–2	>8	>8
***T. mycotoxinivorans* (n = 1)**								
MIC value	1	64	0.5	1	0.5	16	>8	>8

AMPH-B に対する MIC 値は 0.06-16 mg /L の範囲にあり，報告や株間で差が認められる [28, 112, 159, 165, 167, 168]．Ruan らによる検討では，ほんとどの菌株に対して，AMPH-B に対して比較的高い MIC 値（MIC_{90}, 2mg/L）を示した [30]。Rodriguez-Tudela らによる IGS 領域の遺伝子配列で *Tricosporon* 属を正確に同定して薬剤感受性試験を行った検討では，*T. asahii*，*T. faecale*，*T. coremiiforme* は AMPH-B に

対する MIC が >4 mg/L であり，他の菌種（MIC, <1 mg/L）に比べると MIC 値が高かった[30]。なお，AMPH-B に対する液微量希釈法には報告者での相違や E-test との乖離も報告されている[161]。このように，ポリエン系薬は菌種や菌株間，検査法で MIC 値に差があることが示されている。

フルシトシン（5-FC）に対する MIC 値は高い[34, 144, 160, 169-171]。AMPH-B と同様，5-FC では液微量希釈法には報告者での相違や E-test との乖離も報告されている[172]。

＜動物モデル＞

動物モデルにおける単剤の抗真菌薬治療の検討では，AMPH-B と FLCZ は無治療群に比べ感染したマウスの生存期間を延長させ，腎臓の真菌数を減少させた[159]。FLCZ はミコナゾール（MCZ）や ITCZ，AMPH-B よりも優れているとする報告や[173]，FLCZ は MCZ，ITCZ，AMPH-B と比較して本症に対する高い予防効果を示したとの報告がある[174]。モルモットモデルの検討では，VRCZ は L-AMB に比べ生存期間を延長させた[175]。さらに，アゾール耐性（FLCZ の MIC 値, >64 mg/L）株を接種したマウスモデルにおける検討では，L-AMB は FLCZ に比べて病理学的に急性炎症を抑える効果が高った[176]。PSCZ と FLCZ，AMPH-B を用いたマウスの検討では，PSCZ は FLCZ や AMPH-B に比べ，有意にマウスの生存期間を延長した[177]。抗真菌薬の併用では，播種性マウスモデルにおいて FLCZ と AMPH-B との組み合わせで有効性が報告された[159, 173, 176, 178]。

このように，動物モデルにおいては，ポリエン系薬と比較しアゾール系薬が有効であり，アゾール系薬とポリエン系薬の併用は相乗効果が認められている。

<臨床例の解析＞

1986 年 Hoy らは，好中球減少患者で播種性トリコスポロン症を発症した症例では，AMPH-B はほぼ無効（25 例中 4 例のみが生存）であったと報告した[179]。1990 年 Walsh は AMPH-B が投与されたが死亡に至ったトリコスポロン症 2 例を報告し，本症は AMPH-B に対し抵抗性で致死率が高いと述べている[180]。

1992 年 Anaissie らは FLCZ や MCZ などのアゾール系薬による 8 例のトリコスポロン症患者の有効性を報告している[159]。2006 年 Girmenia らによる 128 例の文献レビューでは，抗真菌薬投与による死亡率について，AMPH-B は 23.6%，L-AMB は 33.3%だが，FLCZ は 50%，MCZ は 55.5%であり，アゾール系薬はポリエン系薬より有効性が高いかった[38]。2010 年 Suzuki らによる血液悪性腫瘍に発症したトリコスポロン菌血症の 33 例の解析では，アゾール系薬で治療された患者の生存期間が，他の薬剤で治療された患者よりも有意に延長していた（P=0.0034）[76]。2015 年 Liao らによる 185 例の文献検索では，VRCZ とポリエン系薬では有意に VRCZ の成績が良かった（66.7% vs 29.2%, P=0.03）[47]。2016 年 de Almeida らによるシステマティックレビューでは，アゾール系薬は死亡率が低下（OR: 0.15 95%CI: 0.06–0.42, P<0.001），特に，血液疾患患者では，VRCZ を使用すると有意に死亡率が改善した（73.6% vs 41.8%，P=0.016）[48]。2020 年 Li らによる *T. asahii* 感染症の 140 例の文献レビューでは，ポリエン系薬の単剤療法の有効率は 70.6%であったのに対し，アゾール系薬の有効率は 74.1%で，統計的に有意にアゾール系薬が優れていた（P = 0.015）[39]。2021 年 Kuo らによる 4 施設 42 例のトリコスポロン血症のレトロスペクティブ研究では，VRCZ 治療群とそれ以外の群を比較して VRCZ 群で有意に生存率が高かった（p = 0.042）[170]。また，多変量解析では，ソースコントロール（OR: 0.13　95%CI: 0.02-0.83, p = 0.031）と VRCZ の使用（OR: 0.11　95%CI: 0.02-0.74，p = 0.023）が 14 日死亡率

改善の独立因子であった．小児・新生児のトリコスポロン症，トリコスポロンによる眼病変、深部皮膚感染症など，特殊症例の報告においても VRCZ が有効とするものも多い[70, 116, 181-183]。PSCZ[8, 53, 72, 184]の有効性や ISCZ の治療例も報告されている[53, 185]。FLCZ はブレイクスルー感染も報告されているが, FLCZ と VRCZ では，治療成績に差はないとする文献レビューもみられる（54.5% vs 66.7% P=0.436）[47]。

本ガイドラインでは，本症の治療に対し，薬剤感受性試験や文献的レビューから, VRCZ を第一選択薬, VRCZ が使用できない場合の代替薬は PSCZ や FLCZ, ホスフルコナゾール（F-FLCZ）とした（Table 4）。ただし、（F-）FLCZ は薬剤感受性が良い場合に限られる。ECMM のガイドラインでは， VRCZ を使用中のブレイクスルー感染では PSCZ を，PSCZ を使用中のブレイクスルー感染では VRCZ の使用を勧めている[40]。投与経路は点滴静注を原則とするが，点滴静注が長期にわたる場合は，侵襲性カンジダ症の治療に準じ，同じ薬剤の経口投与への変更を検討してもよい[40]。なお，我が国ではアゾール系薬は本症に対する適応症は有していない。

AMPH-B は，ヒト血清中で達成可能な濃度によって本菌の発育の抑制はされるが，殺菌されないことが報告されている[5]。L-AMB については，単剤での治療成功例の成功例の報告もあるが[186]，L-AMB は無効だったとするものや[87]，L-AMB から VRCZ へ変更して改善したとする報告がある[93, 181]。ブレイクスルー感染症 13 例のうち 3 例が L-AMB によるとの報告もある[80]。一方，症例報告ではあるが L-AMB とアゾール系薬（FLCZ[187, 188]や VRCZ[71, 189-191]）との併用による治療成功例の報告がある。VRCZ による単剤療法または VRCZ と L-AMB との併用療法を受けた小児患者 16 例中 12 例（75%）で良好な転帰だったとするものや[88]，VRCZ を含むレジメン（P＝0.002）と AMPH-B/L-AMB とアゾール系薬

の併用療法（P = 0.021）で良好な成績であった[47]との文献レビューがある。アゾール系薬単独で難治例の場合は，相乗効果を期待し，アゾール系薬と L-AMB を併用したサルベージ療法を検討する（Table 4）。なお，本症に対するアゾール系薬とポリエン系薬併用の相乗効果や拮抗作用について十分な検証はされていないが，動物モデルからは相乗効果が期待され，拮抗作用はないことが示唆されている[159, 173]。

Table 4 深在性トリコスポロン症の治療

レジメン	抗真菌薬	1回あたりの量	1日あたりの回数	投与経路
第一選択薬				
VRCZ 単剤（II）	VRCZ*	初日 6 mg/kg	2回	点滴静注
		2日目以降 4 mg/kg	2回	点滴静注
VRCZ が使用できない場合（代替薬）				
PSCZ 単剤（III-A）	PSCZ	初日	2回	点滴静注
		2日目以降	1回	点滴静注
（F-）FLCZ（III-A）	FLCZ	400 mg	1回	点滴静注
	F-FLCZ	初日，2日目 800 mg	1回	点滴静注
		2日目以降 400 mg	1回	点滴静注
難治例（サルベージ治療）				
アゾール系＋L-AMB（III-A）	アゾール系薬は第一選択薬もしくは代替薬のいずれかを用いる			
	VRCZ*	初日 6 mg/kg	2回	点滴静注
		2日目以降 4 mg/kg	2回	点滴静注
	PSCZ	初日 300 mg/日	2回	点滴静注
		2日目以降 300 mg	1回	点滴静注
	FLCZ	800 mg	1回	点滴静注
	F-FLCZ	初日，2日目 800 mg	1回	点滴静注
		2日目以降 400 mg	1回	点滴静注
	L-AMB	3–5 mg/kg	1回	点滴静注
アゾール系薬低感受性の場合				
アゾール系＋L-AMB（III-A）	アゾール系薬は第一選択薬もしくは代替え薬の中で MIC 値が最も低いものを用いる。用量用法は上記に準じる			
	L-AMB	3–5 mg/kg	1回	点滴静注

＊TDM による用量調整をすること。

投与期間は、播種性病変がないリコスポロン血症の場合は，血液培養陰性確認後，最低 2 週間経過し，好中球が回復し，かつ真菌血症による症状が改善しているまで（III-A）。播種性病変がある場合には 4〜6 週間，あるいは，放射線学的に改善，瘢痕化するまで（III-A）。アゾール系薬の点滴静注が長期にわたる場合、経口が可能であれば、同薬の経口投与への変更を検討してもよい（III-B）。

2016 年 de Almeida らのシステマティックレビューでは，本症に対しキャンディン系薬が 18 例（単剤 5 例，併用 8 例）に投与され，単剤治療の 5 例はすべて死

亡した [48]。キャンディン系薬に対する自然耐性，キャンディン系薬でのブレイクスルー感染が多い [39, 74-80]。vitro の検討でカスポファギン（CPFG）とカルシニューリン阻害薬の併用に効果があるとするもの [157] や，動物モデルで MCFG とアゾール系薬や AMPH-B との併用での有効性を報告したものもあるが [192], 他剤との併用を含むキャンディン系薬の有用性を述べた症例報告は極めて限られており [193]，本症に対する標的治療として，キャンディン系薬を含む抗真菌薬併用の意義は低いと考えられる。

動物モデルの検討や本症に対する 5-FC に対する症例集積の文献レビューはない。薬剤感受性も低感受性を示すことより本症に対する 5-FC の治療は推奨しない。

＜薬剤耐性に対する治療＞

VRCZ 低感受性株が検出されたとする報告がみられる [47, 95, 167, 194, 195]。試験管内での実験において，アゾール系薬に対する耐性が容易に誘導されること，耐性株はアゾールの標的部位である lanosterol 14-α-demethylase をコードする遺伝子に変異を生じることが示され [196]，この現象は臨床分離株においても求められることも確認されている [194]。また，高度耐性株は他の病原性真菌と同様に，標的部位の変化だけではなく，薬剤排出ポンプの亢進 [195]やバイオフィルム形成も関与していると推測される [197]。VRCZ や PSCZ が低感受性の場合，どの抗真菌薬の選択が良いかという報告はない。VRCZ に低感受性を示した場合はサルベージ治療に準じ，薬剤感受性試験の中から感受性が保たれていると思われるアゾール系薬と L-AMB 併用を検討する（Table 4）。

＜治療期間＞

治療期間につては明確に検討したものはない。播種性病変のない菌血症の場合，カンジダ症に準じて，血液培養陰性確認後最低 2 週間経過し，好中球が回復し，かつトリコスポロン血症による症状が改善するまでの治療期間が推奨される [198]。欧州の希少真菌のガイドラインでは播種性病変がある場合には 4〜6 週間，あるいは画像所見の改善，瘢痕化するまでの間，治療を継続するよう推奨している [40]。

＜抗真菌薬以外＞

本症ではカンジダ血症同様 IVH は感染巣となりうる [69]。トリコスポロン血症における文献レビューでは，IVH カテーテルの抜去が予後を改善していた [30, 37, 38, 44, 47, 75, 76]。Kuo らによる 42 例のトリコスポロン血症患者のレトロスペクティブ研究の多変量解析では，主に IVH の抜去を含むソースコントロールが 14 日死亡率改善の独立した予測因子であった（OR: 0.13　95%CI: 0.02-0.83，p＝0.031）。カンジダ血症では，カテーテルを温存しバイオフィルムが形成される懸念がある場合は，キャンディン系薬や L-AMB の投与を検討するとされている [199]。本菌はバイオフィルム形成能があるが [108-111]，本症ではこれらの薬剤は無効，もしくは，一定の効果は期待されない。本ガイドラインでは，トリコスポロン血症では，好中球減少，非減少にかかわらず，IVH を抜去することを勧める。

心内膜炎に対する症例報告では，手術による感染巣コントロールが本症の予後を改善したとする報告がある [67]。本症の予後がカンジダ症よりも悪く，効果が期待される抗真菌薬がアゾール系薬に限られることを考えると，可能な限り手術による感染巣の除去を検討する。

Suzuki らによる多施設 33 例のトリコスポロン血症のレトロスペクティブ研究

では，好中球減少の改善が強い予後改善因子（P＝0.0001）であった[76]。Nobrega de Almeida らによる多施設の真菌血症のレトロスペクティブ研究では，30 日死亡リスクの多変量分析において，持続的な好中球減少が最も強い予後不良因子であった（OR: 9.299, 95% CI: 1.965–44.012, P=0.004）[48]。動物モデルや症例報告においても，G-CSF 投与による好中球機能の改善が予後に影響していた[200-203]。

＜二次予防＞

本症再発の有無や頻度については不明である。動物モデルの検討ではあるが，血流感染を起こした場合 *Trichosporon* は腎臓からはクリアランスされにくく，一旦血液から菌が消失しても，その後，好中球数減少が起きると血流感染が再発することが示されている[99]。科学的根拠はないが，本症の既往がある患者で，化学療法や造血幹細胞移植後に本症の再燃が懸念される場合には，再燃予防を目的として抗真菌薬による二次予防を行う。予防薬や投与量は第一選択薬や代替薬に準じる。

6. 病院感染対策

Executive summary

- **標準予防策を実施する。**
- **アウトブレイクの際には，感染経路と標準予防策の遵守状況，抗真菌薬の使用状況の確認を行う。**

Literature review

本症の感染経路は明確にはなっていない. 好中球減少患者では，カンジダ血症同様, 消化管粘膜破綻部位などが侵入門戸となる内因性感染と考えられるが[102]，

IVH や腹膜透析，尿道留置カテーテルなども侵入門戸となる[30, 48, 69, 78, 88, 93]。低体重出生児では母体の膣からの垂直感染や医療者の手からの水平感染も想定される[11, 40]。

外因性感染を防止するためには，血管カテーテル挿入時のマキシマムバリアプリコーションや，カテーテル操作時の手指消毒が重要である。尿道留置カテーテルが感染源になりやすいとの報告もあり[204-206]，尿道留置カテーテル処置後の標準予防策の徹底も重要である。

本症の多くは，リスク因子を有する患者に，散発的に発症するものの，同じ施設から続けて発症がみられる事例や病院内のアウトブレイク事例が報告されている[84, 85, 95, 96, 118, 204]。本症がアウトブレイクした場合の環境調査の必要性について明らかにした報告はないが，これまでの報告では，内視鏡[207]を介した感染や水周りから感染した事例[96]が報告されている。

Trichosporon の分離状況は抗真菌薬の使用に影響されるとする報告もみられる[208]。短期間に複数例発生した施設では，標準感染予防策が遵守状況と抗真菌薬の使用状況の確認も必要である。

文献

1. Pfaller MA, Diekema DJ, and Merz WG: Infections caused by non-*Candida*, non-*Cruptcoccus* yeasts. Clinical Mycology 2nd edition (Anaissie EJ, McGinnis MR, and Pfaller MA ed), pp251-271, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2009.
2. Takashi Sugita, *Trichosporon* Behrend (1890): The Yeasts -A Taxonomic Study- 5th edition (Kurtzman, CP, Fell JW, and Boekhout T ed), pp.2051-2061, Elsevier B.V. Philadelphia, 2011.
3. Haupt HM, Merz WG, Beschorner WE, Vaughan WP, Saral R: Colonization and infection with *Trichosporon* species in the immunosuppressed host. J Infect Dis **147**: 199-203, 1983.
4. Ellner K, McBride ME, Rosen T, Berman D: Prevalence of *Trichosporon beigelii*. Colonization of normal perigenital skin. J Med Vet Mycol **29**: 99-103, 1991.
5. Walsh TJ, Lee JW, Melcher GP, et al: Experimental *Trichosporon* infection in persistently granulocytopenia rabbits: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of an emerging opportunistic mycosis. J Infect Dis **166:** 121-133, 1992.
6. Makela P, Leaman D, Sobel JD: Vulvovaginal trichosporonosis Infect Dis. Obstet Gynecol **11**: 131-133, 2003.
7. Messias Silvestre AJ, Alexandre Bandeira Rampazzo Miranda M, Pires de Camargo Z: *Trichosporon* species isolated from the perigenital region, urine and catheters of a brazilian population. Braz J Microbiol **41**: 628-634, 2010.
8. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Nishikawa A, Sugita T: Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. Microbiol Immunol **55**: 625–32, 2011.
9. Zhang E, Sugita T, Tsuboi R, Yamazaki T, Makimura K: The opportunistic yeast pathogen *Trichosporon asahii* colonizes the skin of healthy individuals: analysis of 380 healthy individuals by age and gender using a nested polymerase chain reaction assay. Microbiol Immunol **55**: 483-

488, 2011.

10. Cho O, Matsukura M, Sugita T: Molecular evidence that the opportunistic fungal pathogen *Trichosporon asahii* is part of the normal fungal microbiota of the human gut based on rRNA genotyping. Int J Infect Dis **39**: 87–88, 2015.
11. Salazar, G. E., and J. R. Campbell: Trichosporonosis, an unusual fungal infection in neonates. Pediatr Infect Dis J **21**: 161–165, 2002.
12. 時松一成、門田淳一: 新興深在性真菌症－トリコスポロン症の臨床－. 感染症学雑誌 **30** : 196-202, 2006.
13. Rabenhorst L: Zwei parasiten an den todten haaren der chignons. Hedwigia **6**: 49, 1867.
14. Akagi S: Über eine neue mykotische hautkrankheit 'Trichosporia cutis psoriasiformis progressiva *Asahi et Akagi*'. Jap J Dermatol Urol **29**: 53–55, 733–774, 1929.
15. Guého E, Smith MT, de Hoog GS, et al: Contributions to a revision of the genus *Trichosporon.* Antonie Van Leeuwenhoek **61**: 289-316, 1992.
16. Guého E, Improvisi L, de Hoog GS, et al: *Trichosporon* on humans: a practical account. Mycoses **37**: 3 -10, 1993.
17. Sugita T, Nishikawa A, Shinoda T: Reclassification of *Trichosporon cutaneum* by DNA relatedness by using on the spectrophotometric and chemiluminometric method. J Gen Appl Microbiol **40**: 397- 408, 1994.
18. Sugita T, Nishikawa A, Shinoda T, et al: Taxonomic position of deep-seated, mucosa-associated, and superficial isolates of *Trichosporon cutaneum* from trichosporonosis patients. J Clin Microbiol **33**: 1368 -1370, 1995.
19. Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM: Current knowledge of *Trichosporon* spp. and trichosporonosis. Clin Microbiol Rev **24**: 682-700, 2011.
20. Sugita T, Nakajima M, Ikeda R, Matsushima T, Shinoda T: Sequence analysis of the ribosomal

DNA intergenic spacer 1 regions of *Trichosporon* species. J Clin Microbiol **40**: 1826–1830, 2002.

21. Diaz, M. R., and J. W. Fell: High-throughput detection of pathogenic yeasts of the genus *Trichosporon*. J Clin Microbiol **42**: 3696–3706, 2004.
22. 杉田　隆, 張　音実, 高島昌子: 病原性酵母の分類の現状-担子菌酵母 *Cryptococcus* と *Trichosporon* について-. Med Mycol J **58J**: J77-J81, 2017.
23. Pontes ZB, Ramos AL, Lima Ede O, Guerra Mde F, Oliveira NM, Santos JP: Clinical and mycological study of scalp white piedra in the State of Paraíba, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz **97**: 747-50, 2002.
24. Magalhães AR, Mondino SS, Silva Md, Nishikawa MM: Morphological and biochemical characterization of the aetiological agents of white Piedra. Mem Inst Oswaldo Cruz **103**: 7 86-90, 2008.
25. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Araiza J et al: White piedra: Clinical, mycological, and therapeutic experience of fourteen cases. Skin Appendage Disord **5**: 135–41, 2019.
26. Archer-Dubon C, Orozco-Topete R, Leyva-Santiago J, Arenas R, Carbajosa J, Ysunza A: Superficial mycotic infections of the foot in a native pediatric population: a pathogenic role for *Trichosporon cutaneum*? Pediatr Dermatol **20**: 299-302, 2003.
27. 杉田 隆: 日和見感染症および夏型過敏性肺炎の原因菌種としての *Trichosporon asahii* の多様性解明. 真菌誌 **44**: 7-12, 2003.
28. Rodriguez-Tudela JL, Diaz-Guerra TM, Mellado E, et al: Susceptibility patterns and molecular identification of Trichosporon species. Antimicrob Agents Chemother **49**: 4026-4034, 2005.
29. Chagas-Neto, TC. Chaves GM, Melo AS, Colombo AL: Bloodstream infections due to *Trichosporon* spp.: species distribution, *Trichosporon asahii* genotypes determined on the basis of ribosomal DNA intergenic spacer 1 sequencing, and antifungal susceptibility testing. J. Clin. Microbiol. **47**:1074–1081, 2009.

30. Ruan SY. Chien JY, Hsueh PR: Invasive trichosporonosis aused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. Clin. Infect. Dis. **49**:11–17, 2009.
31. Shimazu K, Ando M, Sakata T, Yoshida K, Araki S: Hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. Am Rev Respir Dis **130**: 407-11, 1984.
32. Yoshida K, Ando M, Sakata T, et al: Environmental mycological studies on the causative agent of summer-type hypersensitive pneumonitis. J Allergy Clin Immunol **81**: 475- 483, 1988.
33. Sugita T, Ikeda R, Nishikawa A: Analysis of *Trichosporon* isolates obtained from the houses of patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis. J Clin Microbiol **42**: 5467-5471, 2004.
34. Sugita T, Ichikawa T, Matsukura M, et al: Genetic diversity and biochemical characteristics of *Trichosporon asahii* isolated from clinical specimens, houses of patients with summer-type hypersensitive pneumonitis, and environmental materials. J Clin Microbiol **39**: 2405 - 2411, 2001.
35. Kalkanci A, Sugita T, Arikan S, et al: Molecular identification, genotyping, and drug susceptibility of the basidiomycetous yeast pathogen *Trichosporon* isolated from Turkish patients. Med Mycol **48**: 141–146, 2010.
36. Arabatzis M, Abel P, Kanellopoulou M, et al: Sequence-based identification, genotyping and EUCAST antifungal susceptibilities of *Trichosporon* clinical isolates from Greece. Clin Microbiol Infect **20**: 777–783, 2014.
37. Nobrega de Almeida J, Francisco EC, Holguín Ruiz A, et al: Epidemiology, clinical aspects, outcomes and prognostic factors associated with *Trichosporon* fungaemia: results of an international multicentre study carried out at 23 medical centres. J Antimicrob Chemother **18**; 76:1907-1915. 2021.
38. Girmenia C, Pagano L, Martino B, et al: Invasive infectious caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of literature. J Clin Microb **43**: 1818-1828, 2006.

39. Li H, Guo M, Wang C, et al: Epidemiological study of *Trichosporon asahii* infections over the past 23 years. Epidemiol Infect **148**: e169, 1-8, 2020.

40. Chen SC, Perfect J, Colombo AL, et al: Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect Dis. **21**: e375-e386, 2021.

41. Sprute R, Cornely OA, Chen SC, Seidel D, Schuetz AN, Zhang SX: All You need to know and more about the diagnosis and management of rare yeast infections. mBio **12**: e01594-21, 2021

42. 久米　光、山崎敏和、阿部美智子、田沼弘之、奥平雅彦、岡安　勲: 白血病（MSD を含む）剖検例における内臓真菌症の疫学-日本病理剖検輯報（1990, 1994, 1998, 2002 年版）の解析-. Jpn J Med Mycol **47**: 15-24, 2006.

43. Krcmery V Jr, Mateicka F, Kunová A, et al: Hematogenous trichosporonosis in cancer patients: report of 12 cases including 5 during prophylaxis with itraconazole. Support Care Cancer **7**: 39-43, 1999.

44. Chitasombat MN, Kofteridis DP, Jiang Y, Tarrand J, Lewis RE, Kontoyiannis DP: Rare opportunistic (non-*Candida*, non-*Cryptococcus*) yeast bloodstream infections in patients with cancer. J Infect **64**: 68-75, 2012.

45. Kume H, Yamazaki T, Togano T, Abe M, Tanuma H, Kawana S: Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005, and 2007 in annual of pathological autopsy cases in Japan. Med Mycol **52**: 117-127, 2011.

46. Tashiro T, Nagai H, Kamberi P, et al: Disseminated *Trichosporon beigelii* infection in patients with malignant diseases: immunohistochemical study and review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **13**: 218-24, 1994.

47. Liao Y, Lu X, Yang S, Luo Y, Chen Q, Yang R: Epidemiology and outcome of *Trichosporon* fungemia: a review of 185 reported cases from 1975 to 2014. Open Forum Infect Dis **2**, ofv141:

1-10, 2015.

48. de Almeida JN Jr, Hennequin C: Invasive *Trichosporon* infection: a systemic review on a re-emerging fungal pathogen. Front Microbiol **7**: 1-18, 2016.
49. Svejgaard EL, Nilsson J: Onychomycosis in Denmark: prevalence of fungal nail infection in general practice. Mycoses **47**: 131-135, 2004.
50. Mlinarić-Missoni E, Kalenić S, Vazić-Babić V: Species distribution and frequency of isolation of yeasts and dermatophytes from toe webs of diabetic patients. Acta Dermatovenerol Croat **13:** 85-92, 2005.
51. Cawley MJ, Braxton GR, Haith LR, Reilly KJ, Guilday RE, Patton ML: *Trichosporon beigelii* infection: experience in a regional burn center. Burns **26**: 483-6, 2000.
52. Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, et al: Onychomycosis incidence in type 2 diabetes mellitus patients. Mycopathologia **166**: 41-5, 2008.
53. Kiley JL, Zack J, Ritchie S, Krauland K, Markelz E: Deep cutaneous *Trichosporon asahii* infection in a patient recovering from toxic epidermal necrolysis. Med Mycol Case Rep **23:** 26-28., 2018.
54. Alegre A, Algora M, Peñalver MA, et al: Focal hepato-splenic mycosis caused by *Trichosporon beigelii* in a patient with acute leukemia Sangre (Barc) **36**: 311-4., 1991 (in Spanish)
55. Viscomi SG, Mortelé KJ, Cantisani V, Glickman J, Silverman SG: Fatal, complete splenic infarction and hepatic infection due to disseminated *Trichosporon beigelii* infection: CT findings. Abdom Imaging **29**: 228-30, 2004.
56. Surmont I, Vergauwen B, Marcelis L, Verbist L, Verhoef G, Boogaerts M: First report of chronic meningitis caused by Trichosporon beigelii. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **9**: 226-9, 1990.
57. Mathews MS, Prabhakar S. Chronic meningitis caused by Trichosporon beigelii in India. Mycoses **38**: 125-6, 1995.

58. Samaddar A, Diwakar J, Krishnan P, et al: COVID-19-associated brain abscess caused by *Trichosporon dohaense*: A case report and review of literature. Med Mycol Case Rep **35**: 9-14. 2022.

59. Basiri K, Meidani M, Rezaie F, Soheilnader S, Fatehi F: A rare case of *Trichosporon* brain abscess, successfully treated with surgical excision and antifungal agents. Neurol Neurochir Pol **46**: 92-5, 2012.

60. Hajjar J, Restrepo A, Javeri H, Wiederhold NP, Papanastassiou AM, Patterson TF: Multiple brain abscesses caused by *Trichosporon inkin* in a patient with x-linked chronic granulomatous disease (CGD) successfully treated with antifungal therapy. J Clin Immunol **37**: 519-523, 2017.

61. Parsonnet J: *Trichosporon beigelii* peritonitis. South Med J **82**: 1062-3, 1989.

62. Lopes JO, Alves SH, Klock C, Oliveira LT, Dal Forno NR: *Trichosporon inkin* peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis with bibliography review. Mycopathologia **139**: 15-8, 1997.

63. Chen YT, Yang WC, Chen TW, Lin CC: *Trichosporon mucoides* peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. Perit Dial Int **33** : 341-2, 2013.

64. Martinez-Lacasa J, Maña J, Niubó R, et al: Long-term survival of a patient with prosthetic valve endocarditis due to *Trichosporon beigelii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **10**: 756-8, 1991.

65. Keay S, Denning DW, Stevens DA: Endocarditis due to *Trichosporon beigelii*: in vitro susceptibility of isolates and review. Rev Infect Dis **13**: 383-6, 1991.

66. Sidarous MG, O'Reilly MV, Cherubin CE: A case of *Trichosporon beigelii* endocarditis 8 years after aortic valve replacement. Clin Cardiol **17**: 215-9, 1994.

67. Izumi K, Hisata Y, Hazama S: A rare case of infective endocarditis complicated by *Trichosporon asahii* fungemia treated by surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 15: 350-3, 2009.

68. Couto R, Couto G, Abrahão I, Compagnoni I, Carnio T, Tolentino J: Endocarditis due to

Trichosporon beigelii 11 years after mitral valve replacement. Rev Port Cardiol (Engl Ed) **40**: e1-3. 2021.

69. Kontoyiannis DP, Torres HA, Chagua M, et al: Trichosporonosis in a tertiary care cancer center: risk factors, changing spectrum and determinants of outcome. Scandinavian Journal of Infectious Diseases **36**: 564–569, 2004.
70. Kudo K, Terui K, Sasaki S, Kamio T, Sato T, Ito E: Voriconazole for both successful treatment of disseminated *Trichosporon asahii* infection and subsequent cord blood transplantation in an infant with acute myelogenous leukemia. Bone Marrow Transplant **46**: 310-1, 2011.
71. Hosokawa K, Yamazaki H, Mochizuki K, et al: Successful treatment of *Trichosporon* fungemia in a patient with refractory acute myeloid leukemia using voriconazole combined with liposomal amphotericin B. Transpl Infect Dis **14**: 184-7, 2012.
72. Lacasse A, Cleveland KO: *Trichosporon mucoides* fungemia in a liver transplant recipient: case report and review. Transpl Infect Dis **11**: 155-9., 2009.
73. Chaitanya V, Lakshmi BS, Kumar AC, Reddy MH, Ram R, Kumar VS: Disseminated *Trichosporon* infection in a renal transplant recipient. Transpl Infect Dis **17**: 605-9, 2015.
74. 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**: E35-6, 2002.
75. Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M: Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. Clin Infect Dis **42**: 753-7, 2006.
76. Suzuki K, Nakase K, Kyo T, et al: Fatal *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol **84**: 441-7, 2010.
77. Liao Y, Hartmann T, Zheng T, Yang RY, Ao JH, Wang WL: Breakthrough trichosporonosis in patients receiving echinocandins: case report and literature review. Chin Med J (Engl) **25**: 2632-5, 2012.

78. Ramírez I, Moncada D: Fatal dsseminated infection by *Trichosporon asahii* under voriconazole therapy in a patient with acute myeloid leukemia: a review of breakthrough infections by *Trichosporon* spp. Mycopathologia **185**: 377-388, 2020.

79. Mehta V, Nayyar C, Gulati N, Singla N, Rai S, Chandar J: A comprehensive review of *Trichosporon* spp.: an invasive and emerging fungus. Cureus **13**, e17345: 1-9, 2021.

80. Kimura M, Asano-Mori Y, Sakoh T, et al: Factors associated with breakthrough fungemia caused by *Candida*, *Trichosporon*, or *Fusarium* species in patients with hematological disorders. Antimicrob Agents Chemother **66**: e02081-21: 1-11, 2022.

81. Kami M, Machida U, Okuzumi K, et al: Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. Br J Haematol **117**: 40-6, 2002.

82. Karigane D, Sakurai M, Matsuyama E, et al: Successful treatment of breakthrough disseminated *Trichosporon asahii* fungemia in a patient with acute myeloid leukemia receiving itraconazole prophylaxis. Med Mycol Case Rep **20**: 1-3, 2017.

83. Hibi A, Mizuguchi K, Yoneyama A, et al: Severe refractory TAFRO syndrome requiring continuous renal replacement therapy complicated with *Trichosporon asahii* infection in the lungs and myocardial infarction: an autopsy case report and literature review. Ren Replace Ther **4**: 1- 16, 2018.

84. Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, Baer SC, Baker CJ: Invasive fungal dermatitis in the < or = 1000-gram neonate. Pediatrics **95**: 682-7, 1995.

85. Pereira DN, Nader SS, Nader P, Martins PG, Furlan SP, Hentges CR: Disseminated *Trichosporon* spp infection in preterm newborns: a case report. J Pediatr (Rio J) **85**: 459-61, 2009.

86. Vashishtha VM, Mittal A, Garg A: A fatal outbreak of *Trichosporon asahii* sepsis in a neonatal intensive care Unit. Indian Pediatr **49**: 745-747, 2012.

87. Basu S, Tilak R, Kumar A: Multidrug-resistant *Trichosporon*: an unusual fungal sepsis in preterm neonates. Pathog Glob Health **109**: 202-6, 2015.

88. Kourti M, Roilides E: Invasive trichosporonosis in neonates and pediatric patients with malignancies or hematologic disorders. Pathogens **11**: 242, 2022.

89. Wang HY, Lin JL: *Trichosporon beigelii* fungaemia in a patient with haemodialysis. Nephrol Dial Transplant **14**: 2017-8, 1999.

90. Chellan G, Shivaprakash S, Karimassery Ramaiyar S, et al: Spectrum and prevalence of fungi infecting deep tissues of lower-limb wounds in patients with type 2 diabetes. J Clin Microbiol **48**: 2097–2102, 2010.

91. Padhi S, Dash M, Pattanaik S, Sahu S: Fungemia due to *Trichosporon mucoides* in a diabetes mellitus patient: a rare case report. Indian J Med Microbiol **32**: 72–74, 2014.

92. Tiseo G, Fais R, Forniti A, et al: Fatal fungemia by biofilm-producing *Trichosporon asahii* in a liver transplant candidate. Infez Med **29**: 464-468, 2021.

93. Go SE, Lee KJ, Kim Y, Choi JK, Kim YJ, Lee DG: Catheter-related *Trichosporon asahii* bloodstream infection in a neutropenic patient with myelodysplastic syndrome. Infect Chemother **50**: 138-143, 2018.

94. Hajjeh RA, Blumberg HM: Bloodstream infection due to *Trichosporon beigelii* in a burn patient: case report and review of therapy. Clin Infect Dis **20**: 913-6, 1995.

95. Wolf DG, Falk R, Hacham M, et al: Multidrug-resistant *Trichosporon* asahii infection of nongranulocytopenic patients in three intensive care units. J Clin Microbiol **39**: 4420-4425, 2001.

96. Fanfair RN, Heslop O, Etienne K, et al: *Trichosporon asahii* among intensive care unit patients at a medical center in Jamaica. Infect Control Hosp Epidemiol **34**: 638-641, 2013.

97. Benelli JL, Basso RP, Grafulha TW, et al: Fungal Bloodstream Co-infection by *Trichosporon asahii* in a COVID-19 Critical Patient: Case Report and Literature Review. Mycopathologia **187**:

397-404, 2022.

98. Yamamoto K, Makimura K, Sudo T, Shibuya K, Uchida K, Yamaguchi H: Experimental disseminated trichosporonosis in mice: tissue distribution and therapy with antifungal agents. J Med Vet Mycol **35**: 411-8, 1997.
99. 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**: 3260-6, 2000.
100. Yun SJ, Lee JB, Shin MG, Kim SJ, Won YH, Lee SC: Cutaneous abscess by *Trichosporon asahii* developing on a steroid injection site in a healthy adult. Clin Exp Dermatol **31:** 545-7, 2006.
101. Marinelli K, Latif A, Tauseef A, et al: Subcutaneous gluteal abscess from *Trichosporon asahii* in an immunocompetent adult. Proc (Bayl Univ Med Cent) **35**: 195-196, 2021.
102. 田代隆良、永井博之、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症の菌学的、免疫組織学的研究: 自験例 9 例と本邦報告例の検討. 感染症学雑誌 **67**: 704-711, 1993.
103. 中村智次, 酒井俊彦, 福澤正男, 羽山正義, 発地雅夫: まれな深在性真菌症の病理-トリコスポロン症を中心に-. Jap J Med Mycol **34:** 155-163, 1993.
104. 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.
105. Lyman CA, Devi SJ, Nathanson J, Frasch CE, Pizzo PA, Walsh TJ: Detection and quantitation of the glucuronoxylomannan-like polysaccharide antigen from clinical and nonclinical isolates of *Trichosporon beigelii* and implications for pathogenicity. J Clin Microbiol **33**: 126-30, 1995.
106. Karashima R, Yamakami Y, Yamagata E, 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

107. Fonseca FL, Frases S, Casadevall A, et al: Structural and functional properties of the *Trichosporon asahii* glucuronoxylomannan. Fungal Genet Biol **46**: 496–505, 2009.

108. Kurakado S, Miyashita T, Chiba R, Sato C, Matsumoto Y, Sugita T: Role of arthroconidia in biofilm formation by *Trichosporon asahii*. Mycoses **64**: 42-47, 2021.

109. Almeida AA, Crispim Bdo A, Grisolia AB, Svidzinski TI, Ortolani LG, Oliveira KM: Genotype, antifungal susceptibility, and biofilm formation of *Trichosporon asahii* isolated from the urine of hospitalized patients. Rev Argent Microbiol **48**: 62-6, 2016.

110. Di Bonaventura G, Pompilio A, Picciani C, Iezzi M, D'Antonio D, Piccolomini R: Biofilm formation by the emerging fungal pathogen *Trichosporon asahii:* development, architecture, and antifungal resistance. Antimicrob Agents Chemother **50**: 3269-76, 2006.

111. Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C: Fungal biofilm resistance. Int J Microbiol **2012**: 528521: 1-14, 2012.

112. Tashiro T, Nagai H, Nagaoka H, Goto Y, Kamberi P, Nasu M: *Trichosporon beigelii p*neumonia in patients with hematologic malignancies. Chest **108**: 190-5,1995.

113. Piérard GE, Read D, Piérard-Franchimont C, Lother Y, Rurangirwa A, Arrese Estrada J: Cutaneous manifestations in systemic trichosporonosis. Clin Exp Dermatol **17**: 79-82, 1992.

114. Nahass GT, Rosenberg SP, Leonardi CL, Penneys NS: Disseminated infection with *Trichosporon beigelii.* Report of a case and review of the cutaneous and histologic manifestations. Arch Dermatol **129**: 1020-3, 1993.

115. Hara S, Yokote T, Oka S, et al: Endophthalmitis due to *Trichosporon beigelii* in acute leukemia. Int J Hematol **85**: 415-7, 2007.

116. Gonul S, Gedik S, Ozturk BT, et al: Postoperative fungal endophthalmitis caused by *Trichosporon asahii* treated with voriconazole. Arq Bras Oftalmol **78**: 252-4, 2015.

117. Scofield-Kaplan SM, Chen RWS, Flynn HW Jr, Lin J, Horowitz JD: Recalcitrant endogenous *Trichosporon* endophthalmitis in 2 immunocompromised patients. Ophthalmol Retina **2**: 746-748, 208.

118. Agrawal S: Spectrum of signs, symptoms, and treatment in amphotericin B-resistant *Trichosporon* endophthalmitis: A series of ten cases of post-cataract surgery cluster endophthalmitis. Indian J Ophthalmol **70**: 4004-4009, 2022.

119. Kim KW, Ha KY, Kim MS, Choi SM, Lee JS: Postoperative *Trichosporon asahii* spondylodiscitis after open lumbar discectomy: a case report. Spine (Phila Pa 1976) **33**: E116-20, 2008.

120. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al: Revised Definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin. Infect. Dis **46**: 1813–1821, 2008.

121. Yücesoy M, Marol S: Performance of CHROMAGAR candida and BIGGY agar for identification of yeast species. Ann Clin Microbiol Antimicrob **2**, 8: 1-7, 2003.

122. Walsh TJ, Kelly P, Peebles R, Lee J, Lecciones J, Pizzo PA: Biochemical and pharmacological factors causing induction and suppression of germination of *Trichosporon beigelii*. J Med Vet Mycol **32:** 123-32, 1994.

123. Guého E: Deoxyribonucleic acid base composition and taxonomy in the genus *Geotrichum* Link. Antonie Van Leeuwenhoek **45**: 199-210, 1979.

124. Land GA, Harrison BA, Hulme KL, Cooper BH, Byrd JC: Evaluation of the new API 20C strip for yeast identification against a conventional method. J Clin Microbiol **10**: 357-64, 1979.

125. Fenn JP, Segal H, Barland B, et al: Comparison of updated Vitek Yeast Biochemical Card and API 20C yeast identification systems. J Clin Microbiol **32**: 1184-7, 1994.

126. Ramani R, Gromadzki S, Pincus DH, Salkin IF, Chaturvedi V: Efficacy of API 20C and ID 32C

systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. J Clin Microbiol **36**: 3396-8, 1998.

127. de Figueiredo DS, de Almeida JN Jr, Motta AL, Castro e Silva DM, Szeszs MW, Del Negro GM: Evaluation of VITEK 2 for discriminating *Trichosporon* species: misidentification of *Trichosporon* non-*T. asahii*. Diagn Microbiol Infect Dis **80**: 59-61, 2014.
128. Suh SO, Houseknecht JL, Grosso KM, Carrion ME: Characterization of the medically important yeast *Trichosporon mucoides* and its close sister *Trichosporon dermatis* by traditional and advanced technologies. J Med Microbiol **64:** 1135-1143, 2015.
129. de Almeida JN, Sztajnbok J, da Silva AR et al: Rapid identification of moulds and arthroconidial yeasts from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry. MedMycol **54**: 885–9, 2016.
130. Ahangarkani F, Ilkit M, Vaseghi N, et al: MALDI-TOF MS characterisation, genetic diversity and antifungal susceptibility of *Trichosporon* species from Iranian clinical samples. Mycoses **64**: 918-925, 2021.
131. Lara BR, de Camargo BB, Paula CR, et al: Comparing the phenotypic, genotypic, and proteomic identification of *Trichosporon* species: A globally emerging yeast of medical importance. Med Mycol **59**: 1181-1190, 2021.
132. Netsvyetayeva I, Swoboda-Kopeć E, Paczek L, et al: *Trichosporon asahii* as a prospective pathogen in solid organ transplant recipients. Mycoses **52**: 263-5, 2009.
133. Tsuji Y, Tokimatsu I, Sugita T, et al: Quantitative PCR assay used to monitor serum *Trichosporon asahii* DNA concentrations in disseminated trichosporonosis. Pediatr Infect Dis J **27**: 1035-7, 2008.
134. 若山　恵，篠崎　稔，渋谷和俊: 病理診断. Med Mycol J **54**: 27-37, 2013.
135. Kobayashi M, Kotani S, Fujishita M, et al: Immunohistochemical identification of *Trichosporon*

beigelii in histologic section by immunoperoxidase method. Am J Clin Pathol **89**: 100-5, 1998.

136. Lau A, Chen S, Sorrell T, et al: Development and clinical application of a panfungal PCR assay to detect and identify fungal DNA in tissue specimens. J Clin Microbiol **45**: 380–85, 2007.
137. Buitrago MJ, Bernal-Martinez L, Castelli MV, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M: Performance of panfungal- and specific-PCR based procedures for etiological diagnosis of invasive fungal diseases on tissue biopsy specimens with proven infection: a 7-year retrospective analysis from a reference laboratory. J Clin Microbiol **52**: 1737–40, 2014.
138. Sano M, Sugitani M, Ishige T, et al: Supplemental utility of nested PCR for the pathological diagnosis of disseminated trichosporonosis. Virchows Arch **451**: 929–35, 2007.
139. Shinozaki M, Okubo Y, Sasai D, et al: Development of a peptide nucleic acid probe to *Trichosporon* species and identification of trichosporonosis by use of in situ hybridization in formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) sections. J Clin Microbiol 51: 295–98, 2013.
140. Sadamoto S, Shinozaki M, Nagi M, et al: Histopathological study on the prevalence of trichosporonosis in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue autopsy sections by in situ hybridization with peptide nucleic acid probe. Med Mycol 58: 460-468, 2020.
141. 宮崎泰成，稲瀬直彦: 新規に保険収載された検査法．抗トリコスポロン・アサヒ抗体. モダンメディア **59**: 265-71, 2013.
142. 日本呼吸器学会・過敏性肺炎診断指針 2022 作成委員会編． 夏型過敏性肺炎.過敏性肺炎診療指針 2022, pp86-89，日本呼吸器学会，東京，2022.
143. Campbell CK, Payne AL, Teall AJ, Brownell A, Mackenzie DW: Cryptococcal latex antigen test positive in patient with *Trichosporon beigelii i*nfection. Lancet **2**: 43–44, 1985
144. Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, et al: *Trichosporon beigelii*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. J Clin Microbiol **28**: 1616–1622, 1990.
145. Fekkar A, Brun S, D'Ussel M et al: Serum cross-reactivity with *Aspergillus* Galactomannan and

Cryptococcal antigen during fatal disseminated *Trichosporon dermatis* infection. Clin Infect Dis **49**: 1457–1458, 2009.

146. Liao Y, Hartmann T, Ao JH, Yang RY: Serum glucuronoxylomannan may be more appropriate for the diagnosis and therapeutic monitoring of *Trichosporon* fungemia than serum β-D-glucan. Int J Infect Dis **16**: e638, 2012.
147. Nakase K, Suzuki K, Kyo T, Kohara T, Sugawara Y, Katayama N: Is elevation of the serum β-D-glucan level a paradoxical sign for *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic disorders? Int J Infect Dis **16:** e2–4, 2012.
148. Kushima H, Ishii H, Komiya K, Tokimatsu I, Kadota JI: Prognostic significance of serum β-D-glucan levels in 78 patients with *Trichosporon* fungemia. Int J Infect Dis **17**: e134–e135, 2013.
149. 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
150. Hosoki K, Iwamoto S, Kumamoto T, Azuma E, Komada Y: Early detection of breakthrough trichosporonosis by serum PCR in a cord blood transplant recipient being prophylactically treated with voriconazole. J Pediatr Hematol Oncol **30**: 917–919, 2008.
151. Spiess B, Seifarth W, Hummel M, et al: DNA microarray-based detection and identification of fungal pathogens in clinical samples from neutropenic patients. J Clin Microbiol **45:** 3743–3753, 2007.
152. Weber JK, Scharf S, Walther G, et al: Detection of invasive *Trichosporon asahii* in patient blood by a fungal PCR array. Access Microbiol **3:** 000285, 1-5, 2021.
153. Clinical and Laboratory Standards Institute (2017) Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard-fourth edition. CLSI document M27-A3. Wayne, PA.

154. Giske CG, Turnidge J, Cantón R, Kahlmeter G: EUCAST Steering Committee: Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). J Clin Microbiol **60**: e00276-21, 2022

155. Kalkanci A, Mekha N, Poonwan N, Makimura K, Sugita T: Comparative evaluation of *Trichosporon asahii* susceptibility using ASTY colorimetric microdilution and CLSI M27-A2 broth microdilution reference methods. Microbiol Immunol **52**: 435-9, 2008.

156. Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, Jones RN, Castanheira M: Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mould isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. J Clin Microbiol **51**: 2571–81, 2013.

157. Chandra J, Mohammed S, Ghannoum MA: Echinocandins: exploring susceptibility and resistance. In: Mayers DL, editor. Antimicrobial drug resistance. New York: Humana Press; 2009.

158. Toh-E A, Ohkusu M, Shimizu K, et al: Creation, characterization and utilization of *Cryptococcus neoformans* mutants sensitive to micafungin. Curr Genet **63**: 1093-1104, 2017.

159. Anaissie EJ, Hachem R, Karyotakis NC, et al: Comparative efficacies of amphotericin B, triazoles, and combination of both as experimental therapy for murine trichosporonosis. Antimicrob Agents Chemother **38**:2541–4, 1994.

160. Perparim K, Nagai H, Hashimoto A, Goto Y, Tashiro T, Nasu M: In vitro susceptibility of *Trichosporon beigelii* to antifungal agents. J Chemother **8**: 445-8, 1996.

161. Metin DY, Hilmioglu-Polat S, Hakim F, Inci R, Tumbay E: Evaluation of the microdilution, Etest and disk diffusion methods for antifungal susceptibility testing of clinical strains of *Trichosporon* spp. J Chemother **17**: 404–08, 2005.

162. Guinea J, Recio S, Escribano P, Peláez T, Gama B, Bouza E: In vitro antifungal activities of

isavuconazole and comparators against rare yeast pathogens. Antimicrob Agents Chemother **54**: 4012-5, 2010.

163. Hazirolan G, Canton E, Sahin S, Arikan-Akdagli S: Head-to-head comparison of inhibitory and fungicidal activities of fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, and isavuconazole against clinical isolates of *Trichosporon asahii*. Antimicrob Agents Chemother **57**:4841-7, 2013.
164. Taverna CG, Córdoba S, Murisengo OA, Vivot W, Davel G, Bosco-Borgeat ME: Molecular identification, genotyping, and antifungal susceptibility testing of clinically relevant *Trichosporon* species from Argentina. Med Mycol **52**: 356–66, 2014.
165. Montoya AM, Sánchez González A, Palma-Nicolás JP, Gómez-Treviño A, González JG, González GM: Genotyping, extracellular compounds, and antifungal susceptibility testing of *Trichosporon asahii* isolated from Mexican patients. Med Mycol **53**: 505-11, 2015.
166. Guo LN, Yu SY, Hsueh PR, et al: Invasive infections due to *Trichosporon*: species distribution, genotyping, and antifungal susceptibilities from a multicenter study in China. J Clin Microbiol **57:** e01505-18. 2019.
167. Singh S, Capoor MR, Varshney S, Gupta DK, Verma PK, Ramesh V: Epidemiology and antifungal susceptibility of infections caused by *Trichosporon* species: an emerging non-*Candida* and non-*Cryptococcus* yeast worldwide. Indian J Med Microbiol **37:** 536-541, 2019.
168. Mehta V,Chander J,Gulati N, et al: Epidemiological profile and antifungal susceptibility pattern of *Trichosporon* species in a tertiary care hospital in Chandigarh, India. Current Medical Mycology **7**:19-24, 2012.
169. Francisco EC, de Almeida Junior JN, Queiroz-Telles F, Aquino VR, Mendes AVA, de Oliveira Silva M: Correlation of *Trichosporon asahii* genotypes with anatomical sites and antifungal susceptibility profiles: data analyses from 284 isolates collected in the Last 22 years across 24 medical centers. Antimicrob Agents Chemother **65**: e01104-20, 2021.

170. Kuo SH, Lu PL, Chen YC, et al: The epidemiology, genotypes, antifungal susceptibility of *Trichosporon* species, and the impact of voriconazole on Trichosporon fungemia patients. J Formos Med Assoc **120**: 1686-1694, 2021.

171. Quindós G, Ruesga MT, Martín-Mazuelos E, et al: In-vitro activity of 5-fluorocytosine against 1,021 Spanish clinical isolates of Candida and other medically important yeasts. Rev Iberoam Micol **21**: 63-9, 2004.

172. Lemes RM, Lyon JP, Moreira LM, de Resende MA: Antifungal susceptibility profile of *Trichosporon* isolates: correlation between CLSI and etest methodologies. Braz J Microbiol **41**: 310-5, 2010.

173. Kamberi P, Atsuro H, Takayoshi T, Masru N: Efficacy of amphotericin B and azoles alone and in combination against disseminated trichosporonosis in neutropenic mice. Chemotherapy **44**: 55-62, 1998.

174. Tokimatsu I, Kushima H, Hashinaga K, et al: The prophylactic effectiveness of various antifungal agents against the progression of trichosporonosis fungemia to disseminated disease in a neutropenic mouse model. Int J Antimicrob Agents **29**: 84-8, 2007.

175. Serena C, Gilgado F, Mariné M, Pastor FJ, Guarro J: Efficacy of voriconazole in a guinea pig model of invasive trichosporonosis. Antimicrob Agents Chemother **50**: 2240–43., 2006

176. Sasai D, Okubo Y, Ishiwatari T, et al: Histopathological evaluation of the efficacy of antifungals for experimental *Trichosporon* bloodstream infection. Jpn J Infect Dis **66**: 133-9, 2013.

177. Treviño-Rangel Rde J, López LJ, Palma-Nicolás JP, Hernández-Bello R, González JG, González GM: Therapeutic efficacy of posaconazole in a murine model of disseminated trichosporonosis. J Antimicrob Chemother **69**: 1075-8, 2014.

178. Yang RY, Wang WL, Ao JH, Hao ZF, Zhang J, Wang CM: Pathogenicity of *Trichosporon asahii* in a murine model of disseminated trichosporonosis. Chin Med J (Engl) **121**: 2557-60, 2008.

179. Hoy J, Hsu KC, Rolston K, Hopfer RL, Luna M, Bodey GP: *Trichosporon beigelii* infection: a review. Rev Infect Dis **8**: 959-67, 1986.

180. Anaissie E, Gokaslan A, Hachem R, et al: Azole therapy for trichosporonosis: clinical evaluation of eight patients, experimental therapy for murine infection, and review. Clin Infect Dis **15**: 781-7, 1992.

181. Antachopoulos C, Papakonstantinou E, Dotis J, et al: Fungemia due to *Trichosporon asahii* in a neutropenic child refractory to amphotericin B: clearance with voriconazole. J Pediatr Hematol Oncol. 27: 283-5, 2005.

182. Baraboutis I, Belesiotou E, Platsouka E, et al: Poststernotomy sternal osteomyelitis and mediastinitis by *Trichosporon asahii*: a rare occurrence with a grave prognosis. Mycoses **53**: 272-4, 2010.

183. Foster CE, Edwards MS, Brackett J, et al: Trichosporonosis in pediatric patients with a hematologic disorder. J Pediatric Infect Dis Soc **7:** 199-204, 2018.

184. De Decker K, Van Poucke S, Wojciechowski M, et al: Successful use of posaconazole in a pediatric case of fungal necrotizing fasciitis. Pediatr Crit Care Med **7**: 482-5., 2006

185. Feugray G, Krzisch D, Dehais M,et al: Successful treatment of *Trichosporon asahii* fungemia with isavuconazole in a patient with hematologic malignancies. Razakandrainibe R, Gargala G, Favennec L, Lepretre S, Camus V, Costa D. Infect Drug Resist **12**: 2015-2018, 2019.

186. Sweet D, Reid M: Disseminated neonatal *Trichosporon beigelii* infection: successful treatment with liposomal amphotericin B. J Infect **36**: 120-1, 1998.

187. Yang R, Ao J, Wang W, Song K, Li R, Wang D: Disseminated trichosporonosis in China. Mycoses **46**: 519-23, 2003.

188. Itoh K, Iwasaki H, Negoro E: Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia by the combination therapy of fluconazole and liposomal amphotericin B in a patient

with follicular lymphoma. Mycopathologia **186**: 113-117, 2021.

189. Rieger C, Geiger S, Herold T, Nickenig C, Ostermann H: Breakthrough infection of *Trichosporon asahii* during posaconazole treatment in a patient with acute myeloid leukaemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **26**: 843-5, 2007.
190. Pérard B, Rougeron A, Favre S, et al: *Trichosporon faecale* invasive infection in a patient with severe aplastic anemia: Efficacy of voriconazole and liposomal amphotericin B before neutrophil recovery. Med Mycol Case Rep **9**:12-4, 2015.
191. Oh TH, Shin SU, Kim SS, et al: Prosthetic valve endocarditis by *Trichosporon mucoides*: A case report and review of literature. Medicine (Baltimore) **99**: e22584: 1-4, 2020.
192. Serena C, Pastor FJ, Gilgado F, Mayayo E, Guarro J: Efficacy of micafungin in combination with other drugs in a murine model of disseminated trichosporonosis. Antimicrob Agents Chemother **49**: 497-502, 2005.
193. Bassetti M, Bisio F, Di Biagio, et al: *Trichosporon asahii* infection treated with caspofungin combined with liposomal amphotericin B. J Antimicrob Chemother **54**: 575-7, 2004.
194. Kushima H, Tokimatsu I, Ishii H, Kawano R, Watanabe K, Kadota JI: A New Amino Acid Substitution at G150S in Lanosterol 14-α Demethylase (Erg11 protein) in multi-azole-resistant *Trichosporon asahii*. Med Mycol J **58**: E23-E28, 2017.
195. Abbes S, Sellami H, Neji S, Trabelsi H, Makni F, Ayadi A: Implication of efflux pumps and ERG11 genes in resistance of clinical *Trichosporon asahii* isolates to fluconazole. J Med Microbiol **70**, doi: 10.1099/jmm.0.001236. Epub 2021 Mar 10.
196. Kushima H, Tokimatsu I, Ishii H, et al: Cloning of the lanosterol 14-α-demethylase (ERG11) gene in *Trichosporon asahii*: a possible association between G453R amino acid substitution and azole resistance in *T. asahii*. FEMS Yeast Res **12**: 662-7, 2021.
197. Iturrieta-González IA, Padovan AC, Bizerra FC, Hahn RC, Colombo AL: Multiple species of

Trichosporon produce biofilms highly resistant to triazoles and amphotericin B. PLoS One **9**: e109553: 1-10, 2014.

198. 好中球減少患者でのカンジダ血症の治療期間は血液培養陰性化から少なくとも 2 週間の治療が必要か？: 侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床十さんガイドライン (侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン作成委員会), pp. 42 日本医真菌学会、東京、2021.
199. 好中球減少患者でのカンジダ血症において中心静脈カテーテルの抜去は必要か？侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床十さんガイドライン (侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床十さんガイドライン作成委員会), pp43, 日本医真菌学会、東京、2021.
200. Grauer ME, Bokemeyer C, Bautsch W, Freund M, Link H: Successful treatment of a *Trichosporon beigelii* septicemia in a granulocytopenic patient with amphotericin B and granulocyte colony-stimulating factor. Infection **22**: 283-6, 1994.
201. Perparim K, Hashimoto A, Nasu M: Efficacy of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor alone and in combination with antifungal agents against disseminated trichosporonosis in neutropenic mice. J Infect Chemother **2:** 232-239, 1996.
202. Muranaka H, Suga M, Nakagawa K, Sato K, Gushima Y, Ando M: Effects of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in a neutropenic murine model of trichosporonosis. Infect Immun **65**: 3422-9, 1997.
203. Sasaki E, Tashiro T, Kuroki M: Effects of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on anti-fungal activity of mononuclear phagocytes against T*richosporon asahii*. Clin Exp Immunol **119**: 293-8, 2000.
204. Stone J, Manasse R: Pseudoepidemic of urinary tract infections due to *Trichosporon beigelii.* Infect Control Hosp Epidemiol **10**: 312-5, 1986.

205. Pini G, Faggi E, Donato R, Fanci R: Isolation of *Trichosporon* in a hematology ward. Mycoses **48**: 45-9, 2005.

206. Treviño M, García-Riestra C, Areses P, et al: Emerging *Trichosporon asahii* in elderly patients: epidemiological and molecular analysis by the DiversiLab system. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **33**: 1497-503, 2014.

207. Lo Passo C, Pernice I, Celeste A, Perdichizzi G, Todaro-Luck F: Transmission of *Trichosporon asahii* oesophagitis by a contaminated endoscope. Mycoses **44**: 13-21, 2001.

208. 川澄紀代, 山岸由佳, 萩原真生, 藤巻恵理子, 杉田　隆, 三鴨廣繁: 臨床におけるトリコスポロン属の分離状況に関する検討. 日化療会誌 60: 18-24, 2012.

フサリウム症

1. フサリウム症の特徴

Executive summary

- フサリウム属は、土壌、植物、水中に広く分布しており、*Fusarium solani* species complex (FSSC), *Fusarium oxysporum* species complex (FOSC), *Fusarium fujikuroi* species complex (FFSC)が主要な種となる。大分生子（macroconidia）と小分生子（microconidia）の両方を産生する。
- フサリウム症は、肺や皮膚、外傷箇所を侵入門戸とした感染症である。侵入門戸と宿主の免疫状態により、表在型、侵襲型、播種型などの幅広い感染症を起こす。
- 組織中のフサリウムの菌糸は、アスペルギルス属の菌糸に似ている。直径 3～8 μm の隔壁を有する菌糸で、鋭角に分岐する。同一標本中に菌糸と酵母様構造が確認された場合、ハイリスク患者においてはフサリウム症を示唆する所見である。
- フサリウムの角膜症は、熱帯および亜熱帯地域で多く見られ、過去にコンタクトレンズ洗浄・保存液による世界的なアウトブレイクが発生し、多くの症例で角膜移植を要した。
- 血液学的悪性腫瘍や移植患者などの免疫不全患者に発症する侵襲型、播種型は世界中で報告されているが、地域によって発症率が異なる。日本での正確な発症率に関するデータはない。

Literature review

真菌学的特徴

フサリウム属菌は、土壌、植物、その他の有機物中、水中に広く分布している[1,2]。300 種以上のフサリウムが同定されているが、ヒトに病原性がある種は限られている[3,4]。フサリウム種は 20 以上の種複合体に分類され、そのうち以下の 7 種がヒトに疾患を引き起こす[5]。*Fusarium solani* species complex (FSSC), *F. oxysporum* species complex (FOSC), *F. fujikuroi* species complex (FFSC), *F. incarnatum-equiseti* species complex, *F. chlamidosporum* species complex, *F. imerum* species complex, *F. sporotrichoides* species complex with various species within each complex である。*F. solani* は最も毒性の強いフサリウム属菌であるとされており[6]、侵襲性フサリウム症の約半分は FSSC によって引き起こされ、次いで FOSC、FFSC と続く[7,8]。世界の疫学によると地域によって、菌種の分離率が異なり、ブラジルでは FSSC[9]が、欧州では FFSC が多く分離されている[10]。

フサリウム属菌は、大分生子（macroconidia）と小分生子（microconidia）の両方を産生することが特徴とされる。大分生子の特徴的な所見から同定することはできるが、種の同定は難しく、多くの場合、分子的手法が必要となる[9-11]。マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間法（MALDI-TOF）を用いた質量分析では、臨床分離株を種レベルまで正しく同定できる という報告もある[12,13]が、遺伝子学的な確認が必要である。

ポテトデキストロース寒天培地では、白色、ラベンダー色、ピンク色、サーモン色、または灰色で、表面はビロード状または綿状のコロニーを形成する[14]。顕微鏡下では、組織中のフサリウム菌糸は、アスペルギルス属の菌糸に類似している。菌糸は直径 3～8 μm で隔壁を有しており鋭角に分岐する。同一標本中に菌糸と酵母様構造が確認された場合は、フサリウム症を示唆する所見となる。

病態、疫学と感染危険因子

フサリウム属菌は、表在型、侵襲型、播種型など、宿主の免疫状態および病原体の侵入門戸によりこれらの病型は変化する [7]。非免疫不全の宿主においては、角膜炎と爪感染症といった表在型がもっとも多い。それ以外に、皮膚、CAPD患者の腹膜炎、心内膜炎、肺炎、副鼻腔炎、眼内炎、静脈炎、関節炎などがまれな病型として報告されている。一方で、免疫不全宿主においては、侵襲型、播種性病変では皮膚を含む複数の臓器に感染をおこすが、限局性の病変としては、蜂窩織炎、副鼻腔炎、肺炎などがよく見られ、そのほか、中枢神経病変、眼内炎、関節炎、骨髄炎も見られることがある [15-27]。副鼻腔炎、肺炎、播種型感染症は、フサリウム胞子の吸入による経気道感染で発症し、血管侵入や直接的な組織破壊により病態が成立する [1, 28]。また、マイコトキシン産生を含む複数の病原因子を有し、これらの病原因子により体液性免疫や細胞性免疫を抑制し、アレルギー反応を引き起こすこともある [1]。さらに、人工物への付着能 [1]、プロテアーゼやコラゲナーゼの産生能 [29]も病原因子として有する。

フサリウム属菌による角膜炎は、フサリウムに汚染された土や植物材料から眼科外傷を介して感染したり、ソフトコンタクトレンズ装用者、特にステロイド点眼薬使用患者の衛生習慣不良により発症することがある。発生率は地理的な場所に大きく依存しており、熱帯および亜熱帯地域で多く見られる傾向にある [30]。

2004 年から 2006 年にかけて、*F. solani*、*F. oxysporum* による角膜炎の米国、シンガポール、香港、フランス、スイスなどの世界的に大規模なアウトブレイクが発生し、特定のコンタクトレンズ洗浄・保存液（ReNu with MoistureLoc）の使用と関連していたことが判明した [31-35]。米国 CDC の報告では、120 症例のうち 37 症例（31%）には角膜移植が必要と認められた。130 の症例のうち、125 例

はコンタクトレンズを使用しており、そのうちの 118 例は特定のコンタクトレンズ洗浄・保存液を使用していた[36]。

一方で、このコンタクトレンズ洗浄保存液の生産過程でフサリウムの汚染が発生したわけではなく、溶液中の抗菌剤であるアレキシジン二塩酸塩がプラスチックボトルの壁に浸透し、結果として溶液中の抗菌薬濃度が低下[37]し、溶液の殺菌作用が低下、装用者がレンズの手入れ中に持ち込んだフサリウムが増殖し、レンズケースを汚染するようになったと考えられている。

一方、フサリウム属菌による爪真菌症の発生についても、地域によってその割合は異なる。イタリアの研究では、爪真菌症症例の 2%未満がフサリウム属菌に起因していた[38]が、ブラジル北東部の爪真菌症症例の研究では 8%以上であった[39]とされている。

国内での疫学としては、2013 年の Kawakita らの報告で、28 例の播種性症例中に、23 例の皮膚所見を認めていた[40]。2017 年に Muraosa らの報告で、37 例の表在性感染症と、36 例の侵襲性感染症が、1998 年から 2015 年の間に、28 の都道府県で報告されている[41]。表在性 37 例の内訳は、32 例が角膜炎で、5 例が爪感染症であった。また、37 例中、25 例は FSSC によるものであった。2022 年の Inoue らの報告によると、多施設共同前向き研究による 93 症例の真菌性角膜炎の報告では、94 の真菌分離株のうち、23 株（24.5%）はフサリウム属によるもので、半分以上が、FSSC によるものであった[42]。

免疫不全患者に発症する侵襲性フサリウム症は世界中で報告されており、市中と院内の両方で感染する可能性がある。免疫不全患者におけるフサリウム症は、一般的に侵襲型、播種型であり死亡率が高い[15]。主な感染経路は、空気中のフサリウムの分生子を吸入することによって起こる経気道感染[43]と皮膚や外傷を介しての接触感染で発症する。水からの分生子のエアロゾル化の関連[44]も

報告され、本邦においては、本菌が病院や介護施設の排水口に定着しており、飛沫による拡散が侵襲性フサリウム症の原因である可能性が示唆されている[45]。また、中心静脈カテーテル関連感染症も報告されている[46]。血液悪性腫瘍患者の化学療法や同種造血細胞移植のように、重度の好中球減少症および、または細胞性免疫障害、さらにはイブルチニブ[47]使用においては侵襲性フサリウム症のリスクが高まる[48]。本邦における侵襲性フサリウム症の疫学としては、2017年に Muraosa らの報告で、36 例の侵襲性（播種性）感染症が報告されており、うち 31 例は基礎疾患として急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群などの血液悪性腫瘍を有しており、FSSC の分離が77.8%と最も多く、次いで、FFSC が 11.1%であった[41]。

米国では、造血細胞移植レシピエントおよび急性骨髄性白血病患者におけるフサリウム症全体の発生率は 1%未満と低い報告である[49-51]。対照的に、ブラジルでは急性骨髄性白血病患者の侵襲性真菌症の原因の 2 番目に多く（3.8%）、同種移植レシピエントの最も多い原因（5.2%）とされている[52]。このように、侵襲性フサリウム症の発生率には地理的な違いがある。また、播種性皮膚病変を有するフサリウム症患者 148 人の研究では、55%の患者で皮膚が唯一の診断材料であり、かなりの割合で皮膚病変が真菌血症に先行していたとされている[15]。

2. フサリウム症の診断

Executive summary

- フサリウム属菌は環境中に存在することから、コンタミネーションとの鑑別は重要である。
- 侵襲型、播種性の場合、皮膚検体の培養、病理学的検査が診断に有用となる。
- 病理学的には、アスペルギルスやスケドスポリウムとの鑑別が困難であり、遺伝子検査が必要である。
- β-D-グルカン検査は陽性になり、アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査とは交差反応を示すため、アスペルギルス症との鑑別は必要になる。

Literature review

フサリウム症の診断は、病型によって異なるが、爪、角膜、皮膚、副鼻腔、呼吸器、血液などの臨床検体からフサリウムが培養分離、あるいは、病理組織学的に証明されれば確定診断となる。ただし、培養検査においては、コンタミネーションの可能性を考慮する必要がある。重度の免疫不全患者において、皮膚病変の存在と血液培養から分離が認められれば、播種性フサリウム症の診断となるが、皮膚病変が疑われる免疫不全の患者では皮膚生検を行い、病理組織学的検査と培養検査の両方を行う。皮膚病変は、有痛性の暗赤色の丘疹、結節が多発し、1〜2 週間のうちに丘疹、結節に壊死性変化が現れ、黒色痂皮を伴うようになるという特徴をもつ。臨床的評価と副鼻腔および胸部の CT をはじめとした X 線学的な評価で、呼吸器に病変がある場合は、可能な限り喀痰を採取し、病理学的検査ならびに培養検査を行うが、気管支肺胞洗浄や肺生検を気管支内視鏡検査の施行がよりよい。

培養検査

フサリウム種は、多くの培地上で良好な発育をする。環境に存在する真菌であるので、汚染であるか原因菌であるかの判断には、患者の免疫状態を勘案する必要がある[53]。アスペルギルス症患者とは異なり、フサリウム症では血液培養検査で陽性となりやすく、侵襲性フサリウム症患者の約 40%で陽性となり[7]、血液培養システムの好気性ボトルを用いて通常 3 日程度で陽性となる[54]。これはフサリウム属菌が生体内で胞子を形成し、血流での播種と増殖を促進するためとされている[55]。

病理組織学検査

前述のように、同一標本中に菌糸と酵母様構造が確認された場合、ハイリスク患者においてはフサリウム症が疑われるが、フサリウム症とアスペルギルスをはじめとした他の糸状菌感染症との病理組織学的所見が類似するために、確定診断にはパラフィン包埋組織標本での in situ ハイブリダイゼーションまたは PCR による微生物の増殖または種の同定が必要である[56, 57]。

播種型の場合、皮膚は比較的頻度の高い感染部位である[15]ため、皮膚生検は安全性や利便性から最も施行しやすい。なお、組織生検は、必ず微生物学的検査（鏡検と培養）を併用して行うべきである。

血清学的検査

フサリウムの細胞壁は 1,3-β-D-グルカンで構成されるため、β-D-グルカン検査は侵襲性フサリウム症の患者では陽性となりうる。当然、特異性は低いため、β-D-グルカンのみでは診断ができない[58, 59]。侵襲性フサリウム症患者における血清中の 1,3-β-D-グルカン検査の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、そ

れぞれ 85%、69%、7%、99%であった [60]。この結果より、β-D-グルカンは本症を疑った際の除外診断として活用できる。

また、アスペルギルスガラクトマンナン抗原検査は、フサリウム種と交差反応を示すことが報告されている [61, 62]。ブラジルの報告では、侵襲性フサリウム症における感度は 83%、特異度は 67%であった [54]。高リスク患者におけるガラクトマンナン検査は、特に侵襲性フサリウム症が流行している施設や地域では有用であるが、いうまでもなくアスペルギルス症との鑑別は必要となる。

遺伝子学的検査

PCR 検査と in situ ハイブリダイゼーションがあるが、どちらの手法もルーチンに行われることはない。リファレンスラボにおいては、種の同定に PCR が使用される。また、培養が陰性で菌糸形態を示す病理組織標本に対して、同定のために PCR や in situ ハイブリダイゼーションが利用される [56]。

3. フサリウム症の治療

Executive summary

- フサリウム角膜炎患者には、初期治療として外用抗真菌剤と全身性ボリコナゾールの併用を推奨する。適切な外用剤にはナタマイシン、ボリコナゾール、アムホテリシン B などがある。外用剤は当初 1 時間おきに使用する。
- 免疫不全のフサリウム爪症患者には、ボリコナゾールを推奨する。
- 侵襲性フサリウム症患者には積極的な抗真菌薬療法が必要で、アムホテリシン B 脂質製剤、またはボリコナゾールによる初期治療を推奨する。
- 重度の免疫抑制および、または重症例においては、アムホテリシン B 脂質製剤とボリコナゾールの併用療法を検討してもよい。
- 化学療法や造血幹細胞移植を受けている血液悪性腫瘍患者など侵襲性フサリウム症のリスクが高い患者に対しては、四肢の皮膚の検査を十分に行い、疑わしい病変（特に趾間真菌症や爪真菌症）を培養しフサリウム属が陽性である患者にはボリコナゾールまたはポサコナゾールで一次予防を行うことが望ましい。
- フサリウム症の既往のある患者には、免疫抑制の強い時期における感染の再発を防ぐために、抗真菌薬の二次予防を推奨する。

フサリウム症の抗真菌薬治療レジメン

レジメン	抗真菌薬	1 回あたりの用量	1 日あたりの回数	投与経路、期間
侵襲性、播種性				
	VRCZ	初日 6 mg/kg	2 回	点滴静注
		2 日目以降 3～4 mg/kg	2 回	点滴静注
	L-AMB	4.5～5.0 mg/kg 以上	1 回	点滴静注 1–2 週 or 症状改善まで
	PSCZ	初日 300 mg	2 回	点滴静注
		2 日目以降 300 mg	1 回	点滴静注
侵襲性、播種性 **（重症、薬剤感受性不明時）**				
	VRCZ+L-AMB	上記、用量参照	上記、回数参照	上記、投与経路、期間参照
角膜炎				
	外用剤（ナタマイシン、ボリコナゾール、アムホテリシン B）			
	VRCZ	初日 6 mg/kg	2 回	点滴静注
		2 日目以降 3～4 mg/kg	2 回	点滴静注
	VRCZ*	初日 400 mg	2 回	内服
		2 日目以降 200 mg	2 回	内服
	PSCZ	初日 300 mg	2 回	内服
		2 日目以降 300 mg	1 回	内服
爪真菌症		2 日目以降 150-200 g	2 回	内服
	VRCZ*	初日 400 mg	2 回	内服
		2 日目以降 200 mg	2 回	内服
予防				
	VRCZ*	初日 400 mg	2 回	内服
		2 日目以降 200 mg	2 回	内服
	PSCZ	初日 300 mg	2 回	内服
		2 日目以降 300 mg	1 回	内服

（注意）＊TDM による用量調整をすること.

Literature review

治療方針

フサリウム属菌は、ほとんどの抗真菌薬に対して in vitro で比較的高い耐性を示す[3, 7, 63-79]。フサリウム属菌の多くは、アスペルギルス属菌よりも高いアムホテリシン B の最小発育阻止濃度（MIC）を示す。ボリコナゾールおよびポサコナゾールは、イトラコナゾールやフルコナゾールよりもフサリウム属菌に対して高い抗真菌活性を有する。フサリウム複合体種の薬剤感受性は、種によって異なる[79]。*F. solani* と *F. verticillioides* は他のフサリウム属菌よりアゾール系薬剤の MIC 値が高く、*F. solani* と比較して、*F. oxysporum* と *F. verticillioides* はアムホテリシン B 、ボリコナゾールおよびポサコナゾールの MIC 値が低く、*F. moniliforme* はアムホテリシン B の MIC 値が低かった。また、キャンディン系薬剤（カスポファンギン、ミカファンギン）はフサリウム属菌に活性がないことに留意する。

各フサリウム属菌に対する抗真菌薬の感受性や耐性を定義するブレイクポイントは確立されていない[28]。一方で、各種菌種 1,050 株の ECV（Epidemiological Cutoff Value）値が報告されている[80]。FSSC の ECV は、アムホテリシン B で 8 μg/mL、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾールでいずれも 32 μg/mL であった。*F. oxysporum* の ECV は、アムホテリシン B とポサコナゾールが 8 μg/mL、ボリコナゾールが 16 μg/mL、イトラコナゾールが 32 μg/mL であった。これらの in vitro データの臨床的意義は明らかでない。フサリウム属菌は抗真菌薬に対して限定的かつ種による異なる感受性を示すが、ランダム化試験は行われていないため、フサリウム症の最適な治療法は確立されていない[81]。リアルワールドにおいては、アムホテリシン B とボリコナゾールは、侵襲型、播種型に対して最もよく使用される薬剤である。

1. 角膜炎

抗真菌薬に対するフサリウム属菌の感受性が菌種により異なること、局所用抗真菌薬の組織浸透性が低いこと、病状が悪化した場合、角膜穿孔や眼内炎をも引き起こす重症になりうること、などから画一的な治療推奨は困難なものとなっている。例えば、*F. solani* による角膜炎は、非 *F. solani* 症例と比較して、治癒までの時間が長く、その後の追跡調査において、最高矯正視力も悪化した[82]とする報告がある。

フサリウム角膜炎の第一選択治療は、外用抗真菌薬単独または全身性抗真菌薬との併用である。特に免疫不全患者や重症患者には、外用薬と全身投与の併用治療が望ましい。ナタマイシン懸濁液（5 mg/mL）、アムホテリシン B 点眼液（1.5 mg/mL）、ボリコナゾールも使用される[17, 83-85]。フサリウムによる角膜炎を含めた真菌性角膜炎の治療でナタマイシン外用薬とボリコナゾール外用薬を比較した無作為化試験では、角膜潰瘍の治癒と視力改善にナタマイシンがボリコナゾールより有効であったことが示唆されている[86]。ボリコナゾールによる全身療法の追加治療は、特に重症例によく使用される[36, 83]。入院患者では、ボリコナゾールのローディング用量として、12 時間ごとに 6 mg/kg を 2 回静脈内投与し、その後 12 時間ごとに 4 mg/kg を静脈内投与する。外来患者には、ボリコナゾール、ポサコナゾールを経口投与する。

局所抗真菌療法も受けたフサリウム角膜炎患者 72 人において、ボリコナゾール経口投与についてプラセボ群と比較した無作為化試験の二次解析では、ボリコナゾール経口投与群は穿孔または治療的貫通角膜移植のリスクを 0.43 倍に減少させた[87]。一方で、小規模な症例報告では局所療法や全身療法に反応が不良であった患者に対して、ボリコナゾールの角膜内投与を追加したところ、一部の患者で奏功したが他の患者では有効ではなかったと報告されている[88-90]。

抗真菌薬治療の治療期間は、患者の反応によって異なり、眼科検査によって頻繁に評価する必要がある。多くの患者は、数ヶ月の治療を必要とする。真菌性角膜炎のレトロスペクティブな研究では、フサリウムが最も一般的な病原体で 78 眼中 29 眼（37%）に発生したとあり、治療の平均期間は 81 日（20 日～1 年）であり、治癒までの期間は平均 57 日（8 日～300 日）であったと報告されている [91]。抗真菌療法に反応しない患者は、角膜移植を必要とする。

2. 爪真菌症

フサリウム爪真菌症は治療が困難であり、爪の剥離の有無にかかわらず、全身抗真菌療法または外用療法の長期治療をおこなっても治療失敗率が高い [92]。推奨される治療として、ボリコナゾールは、ローディング用量として 400 mg を 12 時間ごとに 2 回経口投与し、その後、200 mg を 1 日 2 回経口投与する。全身性抗真菌薬治療に反応しない患者には、局所用アムホテリシン B による爪の剥離を補助的に行うが、重度の免疫不全の患者には通常避けなければならない。しばしば数ヶ月の治療を必要とし、その期間は患者の全般的な免疫抑制状態と治療に対する反応によって異なる。

イトラコナゾールおよびテルビナフィンの経口投与は、爪フサリウム症の治療として一般的に用いられているが、一部の報告 [93-95]で免疫不全の患者において有効であることが観察されているものの、すべての報告で有効性が示されているわけではない [96]。一方で、爪の物理的除去、開窓術や外用薬による治療が有効であった例が知られている [97]。

3．侵襲型、播種型

フサリウム症は免疫不全の宿主ではほぼ常に侵襲性を示し、しばしば播種するため、濃厚な治療を行う必要がある。全身性の抗真菌薬投与が治療の基本で、可能であれば感染組織の外科的デブリードマンや感染異物の除去、ソースコントロールが必要となる。特に免疫不全患者の限局性病変の感染組織（副鼻腔、軟部組織、肺結節など）の外科的デブリードマン[98]は重要である。さらに、カテーテル関連フサリウム症では、通常、抗真菌薬投与とカテーテルの抜去で治療を行う[46, 99-102]。

第一選択薬としては、アムホテリシン B 脂質製剤（4.5～5 mg/kg 以上を 1 日 1 回静注）、もしくは、ボリコナゾール（6 mg/kg を 12 時間ごとに 2 回点滴静注し、その後 4 mg/kg を 12 時間ごとに点滴静注）を検討する。フサリウム属の抗真菌薬に対する感受性は様々であるため、上記の 2 剤のうち少なくとも 1 つの抗真菌薬を投与する必要があるため、アムホテリシン B 脂質製剤とボリコナゾールの併用がしばしば使用される[103]。アムホテリシン B 脂質製剤とボリコナゾールによる併用療法は、重度の免疫抑制および、または重症の症例、または単剤療法中に皮膚病変の増加または血液培養が持続的に陽性である患者において積極的に検討すべきである。ボリコナゾールによる静脈内治療から経口治療（200～300 mg を 1 日 2 回経口投与）へのスイッチは、患者の服薬コンプライアンスが良好であり、経口薬を吸収することができる場合に、注射薬で著しい効果が得られた場合に検討する。ボリコナゾールの経口投与が難しい場合は、ポサコナゾール（300 mg、1 日 1 回経口投与）も選択肢となる。抗真菌薬による治療期間は、感染部位と範囲、患者の基礎疾患と免疫状態、継続的な免疫抑制の必要性、治療に対する反応などによって決定する。一般的に、感染症のすべての徴候や症状が消失し、X 線写真の異常が改善、あるいは安定し、免疫状

態が改善するまで続けられる。従って、重度の免疫抑制状態にある場合、抗真菌薬投与は場合によっては数ヶ月またはそれ以上継続することもある。

侵襲性、播種性の場合、免疫抑制薬の投与量を可能な限り減らし、顆粒球または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G-CSF または GM-CSF）、G-CSF または G-CSF とデキサメタゾン刺激顆粒球輸血、インターフェロンγ製剤などの補助的な免疫療法を使用することなどを積極的に行う必要があるが、フサリウム症に対するこれらの治療法の有効性は確立されていない[104, 105]。

予防

フサリウム症は予後不良であり、抗真菌薬に対するフサリウムの感受性も様々であり、リスクがある場合には予防が重要となる。

1. 一次予防

化学療法や造血幹細胞移植を受けている血液悪性腫瘍の患者など、侵襲性フサリウム症のリスクが高い患者には以下が推奨される[7, 15, 44, 45]。

- 皮膚障害を起こすリスクのある活動の回避。
- 皮膚障害部位の水道水への接触回避。
- 抗がん剤治療開始前に、爪真菌症、趾間擦過傷、爪甲剥離症の検査と治療、感染創がある場合は外科的デブリードマンを行う。
- 可能であれば、皮膚障害部位が治癒するまで重度の免疫抑制療法を延期する。
- リスクの高い期間中は、空気や水に関する適切な予防策をとる。
- HEPA フィルターや陽圧隔離室の使用し、一方で、水道水の使用を避ける。
- リスクの高い患者がシャワーを使用する前に十分に洗浄する[106]。

入院時に趾間擦過傷および、または爪真菌症があり、その病変の培養でフサリウム属菌が検出された血液悪性腫瘍の患者は、侵襲性疾患を発症するリスク

が高いことが示されている[107]。また、皮膚病変の培養が陽性で予防処置を受けなかった 5 人の患者は後に、4 人が侵襲性フサリウム症を発症していたという報告もある[108]。一方、ボリコナゾールまたはポサコナゾールによる予防投与を受けた患者 6 人は、侵襲性フサリウム症を発症しなかった[108]。

上記の予防策に加えて、以下のようなフサリウムに特異的な予防を推奨する。

- 入院時に四肢の皮膚科的検査を行い、疑わしい病変（特に趾間擦過傷や爪真菌症）の培養検査が陽性となった患者には、ボリコナゾールまたはポサコナゾールを用いた一次予防を行う。
- 真菌は培養で増殖するのに数日かかるため、顕微鏡で菌糸が観察されたら予防を開始する。数日後に判明する培養検査結果で調整する。
- ボリコナゾールはローディング用量として 400 mg を 12 時間おきに 2 回に分けて経口投与し、その後 1 日 2 回 200 mg を経口投与する。
- ポサコナゾールは，初日に 300 mg を 12 時間ごとにローディング投与し、2 日目から 1 日 300 mg を維持量として投与する。

2. 二次予防

過去にフサリウム症に罹患したことのある患者では、免疫抑制がかかる期間中の感染再発を防ぐために、二次抗真菌薬予防を行う。二次予防は、患者が化学療法を受けるとき、造血幹細胞移植を受けるとき、または移植片対宿主病の管理のために免疫抑制が著しく増加するときに行うべきである。

侵襲性フサリウム感染症の既往のある患者においては、以下のような対応をとることが望ましい[7]。

- 免疫抑制療法開始前に血液培養や CT などの画像診断による残存感染病巣の評価

- 抗真菌薬（ボリコナゾール、ポサコナゾール、アムホテリシン B 脂質製剤）による予防
- 可能であれば、より免疫抑制の少ない治療法を適用する（例：抗悪性腫瘍剤の投与量を減らすなど)。
- 移植片対宿主病、移植片不全、サイトメガロウイルス再活性化による免疫抑制効果を低減するために、同種造血幹細胞移植のドナーを慎重に選択する。
- 好中球減少が予想される期間に、顆粒球コロニー刺激因子とデキサメタゾンによる顆粒球輸血を考慮する[104, 105]。
- 可能であれば、グルココルチコイドによる経験的治療の前に移植片対宿主病を鑑別し、移植片対宿主病に対しては可能な限り低い免疫抑制レジメンで迅速に治療し、グルココルチコイドの漸減に慎重に対応する。

多施設共同レトロスペクティブ研究では、播種性フサリウム症の治療にいったん成功し、その後の免疫抑制期間に晒されたフサリウム症罹患患者の二次予防の効果について評価した[109]。播種性フサリウム症患者 28 人のうち、二次予防を受けなかった患者 2 人中 2 人、予防を受けた患者 26 人中 3 人（ほとんどがボリコナゾールによる）に再発がみられた[109]。

予後

フサリウム症の予後は、患者の免疫状態に直接関係し、免疫不全が持続する患者では非常に高い死亡率を示す。播種性フサリウム感染症による総死亡率は 60～80%である[7, 48, 110-112]。血液悪性腫瘍を基礎疾患とするフサリウム症患者 84 人の解析では、30 日および 90 日生存率は、それぞれ 50%および 21%であった[113]。持続的な好中球減少症と最近のステロイド療法は、予後不良と関連する独

立した因子であった。予後不良因子を有する患者は生存しなかったが、これらの因子をいずれも有さない患者の生存率は 67 パーセントであった。

文献

1. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of Fusarium species. Clin Microbiol Rev 1994; 7:479.
2. Elvers KT, Leeming K, Moore CP, Lappin-Scott HM. Bacterial-fungal biofilms in flowing water photo-processing tanks. J Appl Microbiol 1998; 84:607.
3. Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Monzón A, et al. Antifungal susceptibility profile of clinical Fusarium spp. isolates identified by molecular methods. J Antimicrob Chemother 2008; 61:805.
4. Al-Hatmi AM, Hagen F, Menken SB, et al. Global molecular epidemiology and genetic diversity of Fusarium, a significant emerging group of human opportunists from 1958 to 2015. Emerg Microbes Infect 2016; 5:e124.
5. van Diepeningen AD, Al-Hatmi AMS, Brankovics B, de Hoog GS. Taxonomy and clinical spectra of Fusarium species: Where do we stand in 2014? Curr Clin Microbiol Rep 2014; 1:10.
6. Mayayo E, Pujol I, Guarro J. Experimental pathogenicity of four opportunist Fusarium species in a murine model. J Med Microbiol 1999; 48:363.
7. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2007; 20:695.
8. Balajee SA, Borman AM, Brandt ME, et al. Sequence-based identification of Aspergillus, fusarium, and mucorales species in the clinical mycology laboratory: where are we and where should we go from here? J Clin Microbiol 2009; 47:877.

9. Fleming RV, Anaissie EJ. Hyalohyphomycosis - Infection due to hyaline moulds. In: Diagnosis and Treatment of Human Mycoses, Hospenthal DR, Rinaldi MG (Eds), Humana Press, Totowa 2008. p.201.
10. O'Donnell K, Sutton DA, Rinaldi MG, et al. Internet-accessible DNA sequence database for identifying fusaria from human and animal infections. J Clin Microbiol 2010; 48:3708.
11. Healy M, Reece K, Walton D, et al. Use of the Diversi Lab System for species and strain differentiation of Fusarium species isolates. J Clin Microbiol 2005; 43:5278.
12. de Almeida JN Júnior, Sztajnbok J, da Silva AR Junior, et al. Rapid identification of moulds and arthroconidial yeasts from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry. Med Mycol 2016; 54:885.
13. Triest D, Stubbe D, De Cremer K, et al. Use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of molds of the Fusarium genus. J Clin Microbiol 2015; 53:465.
14. Silveira FP, Queiroz-Telles F, Nucci M. Invasive mold infections. In: Diagnosis of fungal infections, Maertens JA, Marr KA (Eds), Informa Healthcare, 2007. p.171.
15. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by Fusarium species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. Clin Infect Dis 2002; 35:909.
16. Rippon JW, Larson RA, Rosenthal DM, Clayman J. Disseminated cutaneous and peritoneal hyalohyphomycosis caused by Fusarium species: three cases and review of the literature. Mycopathologia 1988; 101:105.
17. Kerr CM, Perfect JR, Craven PC, et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 1983; 99:334.

18. Flynn JT, Meislich D, Kaiser BA, et al. Fusarium peritonitis in a child on peritoneal dialysis: case report and review of the literature. Perit Dial Int 1996; 16:52.
19. Kurien M, Anandi V, Raman R, Brahmadathan KN. Maxillary sinus fusariosis in immunocompetent hosts. J Laryngol Otol 1992; 106:733.
20. Madhavan M, Ratnakar C, Veliath AJ, et al. Primary disseminated fusarial infection. Postgrad Med J 1992; 68:143.
21. Sander A, Beyer U, Amberg R. Systemic Fusarium oxysporum infection in an immunocompetent patient with an adult respiratory distress syndrome (ARDS) and extracorporal membrane oxygenation (ECMO). Mycoses 1998; 41:109.
22. Murray CK, Beckius ML, McAllister K. Fusarium proliferatum superficial suppurative thrombophlebitis. Mil Med 2003; 168:426.
23. Sturm AW, Grave W, Kwee WS. Disseminated Fusarium oxysporum infection in patient with heatstroke. Lancet 1989; 1:968.
24. Pflugfelder SC, Flynn HW Jr, Zwickey TA, et al. Exogenous fungal endophthalmitis. Ophthalmology 1988; 95:19.
25. Gabriele P, Hutchins RK. Fusarium endophthalmitis in an intravenous drug abuser. Am J Ophthalmol 1996; 122:119.
26. Jakle C, Leek JC, Olson DA, Robbins DL. Septic arthritis due to Fusarium solani. J Rheumatol 1983; 10:151.
27. Bourguignon RL, Walsh AF, Flynn JC, et al. Fusarium species osteomyelitis. Case report. J Bone Joint Surg Am 1976; 58:722.
28. Torres HA, Kontoyiannis DP. Hyalohyphomycoses (hyaline moulds). In: Essentials of Clinical Mycology, 2nd ed, Kauffman C, Pappas PG, Sobel JD (Eds), Springer, New York 2011. p.281.

29. Krátká J, Kovácziková E. The effect of temperature and age of strains of Fusarium oxysporum on its enzymatic activity. Zentralbl Bakteriol Naturwiss 1979; 134:154.
30. Dóczi I, Gyetvai T, Kredics L, Nagy E. Involvement of Fusarium spp. in fungal keratitis. Clin Microbiol Infect 2004; 10:773.
31. Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, et al. Multistate outbreak of Fusarium keratitis associated with use of a contact lens solution. JAMA 2006; 296:953.
32. Khor WB, Aung T, Saw SM, et al. An outbreak of Fusarium keratitis associated with contact lens wear in Singapore. JAMA 2006; 295:2867.
33. Patel A, Hammersmith K. Contact lens-related microbial keratitis: recent outbreaks. Curr Opin Ophthalmol 2008; 19:302.
34. Saw SM, Ooi PL, Tan DT, et al. Risk factors for contact lens-related fusarium keratitis: a case-control study in Singapore. Arch Ophthalmol 2007; 125:611.
35. Bullock JD, Elder BL, Khamis HJ, Warwar RE. Effects of time, temperature, and storage container on the growth of Fusarium species: implications for the worldwide Fusarium keratitis epidemic of 2004-2006. Arch Ophthalmol 2011; 129:133.
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fusarium keratitis--multiple states, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55:400.
37. Bullock JD, Elder BL, Warwar RE, et al. Mechanism of drug failure in fusarium keratitis, 2004-2006. N Engl J Med 2014; 370:88.
38. Romano C, Papini M, Ghilardi A, Gianni C. Onychomycosis in children: a survey of 46 cases. Mycoses 2005; 48:430.

39. Brilhante RS, Cordeiro RA, Medrano DJ, et al. Onychomycosis in Ceará (Northeast Brazil): epidemiological and laboratory aspects. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005; 100:131.

40. Kawakita A, Tanizawa A. Suzuki K., et al. Disseminated Fusariumu infection in a patient with acute lymphoblastic leukemia. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 50 (4):624-628, 2013 (in Japanese)

41. Muraosa Y, Oguchi M, Yahiro M, Watanabe A, Yaguchi T, Kamei K. Epidemiological Study of Fusarium Species Causing Invasive and Superficial Fusariosis in Japan. Med Mycol J 2017; 58:E5-13.

42. Inoue Y, Ohashi Y, Shimomura Y, Sotozono C, Hatano H, Fukuda M, Eguchi H, Araki-Sasaki K, Suzuki T, Hoshi S, Asari S, Sunada A, Kimura K, Yaguchi T, Makimura K & Multicenter Study Group of Fungal Keratitis in Japan. Multicenter prospective observational study of fungal keratitis in Japan: analyses of culture-positive cases. Jpn J Ophthalmology 2022; 66:227–239.

43. Moretti ML, Busso-Lopes AF, Tararam CA, et al. Airborne transmission of invasive fusariosis in patients with hematologic malignancies. PLoS One 2018; 13:e0196426.

44. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, et al. Fusariosis associated with pathogenic fusarium species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. Clin Infect Dis 2001; 33:1871.

45. Hino Y, Muraosa Y, Oguchi M, Yahiro M, Yarita K, Watanabe A, Sakaida E, Yokote K, Kamei K. Drain outlets in patient rooms as sources for invasive fusariosis: an analysis of patients with haematological disorders. J Hosp Infect 2020; 105:518-526.

46. Carlesse F, Amaral AC, Gonçalves SS, et al. Outbreak of Fusarium oxysporum infections in children with cancer: an experience with 7 episodes of catheter-related fungemia. Antimicrob Resist Infect Control 2017; 6:93.

47. Chan TS, Au-Yeung R, Chim CS, et al. Disseminated fusarium infection after ibrutinib therapy in chronic lymphocytic leukaemia. Ann Hematol 2017; 96:871.

48. Boutati EI, Anaissie EJ. Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. Blood 1997; 90:999.

49. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis 2010; 50:1091.

50. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. Clin Infect Dis 2007; 45:1161.

51. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica 2006; 91:1068.

52. Nucci M, Garnica M, Gloria AB, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. Clin Microbiol Infect 2013; 19:745.

53. Grigis A, Farina C, Symoens F, et al. Nosocomial pseudo-outbreak of Fusarium verticillioides associated with sterile plastic containers. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:50.

54. Nucci M, Carlesse F, Cappellano P, et al. Earlier diagnosis of invasive fusariosis with Aspergillus serum galactomannan testing. PLoS One 2014; 9:e87784.

55. Liu K, Howell DN, Perfect JR, Schell WA. Morphologic criteria for the preliminary identification of Fusarium, Paecilomyces, and Acremonium species by histopathology. Am J Clin Pathol 1998; 109:45.

56. Hayden RT, Isotalo PA, Parrett T, et al. In situ hybridization for the differentiation of Aspergillus, Fusarium, and Pseudallescheria species in tissue section. Diagn Mol Pathol 2003; 12:21.

57. Salehi E, Hedayati MT, Zoll J, et al. Discrimination of Aspergillosis, Mucormycosis, Fusariosis, and Scedosporiosis in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Specimens by Use of Multiple Real-Time Quantitative PCR Assays. J Clin Microbiol 2016; 54:2798.

58. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Clin Infect Dis 2004; 39:199.

59. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin Infect Dis 2005; 41:654.

60. Nucci M, Barreiros G, Reis H, et al. Performance of 1,3-beta-D-glucan in the diagnosis and monitoring of invasive fusariosis. Mycoses 2019; 62:570.

61. Aquino VR, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. Mycopathologia 2007; 163:191.

62. Tortorano AM, Esposto MC, Prigitano A, et al. Cross-reactivity of Fusarium spp. in the Aspergillus Galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 2012; 50:1051.

63. Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. Rev Iberoam Micol 2003; 20:121.

64. Tortorano AM, Prigitano A, Esposto MC, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) epidemiological survey on invasive infections due to Fusarium species in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33:1623.

65. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. Lancet Infect Dis 2005; 5:775.

66. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, et al. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:917.

67 Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, et al. In vitro activities of investigational triazoles against Fusarium species: effects of inoculum size and incubation time on broth microdilution susceptibility test results. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:3298.

68. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, et al. Microdilution susceptibility testing

of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of Aspergillus and Fusarium species. J Clin Microbiol 1999; 37:3946.

69. Espinel-Ingroff A, Chaturvedi V, Fothergill A, Rinaldi MG. Optimal testing conditions for determining MICs and minimum fungicidal concentrations of new and established antifungal agents for uncommon molds: NCCLS collaborative study. J Clin Microbiol 2002; 40:3776.

70. Meletiadis J, Meis JF, Mouton JW, et al. Comparison of NCCLS and 3-(4,5-dimethyl-2-Thiazyl)-2, 5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) methods of in vitro susceptibility testing of filamentous fungi and development of a new simplified method. J Clin Microbiol 2000; 38:2949.

71. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus. J Clin Microbiol 2004; 42:4419.

72. Szekely A, Johnson EM, Warnock DW. Comparison of E-test and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of molds. J Clin Microbiol 1999; 37:1480.

73. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:2009.

74. Tortorano AM, Prigitano A, Dho G, et al. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility patterns of 75 clinical isolates of Fusarium spp. from northern Italy. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:2683.

75. Speeleveld E, Gordts B, Van Landuyt HW, et al. Susceptibility of clinical isolates

of Fusarium to antifungal drugs. Mycoses 1996; 39:37.

76. Cornely OA, Schmitz K, Aisenbrey S. The first echinocandin: caspofungin. Mycoses 2002; 45 Suppl 3:56.

77. Debourgogne A, de Hoog S, Lozniewski A, Machouart M. Amphotericin B and voriconazole susceptibility profiles for the Fusarium solani species complex: comparison between the E-test and CLSI M38-A2 microdilution methodology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31:615.

78. Guinea J, Peláez T, Recio S, et al. In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and fluconazole against 1,007 isolates of zygomycete, Candida, Aspergillus, Fusarium, and Scedosporium species. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:1396.

79. Al-Hatmi AM, van Diepeningen AD, Curfs-Breuker I, et al. Specific antifungal susceptibility profiles of opportunists in the Fusarium fujikuroi complex. J Antimicrob Chemother 2015; 70:1068.

80. Espinel-Ingroff A, Colombo AL, Cordoba S, et al. International Evaluation of MIC Distributions and Epidemiological Cutoff Value (ECV) Definitions for Fusarium Species Identified by Molecular Methods for the CLSI Broth Microdilution Method. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:1079.

81. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. Clin Microbiol Infect 2004; 10 Suppl 1:67.

82. Oechsler RA, Feilmeier MR, Miller D, et al. Fusarium keratitis: genotyping, in vitro susceptibility and clinical outcomes. Cornea 2013; 32:667.

83. Alfonso EC, Cantu-Dibildox J, Munir WM, et al. Insurgence of Fusarium keratitis associated with contact lens wear. Arch Ophthalmol 2006; 124:941.

84. Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, et al. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. Am J Ophthalmol 2007; 143:151.

85. Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, et al. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. Br J Ophthalmol 2008; 92:871.

86. Sharma S, Das S, Virdi A, et al. Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial. Br J Ophthalmol 2015; 99:1190.

87. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, et al. Adjunctive Oral Voriconazole Treatment of Fusarium Keratitis: A Secondary Analysis From the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. JAMA Ophthalmol 2017; 135:520.

88. Sharma N, Agarwal P, Sinha R, et al. Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: case series. Br J Ophthalmol 2011; 95:1735.

89. Siatiri H, Daneshgar F, Siatiri N, Khodabande A. The effects of intrastromal voriconazole injection and topical voriconazole in the treatment of recalcitrant Fusarium keratitis. Cornea 2011; 30:872.

90. Kalaiselvi G, Narayana S, Krishnan T, Sengupta S. Intrastromal voriconazole for deep recalcitrant fungal keratitis: a case series. Br J Ophthalmol 2015; 99:195.

91. Yildiz EH, Abdalla YF, Elsahn AF, et al. Update on fungal keratitis from 1999 to 2008. Cornea 2010; 29:1406.

92. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S, Iorizzo M. Treatment of nondermatophyte mold and Candida onychomycosis. Dermatol Clin 2003; 21:491.

93. Hattori N, Shirai A, Sugiura Y, et al. Onychomycosis caused by Fusarium proliferatum. Br J Dermatol 2005; 153:647.

94. Gupta AK, Baran R, Summerbell RC. Fusarium infections of the skin. Curr Opin Infect Dis 2000; 13:121.

95. Guilhermetti E, Takahachi G, Shinobu CS, Svidzinski TI. Fusarium spp. as agents of onychomycosis in immunocompetent hosts. Int J Dermatol 2007; 46:822.

96. Baudraz-Rosselet F, Ruffieux C, Lurati M, et al. Onychomycosis insensitive to systemic terbinafine and azole treatments reveals non-dermatophyte moulds as infectious agents. Dermatology 2010; 220:164.

97. Taga F, Anzawa K, Ono H, Futatsusa T, Yamaguchi R, Takeda K, Mochizuki T, Shimizu A. Possibly the first case of onychomycosis by Fusarium lactis: Case presentation and literature review of onychomycosis by Fusarium spp. The Journal of Dermatology DOI: 10.1111/1346-8138.16931

98. Lupinetti FM, Giller RH, Trigg ME. Operative treatment of Fusarium fungal infection of the lung. Ann Thorac Surg 1990; 49:991.

99. Velasco E, Martins CA, Nucci M. Successful treatment of catheter-related fusarial infection in immunocompromised children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14:697.

100. Eljaschewitsch J, Sandfort J, Tintelnot K, et al. Port-a-cath-related Fusarium oxysporum infection in an HIV-infected patient: treatment with liposomal amphotericin B. Mycoses 1996; 39:115.

101. Kiehn TE, Nelson PE, Bernard EM, et al. Catheter-associated fungemia caused by Fusarium chlamydosporum in a patient with lymphocytic lymphoma. J Clin Microbiol 1985; 21:501.

102. Raad I, Hachem R. Treatment of central venous catheter-related fungemia due to Fusarium oxysporum. Clin Infect Dis 1995; 20:709.

103. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al. Mold infections of the central nervous system. N Engl J Med 2014; 371:150.
104. Dignani MC, Anaissie EJ, Hester JP, et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study. Leukemia 1997; 11:1621.
105. Hennequin C, Benkerrou M, Gaillard JL, et al. Role of granulocyte colony-stimulating factor in the management of infection with Fusarium oxysporum in a neutropenic child. Clin Infect Dis 1994; 18:490.
106. Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC, et al. Cleaning patient shower facilities: a novel approach to reducing patient exposure to aerosolized Aspergillus species and other opportunistic molds. Clin Infect Dis 2002; 35:E86.
107. Varon AG, Nouer SA, Barreiros G, et al. Superficial skin lesions positive for Fusarium are associated with subsequent development of invasive fusariosis. J Infect 2014; 68:85.
108. Varon AG, Nouér SA, Barreiros G, et al. Antimold Prophylaxis May Reduce the Risk of Invasive Fusariosis in Hematologic Patients with Superficial Skin Lesions with Positive Culture for Fusarium. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:7290.
109. Nucci M, Shoham S, Abdala E, et al. Outcomes of patients with invasive fusariosis who undergo further immunosuppressive treatments, is there a role for secondary prophylaxis? Mycoses 2019; 62:413.
110. Martino P, Gastaldi R, Raccah R, Girmenia C. Clinical patterns of Fusarium infections in immunocompromised patients. J Infect 1994; 28 Suppl 1:7.
111. Gamis AS, Gudnason T, Giebink GS, Ramsay NK. Disseminated infection with Fusarium in recipients of bone marrow transplants. Rev Infect Dis 1991; 13:1077.

112. Venditti M, Micozzi A, Gentile G, et al. Invasive Fusarium solani infections in patients with acute leukemia. Rev Infect Dis 1988; 10:653.

113. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and Fusarium infection. Cancer 2003; 98:315.

スケドスポリウム症（Scedosporiosis）

I　スケドスポリウム症の特徴

Executive summary

● スケドスポリウム属は土壌や自然水など環境中に広く存在しており、臨床症例では *Scedosporium apiospermum* と *Scedosporium boydii* の分離頻度が高い。

● スケドスポリウム属に対して、ボリコナゾールは他のアゾール系薬（ポサコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール）よりもMICが低い傾向にある。

● *S. apiospermum* と *S. boydii* の抗真菌薬感受性パターンに大きな差はなく、両菌種ともキャンディン系薬に対しては同等の感受性を示し、アムホテリシンBには耐性である。ただし、いずれの抗真菌薬もスケドスポリウム属に対する epidemiological cutoff value や clinical breakpoint は設定されていない。

● 侵襲性スケドスポリウム症は、血液悪性疾患や臓器移植後の免疫不全患者にみられ、罹患臓器は肺、皮膚、脳、心血管系が多い。

● 津波や地震の被災、溺水などもスケドスポリウム症のリスク因子として知られている。溺水後に肺感染を起こし、中枢神経系にまで感染が及んだ症例もある。

Literature review

原因真菌の微生物学的特徴

スケドスポリウム属は至るところに存在する腐生菌であり、主に温帯地域に生息している[1)]。現在、スケドスポリウム属には、10菌種（*Scedosporium apiospermum*, *S. boydii*, *S. angustum*, *S. ellipsoideum*, *S. fusoideum*, *S. aurantiacum*, *S. minutisporum*, *S. dehoogii*, *S. desertorum*, *S. cereisporum*）が含まれている。*Lomentospora prolificans* は、以前は *Scedosporium prolificans* と呼ばれていたが、現在はロメントスポリウム症の原因真菌とさ

れている（【参考】の項参照）。また、前半3菌種を*S. apiospermum* species complexとすることも以前提唱されたが[2]、後述するように菌種間で微生物学的及び臨床的特徴に違いが見られるため、菌種レベルまで同定することの重要性が報告されている[3]。土壌から分離される真菌のなかでスケドスポリウム属が占める割合や菌種の分布には地域差がみられるが、臨床現場では*S. apiospermum*と*S. boydii*の分離頻度が高い[4,5]。

S. apiospermum species complex 17株を含むスケドスポリウム属19株の大部分の菌株に対して、ボリコナゾールとポサコナゾールは、イサブコナゾールおよびイトラコナゾールよりも低いMICを示した[6]。また、オーストラリアとニュージーランドで分離されたスケドスポリウム属17株 (*S. apiospermum* [1株], *S. apiospermum*/*S. boydii* [9株], *S. aurantiacum* [7株]) に対する薬剤感受性試験の結果、ボリコナゾール、ポサコナゾール、イサブコナゾールの順にMICが低い傾向がみられた[7]。*S. apiospermum*と*S. boydii*の抗真菌薬感受性（*in vitro* MIC）に大きな差はないが、*S. boydii*の方がアゾール系薬のMICが低い傾向も確認されている（表1）。両菌種ともキャンディン系薬に対しては同等の感受性を示し、アムホテリシンBには耐性である[3]。ただし、いずれの抗真菌薬もスケドスポリウム属に対するブレークポイントは設定されていない。

表1　*S. apiospermum* と *S. boydii* 臨床分離株の *in vitro* 抗真菌薬感受性

	MIC_{50}/MIC_{90}* (range)	
	S. apiospermum (n=48)	*S. boydii* (n=15)
イトラコナゾール	1/16 (0.25–16)	0.5/2 (0.125–16)
ボリコナゾール	0.5/1 (0.06–2)	0.25/0.5 (0.25–0.5)
ポサコナゾール	1/2 (0.25–2)	0.5/16 (0.125–16)
アムホテリシンB	8/16 (1–16)	8/16 (8–16)
カスポファンギン	1/2 (0.5–8)	1/2 (0.125–2)
ミカファンギン	0.25/1 (0.125–1)	0.25/1 (0.125–2)

* MIC_{50}/MIC_{90} は、各菌種において、50%および90%の分離株で増殖を阻害した最小濃度 (mg/L) を示す。文献3をもとに筆者作成。

臨床的特徴

スケドスポリウム属による感染症は、mycetoma（菌腫）と scedosporiosis（スケドスポリウム症）の 2 つの病態に大別される。侵襲性スケドスポリウム症の発症にも地域差はみられるが、基礎疾患の影響が大きい[8,9]。一般に血液悪性疾患や臓器移植後の免疫不全患者にみられ、罹患臓器は肺、皮膚、脳が多い[10-16]。明らかな播種性病変を呈さずに、続発性の中枢神経系の感染を起こすことがあり、骨関節や副鼻腔感染の報告もある[17,18]。リスク因子のない患者では副鼻腔炎や侵襲性耳炎が報告されている。スケドスポリウム属は、嚢胞性線維症患者の呼吸器検体から分離されることが多く、アスペルギルス属に次いで分離頻度が高い[19-21]。慢性肺疾患との関連は明らかでないが、スケドスポリウム属の気道内定着は侵襲性スケドスポリウム症のリスク因子になるかもしれない[16,22,23]。その他、津波や地震の被災、溺水などがスケドスポリウム症のリスク因子として知られている[24-27]。溺水後に肺感染を起こし、血行性播種により脳感染を起こす場合と篩板（cribriform plate）を通って中枢神経系へ直接浸潤する場合がある。また、外傷後の眼感染も報告されている[28]。米国からの報告では、肝移植と心臓移植のレシピエントで糸状菌感染症を起こした 53 例中、アスペルギルス属が 37 例（69.8%）で最も多く、*S. apiospermum* が 3 例であった[29]。

フランスで 12 年間（2005-2017 年）の侵襲性スケドスポリウム症（proven/probable 症例）に対してレトロスペクティブ観察研究が行われた[3]。分離株は The National Reference Center for Invasive Mycoses and Antifungals（NRCMA）によって同定され、*S. apiospermum* 47 例、*S. boydii* 20 例を含む計 90 例を対象に解析された。臨床情報による各症例の分類は、The 2019 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group criteria[30]に基づいて行われた。深部臓器感染では、局所感染と播種性病変を呈するものがある。局所感染はほとんどが筋骨格系、皮膚、肺である。一方、播種性病変は、肺、皮膚、脳、心血管系が多い。約 1/3 で播種性病変を呈し、脳（41%）、心血管系（31%）

が多かった。血液培養は 52 例で施行され 11 例が陽性（21%）であった。*S. apiospermum* 感染症 47 例と *S. boydii* 感染症 20 例の臨床像の比較を表 2 に示す。基礎疾患は、*S. apiospermum* 群では悪性腫瘍（主に血液疾患）が 17 例（36%）、*S. boydii* 群では固形臓器移植が 8 例（40%）（肺移植が 5/8 例）であった。全体的に見ると、*S. boydii* 感染患者の 60%（12/20）は肺病変を呈していたが、*S. apiospermum* 感染患者では 30%（14/47）であった（$P = 0.020$）。同じフランスで行われた別の研究（嚢胞性線維症患者の気道定着菌に関する調査）においても、*S. boydii* が *S. apiospermum* よりも多かった（62% vs 24%）[23]。詳細な原因は不明だが、*S. boydii* の方が肺病変との関連が強いかもしれない。また、血液疾患（特に急性骨髄性白血病）や固形臓器移植患者で播種性病変を呈する場合が多く、*S. apiospermum* は皮膚病変、*S. boydii* は脳感染と真菌血症を呈する頻度が高かった。がん患者や臓器移植のレシピエントは発症から診断までの時間が短く、ブレイクスルー感染症の頻度が高い。早期（7 日以内）の死亡は有意に *S. boydii* 感染患者で多かった。

表 2　*S. apiospermum* 感染症と *S. boydii* 感染症の臨床像の比較

	***S. apiospermum* (n=47)**	***S. boydii* (n=20)**
主要なリスク因子	悪性疾患（慢性リンパ性白血病）、外傷	固形臓器移植（肺移植）、悪性疾患
主要な臨床所見	局所的な骨・関節/皮膚感染	孤発性の肺感染
肺限局病変	20% (7/35)	62% (8/13)
播種性病変	26% (12/47)	35% (7/20)
真菌血症	4% (1/25)	40% (4/10)
30 日後死亡率	9% (4/47)	15% (3/20)
3 か月後死亡率	20% (8/41)	25% (5/20)

文献 3 をもとに筆者作成。

II　スケドスポリウム症の診断

Executive summary

- 感染組織あるいは血液などの無菌検体から菌が培養された場合、確定診断となる。しかし、血液培養陽性率は高くない。
- スケドスポリウム属は、通常の真菌用培地で増殖するが、アスペルギルス属などの増殖が早い菌が混在していると検出が困難な場合がある。スケドスポリウム属の検出を目的とする際には選択培地を組み合わせる。
- アスペルギルスとは異なる集束菌糸や子嚢果、洋梨型の分生子が観察される。
- 遺伝子学的な菌種の同定には、ribosomal DNA の ITS1-5.8S-ITS2 領域や β-tubulin 遺伝子が用いられる。

Literature review

欧米で用いられている侵襲性真菌感染症の診断基準[30]に沿って、proven は患者背景を問わず確定診断例とするが、probable と possible の分類は原則として免疫不全患者でのみ用いることを推奨する。感染組織あるいは血液などの無菌検体から菌が培養された場合に確定診断となる[31]。スケドスポリウム属は、Sabouraud's dextrose agar (SDA) や potato dextrose agar (PDA) などの通常の真菌用培地で容易に増殖するが、アスペルギルス属などの増殖が早い菌が混在していると検出が困難な場合がある。そのため、スケドスポリウム属の検出を目的とする際には benomyl や dichloran を含有する選択培地を組み合わせるとよい。選択培地は検査室で作製することもできるが、市販されているものもある。通常、2-3 日で培養された真菌を PDA でサブカルチャーする（25-30℃、7-14 日間）。アスペルギルス属とは異なる胞子形成が確認される（図 1）[3,32]。

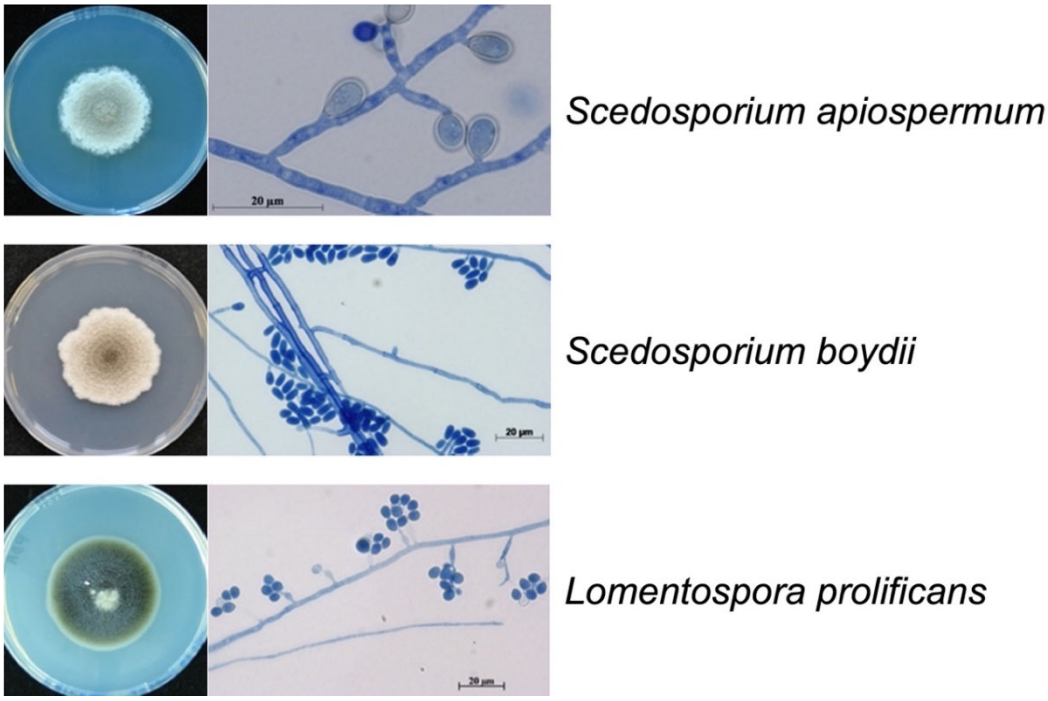


図 1. コロニーの外観（PDA 培地、30°C、7 日間培養後）と分生子産生細胞・分生子。
文献 3 の写真を用いて筆者作図（オリジナルの写真があれば差し替え）。

臨床検体の直接鏡検や病理標本で無色の糸状菌感染を認めるが、肉眼所見のみで詳細な菌種の鑑別は困難である[33,34]。スケドスポリウム属の菌糸の分岐パターンはアスペルギルス属と類似しているが、通常アスペルギルス属の菌糸は分岐角が 45 度であるのに対して、スケドスポリウム属は 60-70 度で横に分岐することが多いとされている。さらに、スケドスポリウム属に特徴的な集束菌糸や子嚢果、洋梨型の分生子がみられる[35]。遺伝子学的な菌種の同定には、ribosomal DNA の ITS1-5.8S-ITS2 領域[36]や、β-tubulin 遺伝子の一部の領域[37]のシーケンスを用いる。

III　スケドスポリウム症の治療

Executive summary

- 臨床データおよび薬剤感受性等を勘案して、本ガイドライン委員会は、感染臓器を問わず、第一選択薬にボリコナゾールを推奨する（II）。
- 初期治療薬の代替薬として、キャンディン系薬（ミカファンギンまたはカスポファンギン）（III-A）、あるいはボリコナゾールとキャンディン系薬の併用療法を考慮する（III-A）。
- 第二選択薬には、ポサコナゾールを推奨する（III-A）。
- イサブコナゾールとイトラコナゾールは感受性が確認できれば使用を考慮してもよい（III-B）。
- アムホテリシンB リポソーム製剤単剤による治療は行わない（IV）。
- 肺結節のような局所病変の場合には根治的な外科切除も考慮する。
- 2023 年 5 月現在、ボリコナゾール以外は本症に対して保険適用外である。

Literature review

治療

アムホテリシンB に対しては *in vitro* で耐性を示し、ブレイクスルー感染症の報告もあることから、他系統の抗真菌薬が優先される[10]。ボリコナゾールによる治療成績はアムホテリシンB よりも優れていたと複数の報告がある[10,14]。しかし、ポサコナゾールやイサブコナゾール、イトラコナゾールの使用を推奨するためのエビデンスは不足している[16,19,38,39]。

抗真菌薬の併用療法は、アムホテリシンBの単剤治療よりも高い臨床効果と生存率の改善が得られているが、ボリコナゾール単剤と比較したエビデンスは乏しい[10, 16, 20, 40]。根治目的の外科的切除も報告されている[3, 41]。

なお、治療期間に関する明確な推奨は困難であり、本症および基礎疾患の重症度等を考慮して症例ごとに検討すべきである。

スケドスポリウム症の抗真菌薬治療レジメン

レジメン	抗真菌薬	1回あたりの用量	1日あたりの回数	投与経路
第一選択薬				
VRCZ 単剤（II）	VRCZ	初日 6 mg/kg	2 回	点滴静注
		2 日目以降 3～4 mg/kg	2 回	点滴静注
	VRCZ	初日 300 mg 40kg 未満は 150 mg	2 回	経口（食間）
		2 日目以降 150～200 mg 40 kg 未満は 100 mg	2 回	経口（食間）
	（注意）TDM による用量調整をすること			
代替薬*				
キャンディン系薬単剤（III-A）	MCFG	150 mg （～300 mg）	1 回	点滴静注
	CPFG	初日 70 mg	1 回	点滴静注
		2 日目以降 50 mg	1 回	点滴静注
PSCZ 単剤（III-A）	PSCZ	初日 300 mg	2 回	点滴静注（中心静脈ラインから）
		2 日目以降 300 mg	1 回	点滴静注（中心静脈ラインから）
	PSCZ	初日 300 mg	2 回	経口
		2 日目以降 300 mg	1 回	経口
ISCZ 単剤（III-B）	ISCZ	最初の 6 回 200 mg	8 時間おき	点滴静注
		7 回目以降 200 mg	1 回	点滴静注
	ISCZ	最初の 6 回 200 mg	8 時間おき	経口
		7 回目以降 200 mg	1 回	経口
ITCZ 単剤（III-B）	ITCZ	20mL	1～2 回	経口（内用液、空腹時）
重症例や難治例ではVRCZとキャンディン系薬の併用療法を考慮してもよい（III-A）。 *ボリコナゾール以外は保険適用外（2023 年 5 月現在）				

予後

Bronnimann らの検討[3)]では、本症の全体的な死亡率は、30 日後が 16%（14/89）、3 ヶ月後が 25%（21/83）であった。ほぼすべての死因は侵襲性スケドスポリウム症によるものであり、30 日以内に死亡した患者全員が侵襲性スケドスポリウム症の proven 症例であった。ただし、これらのデータには *L. prolificans* 感染症（ロメントスポリウム症）が含まれていることに留意する必要がある。例えば、ロメントスポリウム症の 30 日後死亡率は 54% (7/13)、3 ヶ月後死亡率は 67% (8/12) と高く、一方でスケドスポリウム症は 30 日後死亡率が 9% (7/75)、3 ヶ月後死亡率は 19% (13/70) であった。混合感染を除く 82 例を対象とした多変量解析で、好中球減少、播種性感染症、*L. prolificans* 感染、診断後の抗真菌薬の不使用が 3 ヶ月以内の死亡と有意に関連していた。ロメントスポリウム症については後述する。

【参考】ロメントスポリウム症

*Lomentospora prolificans*は、現在ロメントスポリウム症の原因真菌とされているが、以前は*Scedosporium prolificans*と呼ばれており、これまでのスケドスポリウム症の報告のなかにはこの*L. prolificans*感染症を含むものが混在している[11,34)]。*L. prolificans*は、感染マウスモデルで病原性が高く[42)]、臨床分離株の抗真菌薬感受性も低い傾向にある[3, 43)]。*L. prolificans*感染症は、血液悪性疾患患者で発症することが多く、真菌血症や播種性病変を呈し、*S. apiospermum*や*S. boydii*感染症と比べて予後が悪い[3,8,10,15)]。*L. prolificans*感染症13例の検討では高頻度（62%, 8/13）に播種性病変を呈し、真菌血症が6/9例、30日後死亡率が54%（7/13）、3か月後の死亡率が67%（8/12）ときわめて予後不良であった[3)]。

文献

1. Kaltseis J, Rainer J, De Hoog GS: Ecology of Pseudallescheria and Scedosporium species in human-dominated and natural environments and their distribution in clinical samples. Med Mycol 47: 398-405, 2009.
2. Chen M, Zeng J, De Hoog GS, Stielow B, Gerrits Van Den Ende AH, Liao W, Lackner M: The 'species complex' issue in clinically relevant fungi: A case study in Scedosporium apiospermum. Fungal Biol 120: 137-46, 2016.
3. Bronnimann D, Garcia-Hermoso D, Dromer F, Lanternier F; French Mycoses Study Group; Characterization of the isolates at the NRCMA: Scedosporiosis/lomentosporiosis observational study (SOS): Clinical significance of Scedosporium species identification. Med Mycol 59: 486-97, 2021.
4. Rougeron A, Schuliar G, Leto J, Sitterlé E, Landry D, Bougnoux ME, Kobi A, Bouchara JP, Giraud S: Human-impacted areas of France are environmental reservoirs of the Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum species complex. Environ Microbiol 17: 1039-48, 2015.
5. Harun A, Gilgado F, Chen SC, Meyer W: Abundance of Pseudallescheria/Scedosporium species in the Australian urban environment suggests a possible source for scedosporiosis including the colonization of airways in cystic fibrosis. Med Mycol 48 Suppl 1: S70-6, 2010.
6. Carvalhaes CG, Rhomberg PR, Pfaller M, Castanheira M: Comparative activity of posaconazole and systemic azole agents against clinical isolates of filamentous fungi from a global surveillance programme. JAC Antimicrob Resist 3: dlab088, 2021.
7. Pfaller MA, Carvalhaes CG, Rhomberg P, Messer SA, Castanheira M: Antifungal susceptibilities of opportunistic filamentous fungal pathogens from the Asia and Western

Pacific Region: data from the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2011–2019). J Antibiot (Tokyo) 74: 519–527, 2021.

8. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, Kennedy K, Hajkowicz K, Halliday C, Athan E, Bak N, Cheong E, Heath CH, Orla Morrissey C, Kidd S, Beresford R, Blyth C, Korman TM, Owen Robinson J, Meyer W, Chen SC; Australia and New Zealand Mycoses Interest Group: Invasive infections due to filamentous fungi other than Aspergillus: epidemiology and determinants of mortality. Clin Microbiol Infect 21: 490.e1-10, 2015.
9. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. Diagn Microbiol Infect Dis 73: 293-300, 2012.
10. Seidel D, Meißner A, Lackner M, Piepenbrock E, Salmanton-García J, Stecher M, Mellinghoff S, Hamprecht A, Durán Graeff L, Köhler P, Cheng MP, Denis J, Chedotal I, Chander J, Pakstis DL, Los-Arcos I, Slavin M, Montagna MT, Caggiano G, Mares M, Trauth J, Aurbach U, Vehreschild MJGT, Vehreschild JJ, Duarte RF, Herbrecht R, Wisplinghoff H, Cornely OA: Prognostic factors in 264 adults with invasive Scedosporium spp. and Lomentospora prolificans infection reported in the literature and FungiScope. Crit Rev Microbiol 45: 1-21, 2019.
11. Ramirez-Garcia A, Pellon A, Rementeria A, Buldain I, Barreto-Bergter E, Rollin-Pinheiro R, de Meirelles JV, Xisto MIDS, Ranque S, Havlicek V, Vandeputte P, Govic YL, Bouchara JP, Giraud S, Chen S, Rainer J, Alastruey-Izquierdo A, Martin-Gomez MT, López-Soria LM, Peman J, Schwarz C, Bernhardt A, Tintelnot K, Capilla J, Martin-Vicente A, Cano-Lira J, Nagl M, Lackner M, Irinyi L, Meyer W, de Hoog S, Hernando FL: Scedosporium and Lomentospora: an updated overview of underrated opportunists. Med Mycol 56 Suppl 1: 102-25, 2018.

12. Caira M, Girmenia C, Valentini CG, Sanguinetti M, Bonini A, Rossi G, Fianchi L, Leone G, Pagano L: Scedosporiosis in patients with acute leukemia: a retrospective multicenter report. Haematologica 93: 104-10, 2008.
13. Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR, Baddley JW, Brown JM, Brumble LM, Freifeld AG, Hadley S, Herwaldt L, Ito JI, Kauffman CA, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Papanicolaou G, Patterson TF, Perl TM, Schuster MG, Walker R, Wingard JR, Walsh TJ, Kontoyiannis DP: Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001-2006. Emerg Infect Dis 17: 1855-64, 2011.
14. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, Singh N: Infections due to Scedosporium apiospermum and Scedosporium prolificans in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. Clin Infect Dis 40: 89-99, 2005.
15. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, Rovira M, Nguyen Q, Slavin M, Chen SC; Global Scedosporium Study Group: Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. Antimicrob Agents Chemother 52: 1743-50, 2008.
16. Lamaris GA, Chamilos G, Lewis RE, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP: Scedosporium infection in a tertiary care cancer center: a review of 25 cases from 1989-2006. Clin Infect Dis 43: 1580-4, 2006.
17. Taj-Aldeen SJ, Rammaert B, Gamaletsou M, Sipsas NV, Zeller V, Roilides E, Kontoyiannis DP, Miller AO, Petraitis V, Walsh TJ, Lortholary O; International Osteoarticular Mycoses Consortium: Osteoarticular Infections Caused by Non-Aspergillus Filamentous Fungi in Adult and Pediatric Patients: A Systematic Review. Medicine (Baltimore) 94: e2078, 2015.

18. Kantarcioglu AS, Guarro J, de Hoog GS: Central nervous system infections by members of the Pseudallescheria boydii species complex in healthy and immunocompromised hosts: epidemiology, clinical characteristics and outcome. Mycoses 51: 275-90, 2008.
19. Heath CH, Slavin MA, Sorrell TC, Handke R, Harun A, Phillips M, Nguyen Q, Delhaes L, Ellis D, Meyer W, Chen SC; Australian Scedosporium Study Group: Population-based surveillance for scedosporiosis in Australia: epidemiology, disease manifestations and emergence of Scedosporium aurantiacum infection. Clin Microbiol Infect 15: 689-93, 2009.
20. Schwarz C, Brandt C, Melichar V, Runge C, Heuer E, Sahly H, Schebek M, Köster H, Bouchara JP, Biedermann T, Meißner P, Große-Onnebrink J, Skopnik H, Hartl D, Sedlacek L, Tintelnot K: Combined antifungal therapy is superior to monotherapy in pulmonary scedosporiosis in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 18: 227-32, 2019.
21. Bouchara JP, Le Govic Y, Kabbara S, Cimon B, Zouhair R, Hamze M, Papon N, Nevez G: Advances in understanding and managing Scedosporium respiratory infections in patients with cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med 14: 259-73, 2020.
22. Sedlacek L, Graf B, Schwarz C, Albert F, Peter S, Würstl B, Wagner S, Klotz M, Becker A, Haase G, Laniado G, Kahl B, Suerbaum S, Seibold M, Tintelnot K: Prevalence of Scedosporium species and Lomentospora prolificans in patients with cystic fibrosis in a multicenter trial by use of a selective medium. J Cyst Fibros 14: 237-41, 2015.
23. Zouhair R, Rougeron A, Razafimandimby B, Kobi A, Bouchara JP, Giraud S: Distribution of the different species of the Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum complex in French patients with cystic fibrosis. Med Mycol 51: 603-13, 2013.
24. Signore SC, Dohm CP, Schütze G, Bähr M, Kermer P: *Scedosporium apiospermum* brain abscesses in a patient after near-drowning - a case report with 10-year follow-up and a review of the literature. Med Mycol Case Rep 17: 17-9, 2017.

25. Chen TC, Ho MW, Chien WC, Lin HH: Disseminated Scedosporium apiospermum infection in a near-drowning patient. J Formos Med Assoc 115: 213-4, 2016.
26. Nakamura Y, Suzuki N, Nakajima Y, Utsumi Y, Murata O, Nagashima H, Saito H, Sasaki N, Fujimura I, Ogino Y, Kato K, Terayama Y, Miyamoto S, Yarita K, Kamei K, Nakadate T, Endo S, Shibuya K, Yamauchi K: Scedosporium aurantiacum brain abscess after near-drowning in a survivor of a tsunami in Japan. Respir Investig 51: 207-11, 2013.
27. Shimizu J, Yoshimoto M, Takebayashi T, Ida K, Tanimoto K, Yamashita T: Atypical fungal vertebral osteomyelitis in a tsunami survivor of the Great East Japan Earthquake. Spine (Phila Pa 1976) 39: E739-42, 2014.
28. Bansal Y, Chander J, Kaistha N, Singla N, Sood S, van Diepeningen AD. Fusarium sacchari, a cause of mycotic keratitis among sugarcane farmers - a series of four cases from North India. Mycoses 59: 705-9, 2016.
29. Husain S, Alexander BD, Munoz P, Avery RK, Houston S, Pruett T, Jacobs R, Dominguez EA, Tollemar JG, Baumgarten K, Yu CM, Wagener MM, Linden P, Kusne S, Singh N: Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi. Clin Infect Dis 37: 221-9, 2003.
30. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC, Bassetti M, Akan H, Alexander BD, Andes D, Azoulay E, Bialek R, Bradsher RW, Bretagne S, Calandra T, Caliendo AM, Castagnola E, Cruciani M, Cuenca-Estrella M, Decker CF, Desai SR, Fisher B, Harrison T, Heussel CP, Jensen HE, Kibbler CC, Kontoyiannis DP, Kullberg BJ, Lagrou K, Lamoth F, Lehrnbecher T, Loeffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Marr KA, Masur H, Meis JF, Morrisey CO, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Patterson TF, Perfect JR, Racil Z, Roilides E, Ruhnke M, Prokop CS, Shoham S, Slavin MA, Stevens DA, Thompson GR, Vazquez JA,

Viscoli C, Walsh TJ, Warris A, Wheat LJ, White PL, Zaoutis TE, Pappas PG: Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis 71: 1367-76, 2020.

31. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, Lackner M, Sprute R, Al-Hatmi AMS, Bassetti M, Carlesse F, Freiberger T, Koehler P, Lehrnbecher T, Kumar A, Prattes J, Richardson M, Revankar S, Slavin MA, Stemler J, Spiess B, Taj-Aldeen SJ, Warris A, Woo PCY, Young JH, Albus K, Arenz D, Arsic-Arsenijevic V, Bouchara JP, Chinniah TR, Chowdhary A, de Hoog GS, Dimopoulos G, Duarte RF, Hamal P, Meis JF, Mfinanga S, Queiroz-Telles F, Patterson TF, Rahav G, Rogers TR, Rotstein C, Wahyuningsih R, Seidel D, Cornely OA: Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. Lancet Infect Dis 21: e246-e57, 2021.
32. Chen SC-A, Halliday CL, Hoenigl M, Cornely OA, Meyer W: Scedosporium and Lomentospora Infections: Contemporary Microbiological Tools for the Diagnosis of Invasive Disease. J. Fungi 7: 23, 2021.
33. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, Johnson E, Meletiadis J, Pana ZD, Lackner M, Verweij P, Freiberger T, Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F, Pagano L, Skiada A, Akova M, Arendrup MC, Boekhout T, Chowdhary A, Cuenca-Estrella M, Guinea J, Guarro J, de Hoog S, Hope W, Kathuria S, Lortholary O, Meis JF, Ullmann AJ, Petrikkos G, Lass-Flörl C; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology: ESCMID and ECMM joint guidelines on

diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp. and others. Clin Microbiol Infect 20 Suppl 3: 27-46, 2014.

34. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, Buchanan W, Milanovich J, Sutton DA, Fothergill A, Rinaldi MG, Shea YR, Zaoutis T, Kottilil S, Walsh TJ: Infections caused by Scedosporium spp. Clin Microbiol Rev 21: 157-97, 2008.
35. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Ahmed S, Al-Hatmi AMS, Figueras MJ, Vitale RG: Atlas of clinical fungi, 3rd edn. 2019. http://www.clinicalfungi.org/
36. Garcia-Hermoso D, Hoinard D, Gantier JC, Grenouillet F, Dromer F, Dannaoui E: Molecular and phenotypic evaluation of Lichtheimia corymbifera (formerly Absidia corymbifera) complex isolates associated with human mucormycosis: rehabilitation of L. ramosa. J Clin Microbiol 47: 3862-70, 2009.
37. Gilgado F, Cano J, Gené J, Guarro J: Molecular phylogeny of the Pseudallescheria boydii species complex: proposal of two new species. J Clin Microbiol 43: 4930-42, 2005.
38. Cornely OA, Mullane KM, Ostrosky-Zeichner L, Maher RM, Croos-Dabrera R, Lu Q, Lademacher C, Perfect JR, Oren I, Schmitt-Hoffmann AH, Giladi M, Marty FM, Rahav G: Isavuconazole for treatment of rare invasive fungal diseases. Mycoses 61: 518-33, 2018.
39. Cooley L, Spelman D, Thursky K, Slavin M: Infection with Scedosporium apiospermum and S. prolificans, Australia. Emerg Infect Dis 13: 1170-7, 2007.
40. Cobo F, Lara-Oya A, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Navarro-Marí JM: Infections caused by Scedosporium/Lomentospora species: Clinical and microbiological findings in 21 cases. Med Mycol 56: 917-25, 2018.
41. Motokawa N, Miyazaki T, Hara A, Fukuda Y, Morino S, Nakamura H, Iwasaki K, Soda H, Izumikawa K, Yanagihara K, Ohno H, Miyazaki Y, Kohno S, Mukae H: Pulmonary

Scedosporium apiospermum Infection with Pulmonary Tumorlet in an Immunocompetent Patient. Intern Med 57: 3485-3490, 2018.

42. Ortoneda M, Pastor FJ, Mayayo E, Guarro J: Comparison of the virulence of Scedosporium prolificans strains from different origins in a murine model. J Med Microbiol 51: 924-8, 2002.
43. Lackner M, de Hoog GS, Verweij PE, Najafzadeh MJ, Curfs-Breuker I, Klaassen CH, Meis JF: Species-specific antifungal susceptibility patterns of Scedosporium and Pseudallescheria species. Antimicrob Agents Chemother 56: 2635-42, 2012.

皮膚スケドスポリウム症

１．皮膚スケドスポリウム症の特徴

Executive summary

- 皮膚スケドスポリウム症は、一般に真皮以下で菌要素の発育を認める深在性皮膚真菌症であり、皮膚限局性スケドスポリウム症と播種性スケドスポリウム症の部分症状としての皮膚病変とに分類される。
- 主要な原因菌である *Scedosporium apiospermum* は汚水や腐朽した植物、土壌に分布し、小外傷を契機に皮膚に感染する。
- 基礎疾患として慢性関節リウマチなどの膠原病、間質性肺炎、血液疾患、臓器移植など免疫抑制状態にある患者に生じる。
- 皮膚限局性スケドスポリウム症が播種性スケドスポリウム症に発展した例が知られている。

Literature review

Scedosporium 属真菌ならびに近縁菌による皮膚感染症である。従来 *Petriellidium boydii* 感染症あるいは *Pseudallescheria boydii* 感染症としても報告されていた。皮膚科領域では本菌はときに爪真菌症の原因菌として分離される[1,2]が、ほとんどは深在性皮膚真菌症からの分離例である。原因菌種は多くが *Scedosporium*(*S.*) *apiospermum*（あるいは *S. apiospermum - Pseudallescheria boydii* 複合種、*Petriellidium boydii*）であり、これにごく少数の *S. dehoogii*、*S. aurantiacum* そして *S. prolificans*（あるいは *S. inflatum*、*Lomentospora prolificans*）が混じる。このうち *S. prolificans* による深在性皮膚真菌症は本邦の皮膚科領域からは報告されていないが、国外の *S. prolificans* の 162 例を収集した報告[3]には皮膚と創傷感染例の 7 例（爪真菌症を入れると 8 例）が含まれている。またこの菌種による

感染例16例のうち4例が皮膚病変をともなっており、このうち播種性スケドスポリウム症の部分症状として皮疹が生じた3例は死亡している[4]。菌種による病原性の差については*S. prolificans* (*S. inflatum*) についても他の菌と同様との意見[2]があるが、本菌種が分離された例での予後の悪さが予想される。

皮膚の*Scedosporium*属真菌による感染症の病型は未だ整理されていない。皮膚クリプトコックス症[5]のように、病変が皮膚に限局し、全身に播種のない皮膚限局性スケドスポリウム症と、多臓器に病変を認める播種性スケドスポリウム症の部分症状としての皮膚病変に大別することが可能である。小外傷などを契機に皮膚に菌が侵入したのち、侵入部位に留まらずリンパ管を介して中枢性に飛び石状の皮膚病変を生じた例は少なくなく、さらには内臓へと進展し、播種性スケドスポリウム症に至って死亡した例[6,7]も知られている。症例数ではほとんどが皮膚限局性スケドスポリウム症である。

本邦の皮膚科領域からのスケドスポリウム症報告例（表1）は2022年11月現在で49例（男性28例、女性21例）あり、その平均年齢は67.6歳（年齢分布12-92歳）であった[6-56]。このうち2013年以降の約10年間で20例の報告があり、近年漸増の傾向にある。

基礎疾患では慢性関節リウマチをはじめ膠原病関連疾患が最も多く、ついで間質性肺炎、血液疾患、慢性腎不全が目立った。海外では臓器移植を受けた患者に生じた例がしばしば報告されてきた[57-59]が、本邦では1例のみ[49]であった。免疫抑制剤の使用は41例に記載があった。皮膚病変の分布は、手背、前腕など上肢が35例、趾、足背から膝にかけての下肢が12例で、これ以外には頭頸部が3例[13,17,40]（重複あり）であった。多くは皮膚に限局し、あるいはそこからリンパ行性に散布病巣を作るにとどまるが、皮膚の病巣から播種性スケドスポリウム症に発展したと考えられる例が3例[6,7]あった。皮膚に病変を認めた播種性スケドスポリウム症[18]も報告されているが、この様な例では予後は重篤であり、記載のあった46例のうち16例が死亡している。このうち3例は*Scedosporium*属真菌の感染が直接の死因[6,18]とされているが、本菌による感染は他の重篤な感染症を

起こしうる状況で発症する[22]ため、皮膚にスケドスポリウム症が発症すること自体が生命の危険を示している。

外傷の既往が明らかな例は多くはないが、四肢に好症しているため、小外傷が発症の契機となることが示唆される[22]。また注射部位からの感染例[20,43]や、何らかの医療行為による感染が疑われた例[7]が報告されている。

表 1　皮膚科領域のスケドスポリウム症の症例報告

No	年齢/性	基礎疾患	免疫抑制療法	部位	治療	転帰	原因菌	備考	報告者(文献)/年
1	71/女	特発性血小板減少性紫斑病	ステロイド内服中	右下腿		死亡	*S. apiospermum*		森田 (8)/1987
2	67/女	慢性関節リウマチ	ステロイド内服中	右手背-前腕	KCZ、5FC、MCZ無効 温熱著効		*S. apiospermum*		野田 (9)/1990
3	65/男	天疱瘡	ベタメタゾン 7.5mg	左前腕	MCZ 800mg IV+外用抗真菌剤	治癒	*S. apiospermum*		藤崎 (10)/1992
4	59/男	ﾈﾌﾛｰｾﾞ症候群	PSL 10-30mg	左前腕	ITCZ有効治療　拒否で悪化	改善も死亡	*S. apiospermum*		Ichikawa (11)/1997
5	59/女	狭心症、呼吸不全	ベタメタゾン1.5-2mg	右膝	FCZ 100mg 経口無効、温熱無効	肺炎で死亡	*S. apiospermum*	転倒で同部を打撲	井上 (12)/1997
6	69/男	C型肝炎、多発性筋炎	PSL 30mg/日	手背	局所外用抗真菌剤	肝不全で死亡	*S. apiospermum*	テープを繰り返し貼付	笹岡(13) 1997 Miyamoto (14)/1998
7	83/男	糖尿病、再生不良性貧血	PSL 30mg	手背	ITCZ+温熱	改善も死亡	*P. boydii*		神谷 (15)/1998
8	57/女	SLE	PSL	右手背　右耳後部	ITCZ 200mg x 4か月、100mg x 3か月	改善	*S. apiospermum*		小林 (16)/1999
9	55/男	（健康）		左足	切除＋ITCZ	治癒	*P. boydii*		野間 (17)/1999
10	23/男	急性リンパ性白血病	ALL化学療法中	手背、爪、頭皮、内臓	FCZ、AmpB、ITCZ無効、MCZが感受性	死亡	*P. boydii*	汎発例、皮膚にも病巣	都築 (18)/1999
11	70/女			左5趾基部			*S. apiospermum*		中島 (19)/2000
12	78/男	糖尿病、C型肝炎	なし	左手	切開排膿、ミノサイクリン無効→ペントシリン	治癒	*S. apiospermum*	同部に注射の既往	武市 (20)/2001
13	45/女	腎不全	ステロイド内服	左下腿	ITCZ 2か月	改善	*P. boydii*	外傷の既往	Hagari (21)/2002
14	65/男	成人Still病	ベタメタゾン 1.5mg、メトトレキサート 2.5-5.0mg	右手背　単	ミノサイクリン無効→ITCZ	縮小、細菌性肺炎で死亡	*S. apiospermum*		Uenotsuchi (22)/2005
15	72/女			手爪甲下			*S. apiospermum*		坂 (24)/2006
16	79/男	乳癌、放射性肺炎	PSL 25mg/日	左膝蓋	ITCZ 200mg/日	治癒	*P. boydii*	外傷の既往	大内 (25)/2008
17	69/男	間質性肺炎	PSL 30mg/日、シクロフォスファミド 50mg/日	左1趾、下腿	VRCZ 肝障害で中止→多発	治癒	*S. apiospermum*	陥入爪	山下(23)/2006 古西 (26)/2008
18	72/男	慢性関節リウマチ	PSL 15mg	手背	VRCZ 200mg/日 x 7週	治癒	*S. apiospermum*		松原(27)/2008
19	75/男	ﾈﾌﾛｰｾﾞ症候群	ステロイド内服、シクロスポリンA 200mg/日	右手背	KCZ外用、ITCZ、TBF→VRCZ 肝障害で9日で終了	治癒	*S. apiospermum*		Matsumoto (28)/2009
20	28/女	潰瘍性大腸炎、大動脈症候群	PSL 15mg/日、シクロスポリンA 50mg/日	左前腕	ITCZ 100mg/日+切開排膿	治癒	*S. apiospermum*	土を触る	Makino (29)/2009
21	75/女	特発性血小板減少性紫斑病	PSL 10mg/日	左手背	切除再発　VRCZ 400mg→肝障害で200mg	治癒	*S. apiospermum*	指先に外傷	船曳 (30)/2009
22	69/女	悪性関節リウマチ、糖尿病、 *M. chelonae* 感染	ステロイド内服中	両側手背	ITCZ400mg パルス3回→TBF無効→ITCZ200mg連日	治癒β、敗血症で死亡	*S. apiospermum*	*Mycobacterium chelonae* 感染症を合併	萩谷 (31)/2010
23	62 /女	副腎不全	ステロイド、免疫抑制剤	右前腕	TBF＋温熱療法無効→切除後ITCZ	改善	*S. aurantiacum*		千葉 (32)/2010
24	62/女	特発性血小板減少性紫斑病、びまん性B細胞性大細胞リンパ腫	脾摘、R-CHOP、auto-PBSCT	右1指	ITCZ内服→増悪でVRCZ	縮小傾向	*S. apiospermum*	農業で小外傷	Takeuchi (33)/2011

No	年齢/性	基礎疾患	免疫抑制療法	部位	治療	転帰	原因菌	備考	報告者(文献)/年
25	12 /男			左かかと外側	ITCZ	改善	*S. apiospermum*	スケート靴で擦れ	濱田 (34)/2011
26	75/男	肺癌、放射性肺炎	PSL 20mg	左手指	外科的除去＋VRCZ 400mg	治癒、原疾患で死亡	*S. apiospermum*		Yoneda (35)/2012
27	83/男	リウマチ性多発筋痛症	PSL 20mg	手背前腕	ITCZ無効→VRCZで改善	改善	*P. boydii*		高橋 (36)/2012
28	79/女	ANCA関連血管炎	PSL 10mg/日	左手背	TBF効果不明	原疾患で出血死	*S. apiospermum*		藤本 (37)/2012
29	80/女	特発性血小板減少性紫斑病	PSL10mg/日、タクロリムス	左前腕-手背	VRCZで肝障害 減量	改善傾向	*Scedosporium* spp.		大橋 (38)/2012
30	83/男	RS3PE症候群、COPD、大腸癌	ベタメタゾン 1mg/日	右手背	ITCZ 200-100mg/日	誤嚥性肺炎で死亡	*S. apiospermum*		木村 (39)/2013
31	16/男	高IgE症候群		左耳下			*S. apiospermum*		岡本 (40)/2013
32	56/女	落葉状天疱瘡	ベタメタゾン 1mg/日、タクロリムス 3mg/日	右膝	TBF、外科処置→VRCZ内服	縮小	*S. apiospermum*	転倒 外傷	竹内 (42)/2014
33	77/男	間質性肺炎	ステロイド、免疫抑制剤	右前腕伸側全体	ITCZ、MCFG	呼吸不全で死亡	*S. apiospermum*	点滴刺入部	枝光 (43)/2014
34	77/女	間質性肺炎	シクロスポリンA 100mg/日	右前腕伸側	外科処置、ITCZで再発→外科処置	治癒	*P. boydii*	草むしり後	Ishii(41,44)/2015
35	62/男	慢性関節リウマチ	PSL 27.5mg/日、メトトレキサート 8mg/週	右前腕	なし（死後に病因判明）	頭蓋内播種で死亡	*P. boydii/S. apiospermum* complex	外傷の既往、皮膚から全身播種	Tsuji (6)/2016
36	60/男	慢性腎不全	なし	左下腿	VRCZ	菌血症で死亡	*P. boydii/S. apiospermum* complex		Tsuji (6)/2016
37	77/男	慢性関節リウマチ	ベタメタゾン 1.25mg/日、タクロリムス	下腿	VRCZ＋温熱療法 肝障害→TBF＋ ITCZ	治癒	*S. dehoogii*		Sakata (45)/2017
38	73/男	間質性肺炎	PSL 40mg	左手背	VRCZ 300mg/日内服	改善、原疾患で死亡	*S. apiospermum*		太田(46)/2017
39	81/女	関節リウマチ	PSL 15mg/日	右前腕	切除→VRCZで肝障害、1週間で中止	治癒	*S. apiospermum*		Watanabe (47)/2017
40	73/女	顕微鏡的血管炎	PSL 35mg、アザチオプリン100mg	左下腿	VRCZ	改善	*S. apiospermum* or *P. boydii*	打撲後発症、自宅に津波	吉岡 (48)/2018
41	68/男	腎不全、腎移植後	タクロリムス、ミコフェノール酸、PSL	右前腕遠位	VRCZ 300mg/日→ITCZ+温熱療法→外科→VRCZ400-100mg、免疫抑制剤減量	治癒	*Scedosporium* spp.		高橋 (49)/2019
42	92/男	関節リウマチ、間質性肺炎	PSL12.5mg、プログラフ	右上肢	CPFG→VRCZ	死亡	*S. apiospermum*	皮膚から肺へ	樫野 (7)/2019
43	79/女	関節リウマチ	PSL 10-15mg/日、タクロリムス 3mg/日	右母指球	ITCZ、TBF無効→VRCZ	治癒	*S. apiospermum*	外傷の既往	山口(50)/2019
44	78/男	好酸球性胆管炎	PSL 15mg/日	右足背、脛骨	TBF＋温熱療法	治癒	*S. apiospermum*		望月(51)/2021
45	75/男	糖尿病、間質性肺炎、多発性筋炎、肺癌	PSL 10mg、タクロリムス	右前腕屈側	VRCZ 、外科処置、潰瘍には陰圧閉鎖療法	治癒	*S. apiospermum*		森木 (52)/2021
46	80/男			右手背	VRCZ 、外科処置、LCZ外用	治癒	*S. apiospermum*	他臓器病変なし	有沢 (53)/2021
47	79/男	微小変化型ネフローゼ	PSL、シクロスポリン	右手背	VRCZ	治癒	*S. apiospermum*		武居 (54)/2022
48	77/女	関節リウマチ関節リウマチ	PSL、タクロリムス	右肘外側	VRCZ	治癒	*S. dehoogii*	庭木の枝で皮膚剥離	牛尾 (55)/2022
49	79/女	成人Still病	PSL 18mg、シクロスポリン 150mg	右手背-前腕	ITCZ 100mg/日→VRCZ 400mg/日	治癒	*S. aurantiacum*		芦塚 (56)/2022

KCZ; ketoconazole, 5FC; 5-flucytosine, MCZ; miconazole, ITCZ; itraconazole, FCZ; fluconazole, AmpB; amphotericin B, TBF; terbinafine, VRCZ; voriconazole, MCFG; micafungin, CPFG; caspofungin, IV; 静脈内投与, 原因菌 *P.*; *Pseudallescheria*, *S.*; *Scedosporium*

2. 皮膚スケドスポリウム症の症状と診断

Executive summary

- 手足など外傷を受けやすい部位に、結節、膿疱が生じ、やがて膿瘍化、自壊排膿、瘻孔形成、潰瘍を形成するなど多彩である。リンパ行性に転移性病巣を作ることがある。
- 病巣は比較的急速に拡大し、発赤、疼痛を伴うため、急性細菌感染症との鑑別を要する。
- 膿瘍内容の KOH 直接鏡検法で透明な菌糸が見られ、真菌培養では成長の速やかな灰白色絨毛状の集落が得られる。マイコセル培地を用いても発育する菌種が多く、培養は容易である。
- 分離株は形態学的方法、分子生物学的方法で種レベルまで同定しておく。

Literature review

外傷を受けやすい四肢の伸側に、結節、膿瘍（図 1、図 2）として発症する例がほとんどである。当初単発するが、結節が集簇し、膿疱をともない、あるいは膿瘍を形成し、やがて自壊排膿し、瘻孔を作る。潰瘍形成もまれならず見られる。経過中リンパ行性に多発性の飛び石状の病巣を作り[21,23,26]、スポロトリコーシス様の分布を示す[15,44]ことがある。発赤、腫脹[19,27,48,49]、蜂窩織炎様[38]、壊死性筋膜炎様[6,7]など急性細菌感染症を疑わせた例が散見する。全体として臨床像は多彩で、深在性皮膚真菌症の中では比較的進展が速やかで、発赤、腫脹など炎症をともないやすく、圧痛や自発痛を訴えるなど局所の症状が強い。本邦では菌塊である顆粒をともなう菌腫は報告されていない。

図1　限局性皮膚スケドスポリウム症[50]。
79歳女性。関節リウマチでプレドニゾロンとタクロリムスを内服中。右母指球―中手指節関節の腹側に痂皮をつけた結節、膿瘍を認め、圧痛を訴える。一部では結節表面から膿が透見される。同部に植物の棘が刺さった既往がある。*Scedosporium apiospermum* が分離された。（山口礼門先生提供）

図2　限局性皮膚スケドスポリウム症[42]。
56歳女性。落葉状天疱瘡でベタメタゾンとタクロリムスを内服中。転倒し右膝に裂傷を負った2か月後から発赤を伴う硬結が生じ、排膿があった。*Scedosporium apiospermum* が分離された。（竹内明子先生提供）

画像診断ではCT、エコーやMRIなどが皮膚病変の評価に使用されている。膿瘍を形成した部分のエコーでは単房性あるいは多房性の嚢腫様構造が皮内から皮下にかけて確認されることがある。外側陰影の増強は明らかでないが、後方エコーの増強を示した例[50]、内部に充実エコー、あるいは微細粒状エコーを伴う内容物が流動するリンパ管様の管状構造を示した例[23,26]が報告されている。

診断は真菌検査で原因真菌を分離し、同定することが必須である。ほぼ全例で膿疱、あるいは膿瘍が見られるので膿を真菌培養に供すると、室温ないし37℃の保温器で数日以内に発育の旺盛な表面が灰白色絨毛状、やがて灰色から淡黄色の毛羽立った集落が発育する。裏面は集落の中央部は暗色を呈する（図3）。

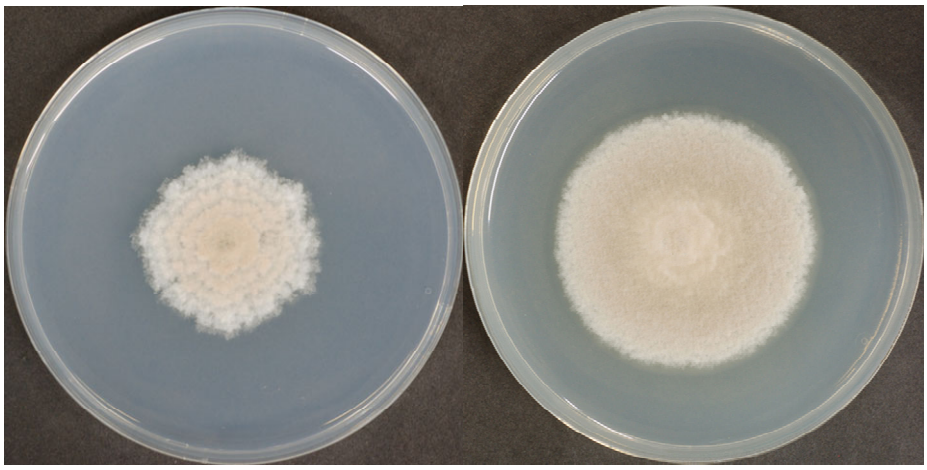


図 3　真菌培養所見。発育の早い白色、やがて灰色、黄色に変色する短い絨毛状のコロニー。周縁部はやや厚く盛り上がり、白色綿毛状。裏面はコロニーの中心部で暗色となる。左：27℃　2週間、右：37℃　2週間。ともにポテト寒天培地。（安澤数史先生提供）

培養は容易であるが、環境から分離される可能性のある菌であるため、複数回真菌培養が成立することを確認する。皮膚科で頻用されるマイコセル培地でも *Scedosporium* 属の菌はよく発育するが、*S. prolificans* にかぎりマイコセル培地に含まれるシクロヘキシミドのために発育が抑制される[60]。培養に先立って膿汁のKOH直接鏡検法（KOH法）を行い、菌糸様菌要素が確認できればその時点で皮膚真菌症との診断ができる[61]。直接鏡検法は本邦報告例のうち8例で実施され、そのうち5例[6,38,43,46,50]で菌要素が検出されている（図 4）。組織学的検査も重要で、病巣内での菌要素の発育を確認する。菌糸は通常透明で、それゆえ無色菌糸症（hyalohyphomycosis）に分類されることが多い。そのため菌の確認にはperiodic acid Schiff（PAS）染色やGrocott染色での発色が必要であるが、HE染色で明瞭に観察された例[15,21]も報告されている。組織学的検査では膿瘍の周囲に

肉芽腫が発達し、膿瘍内あるいは肉芽腫内に菌糸状あるいは胞子連鎖よりなる数珠状の菌要素を認める（図 5）。

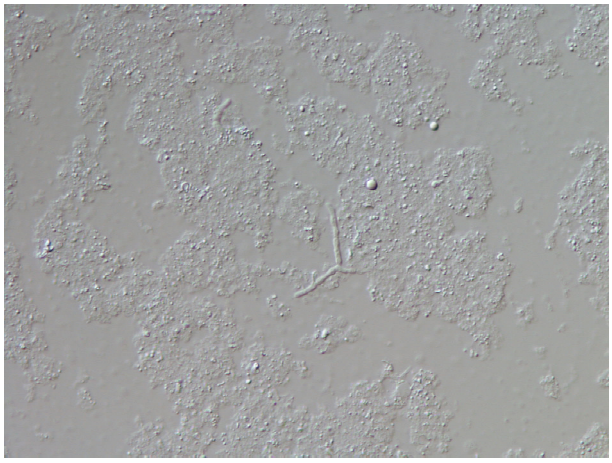


図 4　膿汁の KOH 直接鏡検法でみられた菌糸。（山口礼門先生提供）

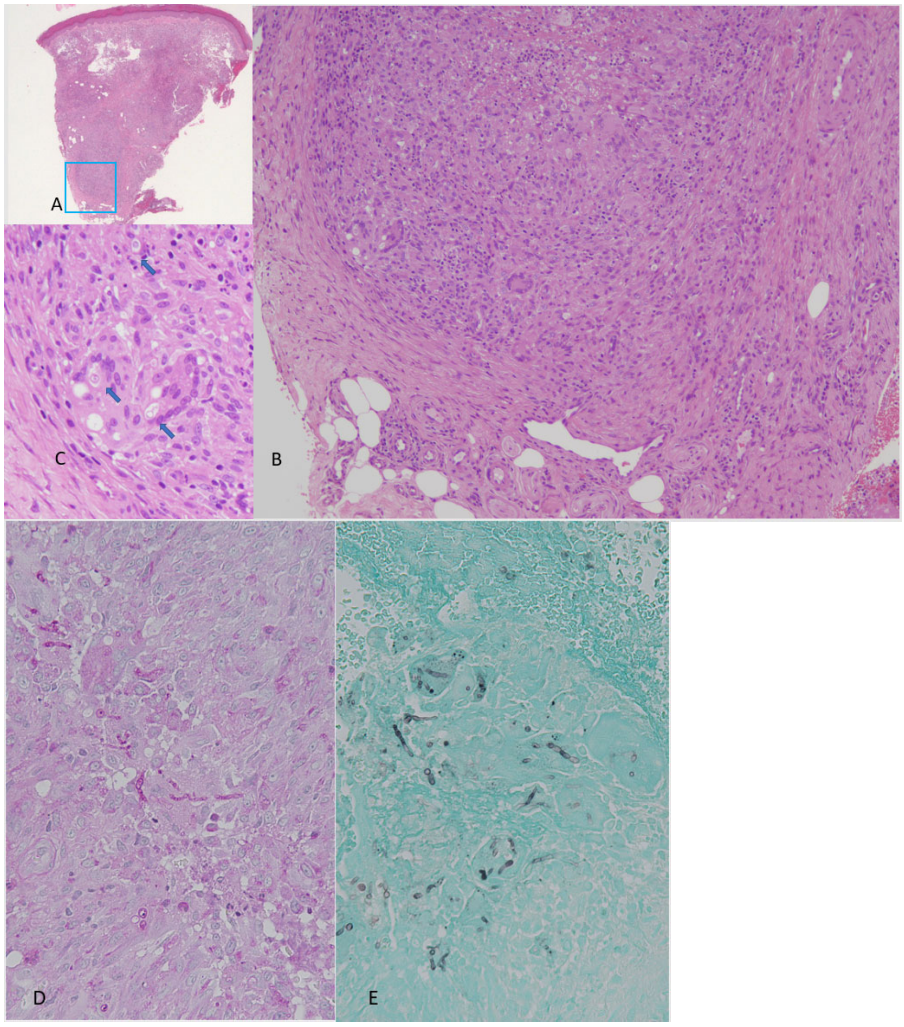


図 5　病理組織検査。
A：HE 染色弱拡大像。真皮中層に好中球の集積と裂隙形成、その深部に肉芽腫が形成されている。
B：A の青枠の中拡大像。肉芽腫は Langhans 型巨細胞や異物型巨細胞、類上皮細胞よりなる。
C：肉芽腫内に菌要素が認められたが色素を持たず目立たない（矢印）。
D：PAS 染色。
E：Grocott 染色。特殊染色により菌要素はより明瞭に観察できる。（山口礼門先生提供）

本症に特異的な血清学的検査はない。β1-3D グルカンの測定が行われた 12 例のうち 6 例[7,26,33,38,46,50]が cut off 値を超えていたが、数値は 30.1 pg/ml[46]～1053pg/ml[7]と幅は広い。治療によりβ1-3D グルカン値が下がったとする報告がある[7,26]。菌種同定は形態学的（図6）、生理学的、ならびに分子生物学的に行われる。*Scedosporium* 属では菌種により病原性や薬剤感受性に差があるため[62]種レベルの同定が必要である[61]が、*S. apiospermum* と近縁種の形態学的鑑別はしばしば困難である。近年 *Scedosporium* 属の種レベルの同定には形態学的方法に加えて ribosomal RNA 遺伝子の ITS 領域やβ-tubulin 遺伝子の塩基配列が使用されている[60]。また新しい迅速同定法として MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry)が紹介され[60]、本邦でも MALDI-TOF MS で菌種が同定された例[52]が報告されている。

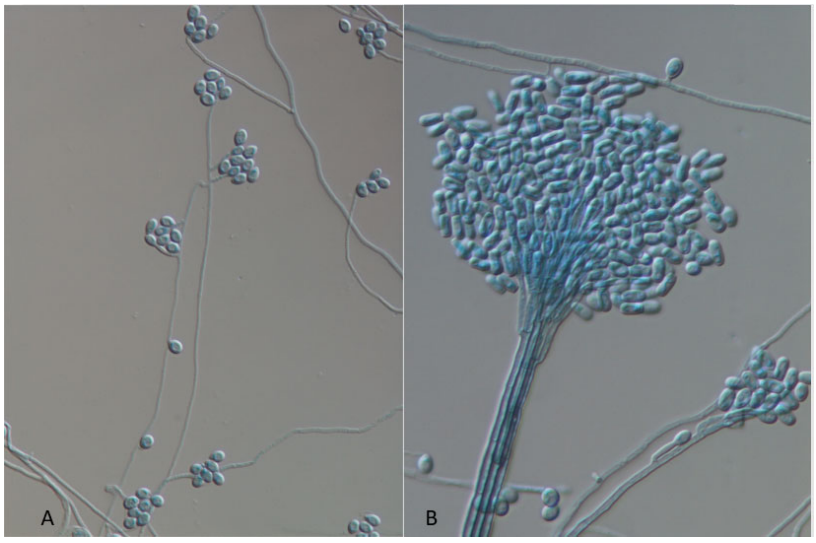


図 6　スライド真菌培養所見。Scedosporium apiospermum。A：菌糸から亜球状―卵型の褐色の分生子が直接側生、あるいは短い分生子柄の先端に形成される。B：ときに分生子柄束（synnema）から長円形の淡明な分生子が豊富に形成される像が観察される。（安澤数史先生提供）

3. 治療

Executive summary

- ボリコナゾールの使用を検討する。（推奨度 A、エビデンスレベル II）ボリコナゾールは開始初期から肝障害などを生じる可能性があり、定期的に肝機能検査を行う。また薬剤の血中濃度と肝機能に相関があるため、血中濃度のモニタリングを行い、投与量を調節する。ボリコナゾールは即効性が期待でき、2 か月程度の使用で治癒した例では再燃はみられなかった。
- ボリコナゾールを使用できない際にはイトラコナゾールを使用する。（推奨度 B、エビデンスレベル III）
- 切除、デブリードマン、切開排膿などの外科的処置と抗真菌薬の併用が強く推奨される。（推奨度 A、エビデンスレベル II）
- 免疫機能の再構築により本症の改善が期待できるため、可能ならば免疫抑制剤の調節・減量を行う。

Literature review

ボリコナゾールは重症または難治性のスケドスポリウム症に保険適用のある薬剤で 2005 年に上市されて以来、皮膚科領域でも使用されてきた。用量は添付文書では初期量 1 日 600 mg、あるいは 6 mg/kg の 1 日 2 回投与で開始されるが、年齢、基礎疾患などによって 400 mg-200 mg で開始された例も多い。治療効果は使用されていた 21 例中、ごく短時の使用に止まった 2 例を除いた 19 例でみると、治癒 12 例、改善 2 例、やや改善に相当する例が 5 例あり、全例で何らかの有効な効果があったと考えられる（表 2）。

表 2　Voriconazole が用いられた皮膚科領域のスケドスポリウム症

症例	症例No	使用量	期間	効果	副作用と対応	報告者（文献）
1	17	6→4 mg/kg IV数日→100-200 mg po	2 M	治癒	数日で肝障害　減量とIV→ po	古西 (26)
2	18	200 mg	7 W	治癒		松原 (27)
3	19	400 mg po	9 days	治癒	肝障害で終了	Matsumoto (28)
4	21	400 mg IV→200 mg po	6 M	治癒	肝障害　減量とIV→ po	船曳 (30)
5	24	600 mg→400 mg	2 M	改善		Takeuchi (33)
6	26	400 mg	2 M	ゆっくり改善		Yoneda (35)
7	27	記載なし	記載なし	治癒（私信）	記載なし	高橋 (36)
8	29	400 mg IV →減量	記載なし	改善	肝障害、一時中止し減量して再開	大橋 (38)
9	32	400 mg po	4 W	縮小傾向	腹痛のためitraconazoleに変更	竹内 (42)
10	36	400 mg	1 W	不明	原疾患で死亡	Tsuji (6)
11	37	400 mg	2 W	改善傾向	肝障害のためitraconazoleに変更	Sakata (45)
12	38	300 mg po	記載なし	改善傾向	原疾患で死亡	太田 (46)
13	39	600 mg→300 mg	2 W	治癒	肝障害のため 減量	Watanabe (47)
14	41	300 mg→400 mg→200 mg→100 mg	4 M	治癒	debridement 後に減量　当初全身倦怠	高橋 (49)
15	42	400 mg po	18 days	少し改善	原疾患で死亡	樫野 (7)
16	43	400 mg→200 mg po	3 M	治癒	肝障害　減量	山口 (50)
17	45	200 mg IV→200 mg po	8 W	治癒		森木 (52)
18	46	po	6M	治癒		有沢 (53)
19	47	記載なし	8W	治癒		武居 (54)
20	48	po	6M	治癒	副作用なし	牛尾 (55)
21	49	400 mg	2M	治癒		芦塚 (56)

症例 No. は表 1 にあわせた。IV; 静脈内投与, po; 経口投与

効果の発現は速やかで、開始数日で著しい効果があった例が報告されている[28, 33, 50]。この19例のうち、使用期間が記載されていたものは16例あり、期間は2週間から最長6か月（平均約11週間）であった。本薬で治癒あるいは改善したのちに再燃した例はなかった。無効と考えられた例は播種性スケドスポリウム症の症例で使用開始7日目に多臓器不全で死亡していた[6]。副作用は使用量が記載されていた17例中9例で記載があり、7例で肝機能障害、1例で全身倦怠感、1例で腹痛が生じ、ボリコナゾールが減量、あるいは中止されていた。本邦ではボリコナゾールの代謝にあたるCYP2C19 isozymeに変異を持つ個人が欧米より多く、poor metabolizerが人口の19%を占めることが紹介されている[63]。これらの患者ではボリコナゾールの血中濃度の過度の上昇とそれにともなう肝機能障害、神経学的な異常が生じやすく、投与初期から肝酵素の動向を注視するとともに、薬剤の血中濃度を4.0 μg/ml未満に抑えることが推奨されている[63]。なおボリコナゾールは投与開始時に羞明、霧視、色視症などの視覚障害が生じることがあり、また長期使用で光線過敏症や露光部の発癌が知られている。

ボリコナゾールが使用される以前はイトラコナゾール、テルビナフィンなどが使用されていた。イトラコナゾールの使用例は20例あり、100 mgから200 mg連日内服、あるいは400 mgパルス療法が行われていた。このうち13例で有効あるいは病巣の縮小、7例が無効あるいは不変、無効の1例はテルビナフィンの併用で効果があったと報告がされている[45]。テルビナフィンの使用例は8例で125 mg/日が経口投与され、経過の記載のあった7例中5例は無効、イトラコナゾールの併用[44]、温熱療法の併用[51]で有効と考えられた例が各々1例である。フルコナゾールは3例で使用され、有効例は1例[10]、2例が無効、ミコナゾールは2例で使用され、有効[10]、無効が1例ずつ、そのほか5-フルオロシトシン、アンフォテリシンB、ケトコナゾール、カスポファンギンは各々1例ずつ使用され、いずれも無効であった。*Scedosporium*属の各々の菌種に対する各抗真菌薬の感受性試験の結果では*S. apiospermum*、*S. prolificans*ともにボリコナゾールはイトラ

コナゾールより低い MIC を示していた[62]。実際のスケドスポリウム症に対するボリコナゾールの効果を調べた国外の報告では皮膚病変 11 例中 10 例（91%）が有効で、治療期間の平均は 100 日と記載され[64]、欧州微生物学会（ESCMID）欧州医真菌会学会(ECMM)合同ガイドライン[61]でもボリコナゾールの使用が Grade B の推奨度（moderately support a recommendation for use）と記載されている。さらにこのガイドライン[61]ではボリコナゾールとテルビナフィンの併用についても Grade B の推奨度、その他アゾール系薬剤とテルビナフィンの併用、ボリコナゾールとカスポファンギンの併用についても言及がある。*Scedosporium prolificans* を用いた in vitro の研究ではアゾール系薬剤（ボリコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール）とテルビナフィンの併用で MIC はアゾールで 1/27−64、テルビナフィンで 1/16-90 に低下し、高い相乗効果が示された[65]。

以上の薬剤療法に加えて切開、デブリードマンなど何らかの外科的処置については本邦では 12 例で実施され、このうち 10 例[17, 20, 29, 32, 42, 44, 47, 49, 52, 53]で最終的に良好な経過が報告されている。ただし、切除後に後療法を行わず断端から再燃した例も報告されている[44]。前述の ESCMID-ECMM 合同ガイドライン[61]でも骨や軟部組織の本菌感染症に対して外科的デブリードマンと抗真菌薬の併用が Grade A の推奨度（strongly support a recommendation for use）とされている。

皮膚表面から使い捨てカイロなどで病巣を加熱する局所温熱療法が薬物療法と併用された例が 7 例報告されている。このうち 4 例は効果が認められ[9, 15, 45, 51]、3 例は無効であった。有効であったうちの 1 例[45]は 40℃で発育が抑制される *S. dehoogii* による例であった。

可能ならば患者の免疫機能の再構築が望まれるとされており[56]、本邦報告例でも免疫抑制剤が減量されたことを契機に症状が改善したと考えられる例が報告されている[49, 51]。

利益相反の開示　利益相反関係になる団体、企業：なし

文献

1. Moreno G, Arenas R: Other fungi causing onychomycosis. Clin Dermatol **28**: 160-163, 2010.
2. Wood GM, McCormack JG, Muir DB, Ellis DH, Ridley MF, Pritchard R, Harrison M: Clinical features of human infection with *Scedosporium inflatum*. Clin Infect Dis **14**: 1027-1033, 1991.
3. Rodriguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, de Hoog GS, Cuenca-Estrella M: Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. Med Mycol **47**: 359-370, 2009.
4. Berenguer J, Rodriduez-Tudela JL, Richard C, Alvarez M, Sanz MA, Gaztelurrutia L, Ayats J, Martinez-Suarez JV, and the *Scedosporium prolificans* Spain study group: Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. Medicine **76**: 256-265, 1997.
5. 皮膚クリプトコックス症. クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019. 日本医真菌学会 pp96-103, 2019.
6. Tsuji G, Takei K, Takahara M, Matsuda T, Nakahata T, Furue M, Uchi H: Cutaneous *Pseudallescheria boydii* /*Scedosporium apiospermum* complex infection in immunocompromised patients: a report of two cases. J Dermatol **44**: 1067-1068, 2017.
7. 樫野かおり, 水戸川剛秀, 森 三郎, 大楠清文 : 免疫抑制患者に発症したスケドスポリウム属による上肢の深在性皮膚真菌症の 1 例. 尾道市病医誌 **32**: 47-51, 2019.
8. 森田正道, 清水鈴昭, 廣田 豊, 松本修一 : リンパ管型スポロトリコーシス様の臨床症状を示した, *Scedosporium apiospermum* 感染の 1 例. 医療 **41**(増 3) : 610, 1987.
9. 野田徳朗, 奥村 哲, 鹿野由紀子, 前田 学, 森 俊二, 宇田川俊一 : 毛包炎様皮疹を生じた *Scedosporium apiospermum* の皮膚感染例. 真菌誌 **31**: 125, 1990.
10) 藤崎弘之, 磯ノ上正明, 滝尻珍重, 橋本公二, 吉川邦彦 : *Scedosporium apiospermum* による皮膚深在性真菌症の 1 例. 日皮会誌 **102**: 245,1992.

11. Ichikawa T, Saiki M, Tokunaga S, Saida T: *Scedosporium apiospermum* skin infection in a patient with nephrotic syndrome. Acta Derm Venereol (Stockh) **77**: 172-173, 1997.

12. 井上千津子, 倉知喜志郎, 村田葉子:*Scedosporium apiospermum* の皮膚感染. 皮膚臨床 **39**: 962-963, 1997.

13. 笹岡龍次, 宮本　亨, 川口光彦, 井上忠典, 石岡　栄：慢性 C 型肝炎患者に生じた *Scedosporium apiospermum* による皮膚深在性真菌症. 西日皮膚 **59**： 501, 1997.

14. Miyamoto T, Sasaoka R, Kawaguchi M, Ishioka S, Inoue T, Yamada N, Mihara M: *Scedosporium apiospermum* skin infection: A case report and review of the literature. J Am Acad Dermatol **39**: 498-500, 1998.

15. 神谷美知代, 野田徳朗, 中谷明美, 米田和史, 藤広満智子, 宇田川俊一: リンパ管型スポロトリコーシス様病変を示した*Pseudallescheria boydii* による皮膚真菌症の１例. 真菌誌　**39**: 33-36, 1998.

16. 小林裕美, 安永千尋, 古川雅祥, 石井正光, 庄司昭伸, 内田勝久, 浅井芳江 : 長期ステロイド内服治療中の SLE 患者に生じた *Scedosporium apiospermum* (テレオモルフ *Pseudallescheria boydii*)感染による多発性皮下膿瘍. 日皮会誌　**107**: 345, 1997.

17. 野間陽子, 村上信司, 中岡啓喜, 白石　聡, 宮内俊次, 西村和子, 橋本公二 : 免疫学的健常者に生じた皮膚シュードアレシェリア症の１例. 日皮会誌　**109**：1341-1346, 1999.

18. 都築基弘, 宮崎　仁, 井野晶夫, 江崎幸治, 平野正美：ALL に合併した全身性シュードアレシュリア症の１例. 臨床血液　**40**：938, 1999.

19. 中島由起子, 中原哲士, 西本勝太郎：皮膚 scedosporiosis の１例. 西日皮膚 **62**：702, 2000.

20. 武市浩美, 洙田由美子, 荒瀬誠治:*Scedosporium apiospermum* 感染症の１例. 医学検査 **50**：1568-1572, 2001.

21. Hagari Y, Ishioka S, Ohyama F, Mihara M: Cutaneous infection showing sporotrichoid spread caused by *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*): successful detection of fungal DNA in formalin-fixed, paraffin-embedded sections by seminested PCR. Arch Dermatol **138**: 271-272, 2002.

22. Uenotsuchi T, Moroi Y, Urabe K, Tsuji G, Koga T, Matsuda T, Furue M: Cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection in an immunocompromised patient and a review of the literature. Acta Derm Venereol **85**: 156-159, 2005.

23. 山下奈美子, 平井都始子, 丸上永晃, 森井多美子：リンパ管型皮下膿瘍を伴った下肢 *Scedosporium apiospermum* 真菌感染症の１例. 超音波医学 **33**: 369-370, 2006.

24. 坂　義経 : 右拇指爪甲下に生じた *Scedosporium apiospermum* 感染症の１例. 日皮会誌 **116**：217, 2006.

25. 大内健嗣, 佐藤友隆, 吉澤奈穂, 杉浦　丹, 長尾圭介, 矢口貴志, 畑　康樹 : 外傷後に生じた皮膚 *Pseudallescheria boydii* 感染症の１例. 真菌誌 **49**：119-123, 2008.

26. 古西　満, 米川真輔, 中川智代, 宇野健司, 笠原　敬, 善本英一郎, 前田光一,三笠桂一:Voriconazole で治療した *Scedosporium apiospermum* 皮膚軟部組織感染症の１例. 感染症雑誌　**82**：82-85, 2008.

27. 松原愛子, 富田浩一, 鈴木陽子, 佐藤友隆：*Scedosporium apiospermum* 感染症の１例. 日皮会誌　**118**：2010, 2008.

28. Matsumoto Y, Oh-I T, Nagai A, Ohyama F, Ooishi T, Tsuboi R: Case of cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection successfully treated with voriconazole. J Dermatol **36**: 98-102, 2009.

29. Makino K, Fukushima S, Murao K, Egawa K, Nishimoto K: Cutaneous hyalohyphomycosis by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompromised patient. Mycoses **54**: 259-261, 2009.

30. 船曳正英, 米澤理雄, 山本昌充：*Scedosporium apiospermum* による深在性皮膚真菌症. 皮膚病診療 **31**: 439-442, 2009.

31. 萩谷ゆみ子, 山口道也, 武藤正彦：*Pseudallescheria boydii* 感染症に *Mycobacterium chelonae* 感染症を合併した例. 皮膚病診療 **32**：1327-1330, 2010.

32. 千葉高司： *Scedosporium aurantiacum* による深在性真菌症の１例. 日皮会誌 **120**：1499, 2010.

33. Takeuchi M, Yoshida C, Ota Y, Fujiwara Y: Deep skin infection of *Scedosporium apiospermum* in a patient with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Intern Med **50**: 1339-1343, 2011.

34. 濱田利久, 岩月啓氏, 辻　和英:イトラコナゾールが奏功した *Scedosporium apiospermum* 感染症. 日皮会誌 **121**: 2087, 2011.

35. Yoneda K, Nakai K, Moriue T, Ishikawa E, Demitsu T, Ohkusu K, Kubota Y: *Scedosporium apiospermum* skin infection mimicking tuberous xanthoma. J Dermatol **39**: 316-318, 2011.

36. 高橋秀典, 熊切正信, 望月　隆：*Pseudallescheria boydii* による皮膚潰瘍の１例. 真菌誌 **53**(増 1)：69, 2012.

37. 藤本　篤, 田中英一郎：*Scedosporium apiospermum* による深在性皮膚真菌症の１例. 日皮会誌 **122**：401, 2012.

38. 大橋理加, 楠葉展大, 辻岡　馨, 古川　剛, 久保健児, 田邊　洋, 安澤数史：*Scedosporium* による皮膚感染症の１例. 日皮会誌 **122**：375, 2012.

39. 木村摩耶, 宮本　亨, 徳田佳之, 矢口貴志： *Scedosporium apiospermum* による深在性真菌症の１例. 臨皮 **67**：1002-1006, 2013.

40. 岡本　修, 酒井貴史, 波多野　豊, 藤原作平, 片桐一元, 安西三郎, 岡崎直歩,宮原弘明, 是松聖吾, 泉　達郎：高 IgE 症候群に発症した *Scedosporium apiospermum* による皮膚真菌性肉芽腫の１例. 日皮会誌 **123**：2290, 2013.

41. 石井智子, 吉池高志, 早川雄次, 比留間政太郎, 杉田　隆：免疫抑制剤を内服中に生じた皮膚 *Pseudallescheria boydii* 感染症の 1 例. 真菌誌 **54**(増 1)：86, 2013.

42. 竹内明子, 濱口儒人, 藤本　学, 竹原和彦, 安澤数史, 望月　隆：落葉状天疱瘡に対する免疫抑制療法中に生じた *Scedosporium apiospermum* による深在性皮膚真菌症の 1 例. 日皮会誌 **124**：1135-1139, 2014.

43. 枝光智大, 斉木　実, 市山崇史：*Scedosporium apiospermum* による深在性真菌症の 1 例. 日皮会誌 **124**：343-397, 2014.

44. Ishii S, Hiruma M, Hayakawa Y, Sugita T, Makimura K, Hiruma M, Yoshiike T: Cutaneous *Pseudallescheria boydii* /*Scedosporium apiospermum* complex (molecular type: *Scedosporium apiospermum* [clade 4]) infection: a case report and literature review of cases from Japan. Med Mycol J **56**E: E25-E30, 2015.

45. Sakata Y, Taga F, Ushigami T, Takeda K, Anzawa K, Nishibu A, Mochizuki T: A case of cutaneous mycosis caused by *Scedosporium dehoogii* on an immunocompromised patient. Mycopathologia **183**: 465–470, 2018.

46. 大田美智, 西本周平, 吉田　敦, 畑　康樹：間質性肺炎に対しステロイド投与中に生じた *Scedosporium apiospermum* 皮膚感染症の 1 例. 真菌誌　**58**(増 1)：80, 2017.

47. Watabnabe S, Anzawa K, Mochizuki T: Case of mycotic cyst caused by *Scedosporium apiospermum* developed liver dysfunction following administration of voriconazole. J Dermatol, **44**: e296-e297, 2017.

48. 吉岡華子, 石塚洋典, 松村　裕, 大矢一正, 中村貴之, 藤本　学, 人見重美：日皮会誌 **128**：231, 2018.

49. 高橋夏子, 奥村慶之, 吉見育馬：ボリコナゾールと外科的切除の併用が奏功した皮膚スケドスポリウム症の 1 例. 日形会誌 **39**：389-395, 2019.

50. 山口礼門, 池村渓伺, 安澤数史, 藤井俊樹, 望月　隆：ボリコナゾール内服によって治癒した*Scedosporium apiospermum* による深在性皮膚真菌症の 1 例.　臨皮 **74**:79-85, 2020.

51. 望月弘和, 山口礼門, 平川睦月, 久保田佳子, 安澤数史, 望月　隆:温熱療法を行なった *Scedosporium apiospermum* による深在性皮膚真菌症の 1 例.　皮膚臨床 **64**：1571-1574, 2022.

52. 森木　睦 : *Scedosporium apiospermum* 皮膚軟部組織感染症. 皮膚病診療 **4**3 : 708-711, 2021.

53. 有沢友希, 菅原京子, 山東　優：右手背に皮下結節と膿瘍を生じた原発性皮膚 *Scedosporium apiospermum* 症の 1 例. 日皮会誌 **131**：1420, 2021.

54. 武居慎吾, 橋本和佳子, 橋本　剛：*Scedosporium apiospermum* による深在性皮膚真菌症の 1 例. 日皮会誌 **132**：1494, 2022.

55. 牛尾由紀子, 亀頭晶子, 高萩俊輔, 田中暁生, 木場由美子, 亀井克彦, 矢口貴志：*Scedosporium dehoogii* による深在性皮膚真菌症の 1 例. 西日皮膚 **84**：263, 2022.

56. 芦塚賢美, 竹中　基, 西本勝太郎 : *Scedosporium aurantiacum* 感染による深在性皮膚真菌症の 1 例. Med Mycol J **63**(Suppl 1)：129, 2022.

57. Montejo M, Muñiz ML, Zárraga S, Aguirrebengoa K, Amenabar JJ, López-Soria L, Gonzalez R: Case reports. Infection due to *Scedosporium apiospermum* in renal transplant recipients: a report of two cases and literature review of central nervous system and cutaneous infections by *Pseudallescheria boydii* /*Sc. apiospoermum.* Mycoses **45**: 418-427, 2002.

58. Castiglioni B, Sutton DA, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S: *Pseudallescheria boydii* (anamorph *Scedosporium apiospermum*) infection in solid organ transplant recipients in a tertiary medical center and review of the literature. Medicine **81**: 333-348, 2002.

59. Lemonovich TL: Mold infections in solid organ transplant recipients. Infect Dis Clin N Am **32**: 687-701, 2018.

60. Chen SCA, Halliday CL, Hoenigl M, Cornely OA, Meyer W: *Scedosporium* and *Lomentospora* infections: contemporary microbiological tools for the diagnosis of invasive disease. J Fungi **7**: 23, 2021.

61. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, Johnson E, Meletiadis J, Pana Z -D, Lackner M, Verweij P, Freiberger T, Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F, Pagano L, Skiada A, Akova M, Arendrup MC, Boekhout T, Chowdhary A, Cuenca-Estrella M, Guinea J, Guarro J, de Hoog S, Hope W, Kathuria S, Lortholary O, Meis JF, Ullmann AJ, Petrikkos G, Lass-Flörl C: ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others: Clin Microbiol Infect **20**(Suppl 3): 27-46, 2014.

62. Lackner M, de Hoog GS, Verweij PE, Najafzadeh MJ, Curfs-Breuker I, Klaassen CH, Meis JF: Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species. Antimicrob Agents Chemother **56**: 2635-2642, 2012.

63. Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M: Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. J Infect Chemother **18**: 501-507, 2012.

64. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, Rovira M, Nguyen Q, Slavin M, Chen SCA: Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. Antimicrob Agents Chemother **52**:1743-1750, 2008.

65. Meletiadis J, Mouton JW, Meis JFGM, Verweij PE: In vitro drug interaction modeling of combinations of azoles with terbinafine against clinical *Scedosporium prolificans* isolates. Antimicrob Agents Chemother **47**: 106-117, 2003.

ブラストミセス症

I. ブラストミセス症の特徴

Executive summary

- ブラストミセス症は、肺を侵入門戸とした感染症である。一般に急性または慢性の肺病変を呈し、血行性播種をきたすこともある一方で、無症状の場合もある。
- *Blastomyces dermatitidis* と *B. gilchristii* という 2 種類の菌が存在するが、臨床的には、両者は類似の病態を引き起こす。
- *Blastomyces* spp.は、室温では菌糸形として、37℃では酵母形として生育する温度二形性を示す。酵母細胞は通常直径 8～15μm で、厚い屈折性が高い細胞壁を持ち、多核性である。
- 二形性真菌の多くは、環境中では感染性が高い菌糸形として生育し、宿主の体内で酵母形に変化することから、この相変化には病原性因子が重要であることが示唆される。*B. dermatitidis* の酵母形の細胞壁はかなり厚く、これが貪食に対する抵抗性に寄与している。
- ブラストミセス症の多くは北米で報告されている。流行地は、ミシシッピ川とオハイオ川の流域に接する南東部と中南部の州、五大湖に接する中西部の州とカナダの州、セントローレンス川沿いのニューヨーク州とカナダの一部地域である。北米以外では、ブラストミセス症はアフリカで最も多く報告されており、メキシコ、中央・南アメリカ、インド、中東でも時折症例が確認されている。
- ブラストミセス症の発生や流行は、水路や土壌への曝露が、要因であると考えられている。

Literature review

真菌学的特徴

ブラストミセス症は、主に肺を侵す全身性の感染症で、無症状の場合もあれば、急性または慢性の肺炎として現れる場合もある。血行性播種が多く、皮膚、骨、泌尿器系の肺外感染が一般的であるが、ほぼすべての臓器に感染する可能性がある。*Blastomyces dermatitidis* あるいは *B. gilchristii* の分生子を吸入することにより感染する。

Blastomyces 属は、*Ajellomycetaceae* 科、*Onygenaceae* 目に属する菌である。異なる地域から分離された 78 の臨床および環境由来菌の系統解析により、*B. dermatitidis* と *B. gilchristii* という 2 つの異なる菌種が存在することが明らかになった [1)]。また、遺伝子学的解析に基づいて真菌の命名法が変わりつつあり、*B. helicus, B. parvus, B. silverae, B. percursus* は *Emmonsia* 属ではなく、*Blastomyces* 属に分類されている [2)]。*B. helicus* は家畜の疾病と関連している [3)]。

様々な地域から収集された 169 株の自然生息域を 25 のマイクロサテライト遺伝子解析を行った結果、*B. gilchristii* はカナダと米国北部の一部の州からの分離株に限られ、*B. dermatitidis* はさらに、ミシシッピ川流域と南東部の州からの分離株にもみられた [4)]。両者とも河川や湖水と密接な関係があった。*B. dermatitidis* と *B. gilchristii* は、類似した臨床病態を引き起こすと考えられており、一般的にはこの 2 種を区別せず、単に *B. dermatitidis* と呼ばれている。

B. dermatitidis は、室温では菌糸形として 37℃では酵母形として生育し、温度二形性を示す。通常 30℃で 1～3 週間培養するとコロニーが出現する。菌糸のコロニーは最初は白色を呈し徐々に淡褐色に変化する。枝分かれした菌糸の直径は 2～3 μm で、直角の分生子と単一の円形または楕円形の終糸を持つ。

B. helicus は、米国西部とカナダ西部で分離され、主に免疫不全の患者での発病が確認されている。

疫学

ブラストミセス症の多くは北米で報告されている。流行地は、ミシシッピ川とオハイオ川の流域に接する南東部と中南部の州、五大湖に接する中西部の州とカナダの州、セントローレンス川沿いのニューヨーク州とカナダの一部地域である。北米以外では、ブラストミセス症はアフリカで最も多く報告されており、メキシコ、中央・南アメリカ、インド、中東でも時折症例が確認されている。

国内での発生状況

本邦でも 2023 年に初めて、播種型ブラストミセス症の北米居住既往者の国内診断例が報告されている[5)]。

病型

ブラストミセス症は、主に肺が侵入門戸となる。急性または慢性の肺感染症を呈するが、慢性型の方がより一般的である。約 50 パーセントの症例では無症状である[6-10)]。また、曝露から呼吸器症状が出るまでの潜伏期間は、およそ 3～6 週間である[7)]。曝露から肺外症状の発現までの潜伏期間は、症例により大きく異なる。発熱、咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難、体重減少、盗汗、悪寒、喀血が主な症状である[11)]。

急性型

急性感染症は、集団感染でない限りは認識されないことが多い。急性肺ブラストミセス症の症状は通常突然始まり、ウイルス性または細菌性の肺炎と区別が困難な場合がある。乾性咳嗽から始まるが進行すると湿性咳嗽となり、発熱、息切れ、体重減少、盗汗などの全身症状を呈することがある。

胸部 X 線検査では、一般に浸潤影または腫瘤性陰影を示すが、粟粒状または結節影のパターンも呈しうる[12, 13]。胸部 CT 検査では、結節、ときに空洞を有する浸潤影や、tree in bud appearance を呈することがある[14]。また、少量の胸水を伴うことも多い。ヒストプラスマ症と異なり、肺門リンパ節腫脹がみられないことが鑑別のポイントとなる。まれに、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を呈することがある[15, 16]。ブラストミセス症で入院した患者 1,848 人の解析では、人工呼吸管理を要した患者（全体の 12%）の死亡率は 40%であり、人工呼吸を要しなかった患者（2.5%）と比較し高率であった[17]。

慢性型

肺結核やヒストプラスマ症等の他の真菌感染症に類似した画像所見を呈し[15]、一般に診断には時間を要する事が多い。症状には、微熱、湿性咳嗽、喀血、胸痛、体重減少などがある。画像所見は様々であるが、浸潤影、腫瘤陰影、線状網状影が一般的である[11, 15]。浸潤影は両上葉に多く認められ、軽度の胸水貯留や胸膜肥厚がみられることがある[18]。

播種型ブラストミセス症（肺外ブラストミセス症）

慢性ブラストミセス症患者の約 20 パーセントに多臓器疾患があることが報告されている [11, 19, 20]。肺外病変は通常、活動性肺感染症に伴って認められる。

・皮膚病変

皮膚疾患は、肺感染症に次いでブラストミセス症で 2 番目に多い。特徴的な皮膚所見は、不規則な境界を持つ疣状病変であり、色調は灰色から紫色まで様々である。疣状病変の周辺に微小膿瘍が形成され，扁平上皮癌に類似している。播種性以外にも皮膚局所のみの感染症を呈することもある。

・骨・関節病変

骨、関節病変は、肺外感染症としては皮膚についで多く、肺外感染症の約 4 分の 1 に相当する。全身の骨に起こりうるが脊椎、骨盤、仙骨に病変を呈することが多い [15]。脊椎病変では結核性脊椎炎と鑑別を要する。

・泌尿器生殖器病変

前立腺炎や精巣上体炎を引き起こすこともある。無症状で膿尿を呈する場合もある。前立腺マッサージ後の尿培養で診断する。

・中枢神経病変

免疫不全の無い症例では稀であり全体の 5%以下である。AIDS 患者を含む免疫不全例に多くみられる。髄膜炎、脊髄硬膜外膿瘍、脳膿瘍（小脳に多い）として発症する [21]。

II. ブラストミセス症の診断

Executive summary

- 培養検査の感度は比較的高く喀痰培養で 75%、気管支鏡検体で 92%と報告されている。
- 組織診断では、グロコット染色や PAS 染色などの特殊染色が有用である。
- 海外では抗原検査キットが利用可能であり感度は比較的高いものの、ヒストプラスマ症、パラコクシジオイデス症、 *Talaromyces marneffei* 感染症の患者でも交差反応を示すため、特異度はやや低い。

Literature review

確定診断には、臨床検体からの菌の培養分離が必要である[15]。カンジダ属やアスペルギルス属と異なり、ブラストミセスの定着やコンタミネーションはないため、組織学的に本菌を確認するか培養陽性により、ブラストミセス症の診断が確定することになる。ブラストミセス症の臨床診断は、喀痰、組織などの臨床検体中の特徴的な酵母形態の確認によって行う。抗体検査は、ブラストミセス症の診断に有用ではない。

培養検査

培養で増殖した菌を遺伝子学的に同定する。Sabouraud dextrose 寒天培地を用いて 25～30℃で培養可能であり、通常 1～4 週間で発育する[15]。菌糸形は、球形、楕円形、または錐体状の分生子を産生する。肺ブラストミセス症では、喀痰培養の陽性率が 75%と比較的高く、また、気管支鏡検体では、92%の患者で陽性とも報告されている[22]。

鏡検

喀痰、胸水、気管支肺胞洗浄液、脳脊髄液、尿、膿、皮膚掻爬、組織塗抹標

本などの新鮮な標本を、カルコロールホワイト染色、あるいは10%水酸化カリウム（KOH）で直接検査することが可能である。カルコフロールホワイト染色は蛍光顕微鏡を必要とするが、簡単で迅速であり、特に菌量が少ない場合に有効である。喀痰、尿、胸水、脳脊髄液などの臨床検体を遠心分離により濃縮することで感度が上昇する。また、喀痰検体をトリプシンで消化し、遠心分離した沈渣を塗抹することも有効である。

酵母を観察すると、その大きさ（直径 8～15 μm)、屈折性が高い細胞壁、単一の広基性の出芽などから、容易に他の真菌と区別できる。真菌の染色と培養に加えて、気管支肺胞洗浄液、および気管支鏡検査後の喀痰検体は、パパニコロー染色でも確認できるため、細胞診でも評価が可能である[23)]。

病理組織学検査

肉芽腫形成はよく観察される。酵母の形態は、通常の HE 染色ではみえにくいことがあり、グロコット染色や PAS 染色などの特殊染色が有用である。

遺伝子学的検査

B. dermatitidis の分子同定は、リボソーマル RNA 遺伝子, ITS 領域, 反復配列など属特異的な遺伝子に対する PCR やシークエンスなど様々な方法によって実施されている[24-27)]。さらに、培養検体、各種臨床検体（気管支洗浄液、気管支肺胞液、胸水、喀痰、血液など)、パラフィン包埋組織中の *B. dermatitidis* を同定できる Real time PCR 法も開発されている[27)]。組織ブロック中の *B. dermatitidis* DNA の検出をブラストミセス症の診断確定のために利用した症例報告も多い。しかし、これらの方法には迅速性を欠くために臨床応用には至っていない。

抗原・抗体検査

我が国で利用できる抗原・抗体診断法はない。

海外からの報告では、*Blastomyces dermatitidis* A 抗原に対する抗体を測定する免疫拡散法は、比較的特異的であるが、感度は 28～64%と低い[28,29]。補体固定法では、感度は 9～43%で、特異度はさらに低い[28,29]。A 抗原を用いた酵素免疫測定法は最も信頼性が低く、他の方法と比較して感度は高いが特異度は低い[28-30]。

抗原検出法が海外では臨床応用されている[31]。この検査の感度は、播種性ブラストミセス症で 89%、全体では 93%である。感度は、血清よりも尿の方が高い。しかし、ヒストプラスマ症、パラコクシジオイデス症、*Talaromyces marneffei* 感染症の患者でも交差反応を示すため、特異度は全体では 79%とやや低い[32,33]。

III. ブラストミセス症の治療

Executive summary

- 軽症から中等症の患者には、イトラコナゾール（ITCZ）を推奨する（BIII）。
- 中等症から重症の患者には、リポソーマルアムホテリシン B（L-AMB）による初期治療を推奨する（AIII）。
- 中等症から重症の患者の初期治療導入後の維持療法では、ITCZ を推奨する（BIII）。
- 中枢神経系（CNS）ブラストミセス症患者には、維持療法としてボリコナゾール（VRCZ）を推奨する（CIII）。

ブラストミセス症の抗真菌薬治療レジメン

レジメン	抗真菌薬	1 回あたりの用量	1 日あたりの回数	投与経路、期間
重症（肺ブラストミセス）				
導入療法　第一選択	L-AMB（II）	3-5 mg/kg	1 回	点滴静注 1-2 週 or 症状改善まで
維持療法　第一選択	ITCZ（II）	200-400 mg	1 回	内服 6-12 ヶ月
維持療法　第二選択（ITCZ が使用できない場合）	VRCZ*, PSCZ, ISCZ, FLCZ(高用量）（III-A）			内服 6-12 ヶ月
軽症ー中等症（肺ブラストミセス）	ITCZ（II）	200 mg	1-2 回	内服 6-12 ヶ月
重症（播種性（CNS 除く））				
導入療法　第一選択	L-AMB（II）	5 mg/kg	1 回	点滴静注 1-2 週 or 症状改善まで
維持療法　第一選択	ITCZ（II）	200-400 mg	1 回	内服 12 ヶ月以上
維持療法　第二選択（ITCZ が使用できない場合）	VRCZ*, POSA, ISV, FLCZ(高用量）（III-A）			内服 12 ヶ月以上

軽症ー中等症（播種性 CNS 除く）	ITCZ（II）	200 mg	1-2 回	内服 6-12 ヶ月
中枢神経感染症				
導入療法　第一選択	L-AMB（II）	5 mg/kg	1 回	点滴静注 4-6 週 or 症状改善まで
維持療法　第一選択	VRCZ*（II）	200-400 mg	2 回 （Loadingあり）	内服 12 ヶ月以上
維持療法　第二選択（VRCZ が使用できない場合）	ITCZ（III-A）PSCZ, ISCZ, FLCZ(高用量)			内服 12 ヶ月以上
	（注意）＊TDM による用量調整をすること.			

Literature review

治療方針の概略

ブラストミセス症患者の治療法には、アムホテリシン B またはアゾール系薬がある[34, 35]。適切なレジメンを決定する際には、臨床病型や重症度、患者の免疫状態など、いくつかの要因を考慮する必要がある。

1. 肺ブラストミセス症

肺ブラストミセス症の治療に対するアムホテリシン B [11, 36-38]と ITCZ [39, 40]の使用に関するエビデンスは、小規模な観察研究に基づくものである。アムホテリシン B 脂質製剤は、ブラストミセス症の動物モデルで有効であると報告されているが[41]、臨床試験は実施されていない[34, 42]。

軽症から中等症－ITCZ 投与（200-400 mg 1 日 1 回を 6～12 ヶ月間行う）[34]。ITCZ を使用できない場合、VRCZ、PSCZ、FLCZ、ISCZ を代替薬として使用する[34, 42]。しかし、これらの薬剤は、ITCZ に比べてエビデンスは乏しい。アゾール系薬で症状が進行した場合、L-AMB に変更する。

中等症から重症－L-AMB（5 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与）。改善がみられたら（通常 1～2 週間後）、治療を ITCZ（200-400 mg 1 日 1 回を 6～12 ヶ月間）に

切り替えることができる。まれに、劇症型肺炎および成人呼吸窮迫症候群（ARDS）を呈する患者がいるが[16, 43]、このような症例の死亡率は 50～89%と非常に高く、ステロイドによる治療も一部で補助的に使用されている[34, 42, 44]が、有効性は定かではない。

2. 播種性ブラストミセス症

播種性（CNS 除く）

軽症から中等症の播種性－ITCZ 投与（200-400 mg 1 日 1 回）を 6～12 ヶ月間行う[34]。

中等症から重症の播種性－まず L-AMB（5 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与）を 1～2 週間または改善がみられるまで投与する[34, 42]。維持療法では ITCZ 投与（200-400 mg 1 日 1 回）を合計 12 ヶ月以上継続する。

骨感染症

骨病変を有する症例では、他の病型のブラストミセス症よりも治療が難しく再発しやすい[34, 45]。そのため、骨関節型ブラストミセス症患者は、少なくとも 1 年間治療を継続する[34, 42]。

中枢神経系

CNS ブラストミセス症の治療に関する推奨は、症例報告や小規模なケースシリーズに基づく[21, 46, 47]。CNS 感染症の患者は、L-AMB（5 mg/kg/日）を 4～6 週間投与し、その後維持療法としてアゾール系薬を少なくとも 12 ヶ月間継続する[34]。維持療法にどのアゾールが最適かは明らかではないが、VRCZ 200～400

mg を 1 日 2 回）を推奨する[21]。VRCZ が使用できない場合は、イトラコナゾール（200-400 mg 1 日 1 回）を使用する。

VRCZ は、脳脊髄液（CSF）への移行性が良好であり、*B. dermatitidis* に対して優れた活性があるため、CNS ブラストミセス症に有効な治療法とされている[46, 48, 49]。維持療法として、アゾール系経口レジメンを比較した臨床試験は実施されていない。FLCZ は髄液移行性に優れているが、*B. dermatitidis* に対する活性は他のアゾール系薬より低い[50]。ITCZ は髄液移行性が低いが、*B. dermatitidis* に対しては FLCZ より高い活性を示す[34]。

3. その他の特殊な症例での治療法選択

免疫不全患者

L-AMB（3～5 mg/kg を 1 日 1 回静注）を 1～2 週間または改善が認められるまで投与する[34]。

CNS 感染例以外では、その後、維持療法として ITCZ 200-400 mg 1 日 1 回）に切り替える。免疫不全例では、再発がよくみられるため、ITCZ による長期維持療法が推奨される[34]。Antiretroviral Therapy（ART）を受けている AIDS 患者で、CD4 陽性 T リンパ球が少なくとも 6 ヶ月間 150/μl 以上であれば、ITCZ を 1 年で中止も検討して良い[34, 51]。

妊娠患者

妊娠中のブラストミセス症の治療に関するエビデンスはほとんどない。ブラストミセス症の妊婦は、L-AMB（3～5 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与）で治療する[34]。アゾール系薬は催奇形性を有するため、妊娠中は禁忌である。

小児では、L-AMB（3〜5 mg/kg を 1 日 1 回静注）により治療する[34]。これに続いて、ITCZ（1 日 10 mg/kg、1 日 400 mg まで）を合計 12 ヶ月間行う。中枢神経系に病変がある場合は、最初の 4〜6 週間は L-AMB（5 mg/kg を 1 日 1 回静注）を使用し、その後 VRCZ で維持療法を行う必要がある。

中枢神経系に関与しない軽症から中等症の感染症では、ITCZ（10 mg/kg/日〜400 mg/日）を 6〜12 ヶ月間経口投与する[34]。

文献

1. Brown EM, McTaggart LR, Zhang SX, Low DE, Stevens DA, Richardson SE. Phylogenetic analysis reveals a cryptic species Blastomyces gilchristii, sp. nov. within the human pathogenic fungus Blastomyces dermatitidis. PLoS One. 2013;8(3):e59237.
2. Dukik K, Munoz JF, Jiang Y, Feng P, Sigler L, Stielow JB, et al. Novel taxa of thermally dimorphic systemic pathogens in the Ajellomycetaceae (Onygenales). Mycoses. 2017;60(5):296-309.
3. Schwartz IS, Wiederhold NP, Hanson KE, Patterson TF, Sigler L. Blastomyces helicus, a New Dimorphic Fungus Causing Fatal Pulmonary and Systemic Disease in Humans and Animals in Western Canada and the United States. Clin Infect Dis. 2019;68(2):188-95.
4. McTaggart LR, Brown EM, Richardson SE. Phylogeographic Analysis of Blastomyces dermatitidis and Blastomyces gilchristii Reveals an Association with North American Freshwater Drainage Basins. PLoS One. 2016;11(7):e0159396.
5. Ogura Y, Yaguchi T, Kasamatsu Y, Nakagawa Y, Yamada T, Maruyama A, et al. First Japanese case of disseminated blastomycosis imported from North America: A case report. J Infect Chemother. 2023.
6. Klein BS, Vergeront JM, DiSalvo AF, Kaufman L, Davis JP. Two outbreaks of blastomycosis along rivers in Wisconsin. Isolation of Blastomyces dermatitidis from riverbank soil and evidence of its transmission along waterways. Am Rev Respir Dis. 1987;136(6):1333-8.
7. Klein BS, Vergeront JM, Davis JP. Epidemiologic aspects of blastomycosis, the enigmatic systemic mycosis. Semin Respir Infect. 1986;1(1):29-39.

8. Proctor ME, Klein BS, Jones JM, Davis JP. Cluster of pulmonary blastomycosis in a rural community: evidence for multiple high-risk environmental foci following a sustained period of diminished precipitation. Mycopathologia. 2002;153(3):113-20.
9. Klein BS, Vergeront JM, Weeks RJ, Kumar UN, Mathai G, Varkey B, et al. Isolation of Blastomyces dermatitidis in soil associated with a large outbreak of blastomycosis in Wisconsin. N Engl J Med. 1986;314(9):529-34.
10. Vaaler AK, Bradsher RW, Davies SF. Evidence of subclinical blastomycosis in forestry workers in northern Minnesota and northern Wisconsin. Am J Med. 1990;89(4):470-6.
11. Chapman SW, Lin AC, Hendricks KA, Nolan RL, Currier MM, Morris KR, et al. Endemic blastomycosis in Mississippi: epidemiological and clinical studies. Semin Respir Infect. 1997;12(3):219-28.
12. Sheflin JR, Campbell JA, Thompson GP. Pulmonary blastomycosis: findings on chest radiographs in 63 patients. AJR Am J Roentgenol. 1990;154(6):1177-80.
13. Brown LR, Swensen SJ, Van Scoy RE, Prakash UB, Coles DT, Colby TV. Roentgenologic features of pulmonary blastomycosis. Mayo Clin Proc. 1991;66(1):29-38.
14. Fungal and parasitic infection. In: Imaging of Pulmonary Infections, Muller NL, Franquet T, Soo Lee K (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007. p.115.
15. Saccente M, Woods GL. Clinical and laboratory update on blastomycosis. Clin Microbiol Rev. 2010;23(2):367-81.
16. Meyer KC, McManus EJ, Maki DG. Overwhelming pulmonary blastomycosis associated with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med.

1993;329(17):1231-6.

17. Rush B, Lother S, Paunovic B, Mooney O, Kumar A. Outcomes With Severe Blastomycosis and Respiratory Failure in the United States. Clin Infect Dis. 2021;72(9):1603-7.

18. Kinasewitz GT, Penn RL, George RB. The spectrum and significance of pleural disease in blastomycosis. Chest. 1984;86(4):580-4.

19. Baumgardner DJ, Buggy BP, Mattson BJ, Burdick JS, Ludwig D. Epidemiology of blastomycosis in a region of high endemicity in north central Wisconsin. Clin Infect Dis. 1992;15(4):629-35.

20. Crampton TL, Light RB, Berg GM, Meyers MP, Schroeder GC, Hershfield ES, et al. Epidemiology and clinical spectrum of blastomycosis diagnosed at Manitoba hospitals. Clin Infect Dis. 2002;34(10):1310-6.

21. Bariola JR, Perry P, Pappas PG, Proia L, Shealey W, Wright PW, et al. Blastomycosis of the central nervous system: a multicenter review of diagnosis and treatment in the modern era. Clin Infect Dis. 2010;50(6):797-804.

22. Martynowicz MA, Prakash UB. Pulmonary blastomycosis: an appraisal of diagnostic techniques. Chest. 2002;121(3):768-73.

23. Lemos LB, Baliga M, Taylor BD, Cason ZJ, Lucia HL. Bronchoalveolar lavage for diagnosis of fungal disease. Five years' experience in a southern United States rural area with many blastomycosis cases. Acta Cytol. 1995;39(6):1101-11.

24. Sandhu GS, Kline BC, Stockman L, Roberts GD. Molecular probes for diagnosis of fungal infections. J Clin Microbiol. 1995;33(11):2913-9.

25. Bialek R, Cirera AC, Herrmann T, Aepinus C, Shearn-Bochsler VI, Legendre AM. Nested PCR assays for detection of Blastomyces dermatitidis DNA in paraffin-

embedded canine tissue. J Clin Microbiol. 2003;41(1):205-8.

26. Hayden RT, Qian X, Roberts GD, Lloyd RV. In situ hybridization for the identification of yeastlike organisms in tissue section. Diagn Mol Pathol. 2001;10(1):15-23.

27. Sidamonidze K, Peck MK, Perez M, Baumgardner D, Smith G, Chaturvedi V, et al. Real-time PCR assay for identification of Blastomyces dermatitidis in culture and in tissue. J Clin Microbiol. 2012;50(5):1783-6.

28. Klein BS, Kuritsky JN, Chappell WA, Kaufman L, Green J, Davies SF, et al. Comparison of the enzyme immunoassay, immunodiffusion, and complement fixation tests in detecting antibody in human serum to the A antigen of Blastomyces dermatitidis. Am Rev Respir Dis. 1986;133(1):144-8.

29. Klein BS, Vergeront JM, Kaufman L, Bradsher RW, Kumar UN, Mathai G, et al. Serological tests for blastomycosis: assessments during a large point-source outbreak in Wisconsin. J Infect Dis. 1987;155(2):262-8.

30. Sekhon AS, Kaufman L, Kobayashi GS, Moledina NH, Jalbert M. The value of the Premier enzyme immunoassay for diagnosing Blastomyces dermatitidis infections. J Med Vet Mycol. 1995;33(2):123-5.

31. Durkin M, Witt J, Lemonte A, Wheat B, Connolly P. Antigen assay with the potential to aid in diagnosis of blastomycosis. J Clin Microbiol. 2004;42(10):4873-5.

32. Wheat J, Wheat H, Connolly P, Kleiman M, Supparatpinyo K, Nelson K, et al. Cross-reactivity in Histoplasma capsulatum variety capsulatum antigen assays of urine samples from patients with endemic mycoses. Clin Infect Dis. 1997;24(6):1169-71.

33. Bariola JR, Hage CA, Durkin M, Bensadoun E, Gubbins PO, Wheat LJ, et al. Detection of Blastomyces dermatitidis antigen in patients with newly diagnosed

blastomycosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;69(2):187-91.

34. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, Bradsher RW, Pappas PG, Threlkeld MG, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46(12):1801-12.

35. Dukik K, Al-Hatmi AMS, Curfs-Breuker I, Faro D, de Hoog S, Meis JF. Antifungal Susceptibility of Emerging Dimorphic Pathogens in the Family Ajellomycetaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(1).

36. Parker JD, Doto IL, Tosh FE. A decade of experience with blastomycosis and its treatment with amphotericin B. A National Communicable Disease Center Cooperative Mycoses Study. Am Rev Respir Dis. 1969;99(6):895-902.

37. Bradsher RW. Histoplasmosis and blastomycosis. Clin Infect Dis. 1996;22 Suppl 2:S102-11.

38. Abernathy RS. Amphotericin therapy of North American blastomycosis. Antimicrob Agents Chemother (Bethesda). 1966;6:208-11.

39. Dismukes WE, Bradsher RW, Jr., Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. NIAID Mycoses Study Group. Am J Med. 1992;93(5):489-97.

40. Bradsher RW. Blastomycosis. Clin Infect Dis. 1992;14 Suppl 1:S82-90.

41. Clemons KV, Stevens DA. Comparative efficacies of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate suspension against murine blastomycosis. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(10):2144-6.

42. Thompson GR, 3rd, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic

mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. Lancet Infect Dis. 2021;21(12):e364-e74.

43. Lemos LB, Baliga M, Guo M. Acute respiratory distress syndrome and blastomycosis: presentation of nine cases and review of the literature. Ann Diagn Pathol. 2001;5(1):1-9.

44. Lahm T, Neese S, Thornburg AT, Ober MD, Sarosi GA, Hage CA. Corticosteroids for blastomycosis-induced ARDS: a report of two patients and review of the literature. Chest. 2008;133(6):1478-80.

45. Johnson MD, Perfect JR. Fungal Infections of the Bones and Joints. Curr Infect Dis Rep. 2001;3(5):450-60.

46. Panicker J, Walsh T, Kamani N. Recurrent central nervous system blastomycosis in an immunocompetent child treated successfully with sequential liposomal amphotericin B and voriconazole. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(4):377-9.

47. Chowfin A, Tight R, Mitchell S. Recurrent blastomycosis of the central nervous system: case report and review. Clin Infect Dis. 2000;30(6):969-71.

48. Bakleh M, Aksamit AJ, Tleyjeh IM, Marshall WF. Successful treatment of cerebral blastomycosis with voriconazole. Clin Infect Dis. 2005;40(9):e69-71.

49. Borgia SM, Fuller JD, Sarabia A, El-Helou P. Cerebral blastomycosis: a case series incorporating voriconazole in the treatment regimen. Med Mycol. 2006;44(7):659-64.

50. Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N Engl J Med. 1994;330(4):263-72.

51. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al.

Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2004;38(10):1485-9.

侵襲性マラセチア症

I. 侵襲性マラセチア症の特徴

Executive summary

- マラセチア属は酵母様真菌の 1 種であり、オリーブオイル等の脂質を増殖に必要とする特徴を持つ。
- マラセチア属は主に毛包炎等の表在性真菌症の原因真菌として知られており、侵襲性マラセチア性は稀である。
- 侵襲性マラセチア症の症例報告では、新生児領域におけるカテーテル関連血流感染が多い。
- マラセチア属は皮膚の常在菌であり、新生児においては、生後 3-6 ヶ月までにマラセチア属が分離されるようになる。
- 新生児における侵襲性マラセチア症のリスクファクターとしては、長期の中心静脈カテーテル留置や静注用脂肪乳剤の使用、低出生体重児、重度の併存疾患、および 9 日以上の動脈カテーテル留置が報告されている。
- 新生児集中治療室でのアウトブレイク事例が報告されている。
- 侵襲性マラセチア症の予後は良好である。

Literature review

真菌学的特徴

マラセチア属は酵母様真菌の 1 種であり、菌糸型にも移行する二形性真菌である [1)]。オリーブオイル等の脂肪を増殖に必要とする特徴を持つ [2)]。ヒトの正常な皮膚フローラの構成要素であり、多くのマラセチア属がバイオフィルムを形成することで、宿主や他の表面に付着している [3,4)]。マラセチア属は新たな菌

種の同定や再分類等で菌種の数が変遷しており[5]、2021 年時点では *Malassezia furfur*，*M. pachydermatis*，*M. sympodialis*，*M. slooffiae*，*M. obtusa*，*M. globosa*，*M. restricta* など，17 種が知られている[6]。侵襲性マラセチア症の原因菌の正確な発生頻度は不明だが、2020 年のマラセチア毛包炎および癜風患者から分離された 392 株の臨床分離株を評価した研究では, 68%が *M. furfur*, 19%が *M. globosa* だったと報告されている[7]。また、日本における癜風、脂漏性皮膚炎およびアトピー性皮膚炎患者の皮膚を遺伝子学的に調査した 2001 年から 2008 年にかけての報告では、*M. globose* と *M. restricta* が主要構成菌種であったと報告されている[8-10]。

疫学

マラセチア属は毛包炎等の表在性真菌症の原因真菌として知られている．新生児や免疫不全患者に血流感染等の侵襲性マラセチア症を起こすことも知られているが、極めて稀である[11, 12]。1974 年から 1999 年にかけて米国の単施設における 3,044 人の造血幹細胞移植患者を後方視的に調査すると、血液培養からマラセチア属が分離された症例は 2 例のみだった[13]。

症例報告は、新生児領域におけるカテーテル関連血流感染の報告が主である[14-17]。カテーテル関連のマラセチア菌血症は、心臓や肺への塞栓性・転移性感染を引き起こす可能性があり、頻度は低いが、皮膚、腎臓、膵臓、肝臓、脾臓、脳などの他の臓器への播種も見られる[18-20]。菌血症以外の侵襲性マラセチア症は、乳房炎、血栓性静脈炎、副鼻腔炎、悪性外耳道炎、髄膜炎、敗血症性関節炎、軟部組織膿瘍、腹膜透析患者のカテーテル関連腹膜炎などの症例が報告されている[20-28]。

コロナイゼーション

マラセチア属は皮膚の常在菌であるため、侵襲性マラセチア症の大部分はカテーテル関連血流感染である[13]。中心静脈カテーテルの内腔や刺入部に存在するマラセチア属を検索した報告では、新生児集中治療室に入室中の新生児の経皮的中心静脈カテーテル内腔の 32%から *M. furfur* が分離された一方で[15]、成人では完全静脈栄養中の患者 928 人の中心静脈カテーテル刺入部位からは分離されなかった[29]。実際に、侵襲性マラセチア症は新生児のカテーテル関連血流感染としての報告が多い[14]。新生児においては、生後 3〜6 ヶ月までにマラセチア属が分離されるようになり、妊娠期間や新生児集中治療室の滞在期間が本真菌のコロナイゼーションに関わると言われている[17]。

リスクファクター

侵襲性マラセチア症のほとんどは中心静脈カテーテル使用中の患者に発生する[11]。リスクファクターとしては、静注用脂肪乳剤の使用、低出生体重児、重度の併存疾患、9 日以上の動脈カテーテル留置、造血幹細胞移植後、悪性腫瘍、固形臓器移植、糖尿病、長期にわたるグルココルチコイド療法、後天性免疫不全症候群などが報告されている[13, 16, 20, 26, 30-32]。興味深いことに、造血幹細胞移植患者に限れば、他の侵襲性真菌症のリスクファクターと異なり、好中球減少や広域抗菌薬の使用は侵襲性マラセチア症のリスクファクターにはなっていないようである[13]。

院内アウトブレイク事例

マラセチア感染症は院内アウトブレイク事例が複数報告されているため、代表的な事例を紹介する。

ある病院の新生児集中治療室で、1993 年 10 月 17 日から 1995 年 1 月 18 日の間に、15 名の乳児から *M. pachydermatis* が分離培養された[26]。その内訳は血流感染症が 8 名，尿路感染症が 2 名，髄膜炎が 1 名，無症状のコロナイゼーションが 4 名であった。陽性となった乳児は、体重が 1,300 g 以下の乳児が有意に多かった（15 人/65 人 vs 0 人/419 人、p<0.001）。体重 1,300 g 以下の乳児を対象とした多変量解析では、*M. pachydermatis* のコロナイゼーションまたは感染の独立した危険因子は、併発している疾患の重症度が高いこと（オッズ比、19.7；P=0.001）、9 日以上の動脈カテーテル治療を受けていること（オッズ比、29.5；P=0.027）、特定の看護師への暴露（オッズ比、74.7；P=0.004）であった。さらに追加の検査を行い、乳幼児 9 人、医療従事者 1 人、医療従事者が飼っているペットの犬 12 匹から *M. pachydermatis* が分離培養された。これらの症例患者 15 名，追加の乳幼児 9 名，医療従事者 1 名，犬 12 頭のうち 3 頭から分離された菌は，RFLP（Restriction Fragment Length Polymorphism）法で同一のパターンを示した。これらの結果から、この集団発生では，*M. pachydermatis* は自宅のペットの犬から医療従事者の手を介して新生児集中治療室に持ち込まれ、患者間の伝播が繰り返されたものと推測された。

M. furfur と *M. pachydermatis* が，新生児集中治療室の新生児と保育器から分離された事例では、発生率の上昇の原因がこれらの菌の持続あるいは頻繁な持ち込みであるかどうかを評価するために, 菌株の遺伝子型の同定が行われた[33]。その結果、*M. furfur* および *M. pachydermatis* の臨床分離株は同一株と考えられ、新生児集中治療室では、*M. furfur* と *M. pachydermatis* の両方の株が長期間にわたって存続し、マラセチア属は保育器の表面に長期間にわたって存続することができると結論付けられている。

一方で、新生児集中治療室で 6 ヶ月間の間に 8 例の乳児から *M. pachydermatis* が分離培養された事例では、各株を RAPD（Random Amplified Polymorphic DNA）で解析したところ、いずれも異なるプロファイルであった[16]。患者は全員が超低出生体重の早産児で、さまざまな基礎疾患を抱えており、留置カテーテルの長期使用や脂質の非経口投与が感染の重要な素因となっていたが、菌株間の疫学的な関連性は示されず, この院内感染症のクラスターの原因は不明であった。

フランスの新生児集中治療室で発生した *M. pachydermatis* のアウトブレイクでは、複数の遺伝子型が同一の新生児患者に定着する可能性が示唆されている[34]。この事例では、ポリクローナルなアウトブレイクの発生源は特定できなかったが、医療従事者が使用していた脂質を多く含む保湿ハンドクリームの使用禁止などの感染対策を実施したところ、発生が収まった。

成人においても、侵襲性マラセチア症ではないものの、集中治療室で隣接するベッドの 3 人の患者に *M. furfur* による毛包炎が同時に発生した事例が報告されており、集中治療室における伝播も起こり得るようである[35]。

予後

侵襲性マラセチア症の多くは真菌血症だが、各臓器に播種性の病変を形成することは少なく、中心静脈カテーテルを抜去し、静注用脂肪乳剤を中止すれば、予後は良好である[15]。

II. 侵襲性マラセチア症の診断

Executive summary

- 侵襲性マラセチア症を疑う特異的な臨床所見は乏しい。
- 組織学的、細胞学的検査で特徴的な酵母を確認するか、または無菌部位からの培養で陽性となることで診断される。
- マラセチア属は成長に脂肪酸を必要とするため、分離培養には脂質を加えた特殊な培地を必要とする。
- 血液培養は、脂質要求性のない *M. pachydermatis* は陽性になりうるが、*M. furfur* は検出できない場合が多い。
- 侵襲性マラセチア症の診断に有用な血清学的検査は開発されていない。
- 薬剤感受性試験は標準化されておらず、臨床的ブレイクポイントも設定されていない。

Literature review

臨床症状と診断契機

侵襲性マラセチア症の大部分は真菌血症であり、発熱以外の臨床検査では異常がないこともある[13]。特定の臓器への侵襲であれば臓器特異的な異常所見を呈するが、侵襲性マラセチア症を疑う特異的な所見は報告されておらず、生検や針吸引標本の組織学的または細胞学的検査で特徴的な酵母を確認するか、または無菌部位からの培養で陽性となることで診断される[36]。

特徴的な形態学的所見と特殊な培養条件

マラセチア属が酵母の形態では、直径 3～8 μm の厚い壁を有し、円形から楕円形をしており、片方の極には幅広の芽とカラレット（collarette、フィアライド

開口部に細胞壁の一部がえり状に付着している部分）がある。菌糸や仮性菌糸はほとんどの場合見られない[13)]。

マラセチア属の多くは成長に脂肪酸を必要とし、通常の培地には発育しにくいため、形態学的所見からマラセチア感染症が疑われる場合は、検体をモノオレイン酸グリセロールを含む Dixon 寒天培地や Leeming and Notham 寒天培地、オリーブオイルを数滴加えた Sabouraud dextrose 寒天培地などの専用培地に塗布し、37℃で培養する必要がある[11, 13, 26-28, 32, 35, 37, 38)]。ただし、*M. pachydermatis* は増殖を脂質に依存していないため、オイルを添加しなくても一般的な培地で発育する[11)]。固形寒天培地上のコロニーは、クリーム色からベージュ色である[11)]。培養期間は 2 週間までの長期培養が推奨されている[39)]。同定は通常、顕微鏡での外観と特殊な培地の必要性に基づいて確認される。

一般的な血液培養システムでは、脂質要求性のない *M. pachydermatis* は陽性になりうるが、発育に脂質を要する *M. furfur* は検出できない場合が多く、侵襲性マラセチア症の見逃しに注意が必要である[40, 41)]。侵襲性マラセチア症の多くが中心静脈カテーテル関連であり、本症を疑う場合は、脂質を添加した培地で中心静脈カテーテルを培養すると良いかもしれない[41)]。

血清学的検査

侵襲性マラセチア症の診断に有用な血清学的検査は開発されていない．新生児集中治療室で発生した複数の *M. pachydermatis* 菌血症症例では、血清（1,3）-β-D-グルカンの上昇も認めなかった[42)]。これは、マラセチア属の細胞壁に（1,3）-β-D-グルカンが乏しいためと考えられている[43)]。

薬剤感受性

マラセチア属は、CLSI や EUCAST で酵母様真菌や糸状真菌の薬剤感受性試験に推奨されている標準培地である RPMI 培地で生育しないため、本菌に対する薬剤感受性試験は標準化されておらず、臨床的ブレイクポイントも設定されていない[11]。実験室レベルで薬剤感受性試験を実施した場合も、使用する培地によって MIC が大きく変動するため、誤った感受性分類が行われる可能性がある[11,44]。いくつかの報告では、in vitro でアムホテリシン B やアゾール系薬はマラセチア属に抗真菌活性を示すようだが、キャンディン系薬は活性をもたないようである[6,7,11,20,45-47]。*M. pachydermatis* に対するフルコナゾールの MIC が高い傾向が報告されているが、この知見の臨床的な意味合いはまだ不明である[48,49]。

III. 侵襲性マラセチア症の治療

Executive summary

- 中心静脈カテーテルに関連する侵襲性マラセチアの管理で重要なのは、中心静脈カテーテルの抜去、静注用脂肪乳剤の中止、適切な抗真菌の経静脈投与である。
- 抗真菌薬の第一選択は、アムホテリシン B リポソーム製剤が良いかもしれない。
- 第二選択薬としてボリコナゾールが挙げられる。
- キャンディン系薬はマラセチア属に対する活性を示さず、臨床現場での治療報告もないため、推奨されない。

侵襲性マラセチア症の抗真菌薬治療レジメン

レジメン	抗真菌薬	1 回あたりの用量	1 日あたりの回数	投与経路
第一選択薬				
L-AMB（III-A）	L-AMB	3～5 mg/kg	1 回	点滴静注
L-AMB が使用できない場合				
VRCZ （III-A）	VRCZ	初日 6 mg/kg	2 回	点滴静注
		2 日目以降 3～4 mg/kg	2 回	点滴静注
	（注意）TDM による用量調整をすること.			

Literature review

治療方針の概略

侵襲性マラセチア症の予後は良好で治療失敗例は少ないが、症例数が限られておりエビデンスに基づいた治療法の推奨はできない。中心静脈カテーテルに関連する侵襲性マラセチアの管理で重要なのは、中心静脈カテーテルの抜去（III-A）、静注用脂肪乳剤の中止（III-A）、適切な抗真菌の経静脈投与と考えら

れている[13]。一方で、中心静脈カテーテルを抜去せずに抗真菌薬の投与のみで改善した症例や、抗真菌薬を投与せずに中心静脈カテーテルの抜去のみで改善した報告もある[13, 32]。

抗真菌薬の選択

侵襲性マラセチア症の治療に用いた抗真菌薬で報告が多いものはアムホテリシンBである[11, 50, 51]。マラセチア属は親油性の酵母であり、脂質製剤のアムホテリシンBは非脂質製剤よりもマラセチア属に対する活性が高い可能性も報告されているため[39]、アムホテリシンBリポソーム製剤を第一選択として良いかもしれない（III-A）。

臨床現場における使用経験が乏しいが、in vitroのデータを参考にすると、第二選択薬としてボリコナゾールが挙げられる[11]（III-A）。フルコナゾールは、in vitroでの活性が他のアゾール系薬に比べて劣るため、優先順位が下がるかもしれない。少なくとも、フルコナゾールの予防投与中に侵襲性マラセチア症を発症した患者は、別の抗真菌薬で治療すべきである[39]。

キャンディン系薬はマラセチア属に対する活性を示さず、臨床現場での治療報告もないため、推奨されない[11, 16, 50]（III-C）。

文献

1. Juntachai W, Kajiwara S. Differential Expression of Extracellular Lipase and Protease Activities of Mycelial and Yeast Forms in Malassezia furfur. Mycopathologia **180**: 143-51, 2015.
2. Marcon MJ, Powell DA, Durrell DE. Methods for optimal recovery of Malassezia furfur from blood culture. J Clin Microbiol **24**: 696-700, 1986.
3. Angiolella L, Leone C, Rojas F, Mussin J, de Los Angeles Sosa M, Giusiano G. Biofilm, adherence, and hydrophobicity as virulence factors in Malassezia furfur. Med Mycol **56**: 110-6, 2018.
4. Velegraki A, Cafarchia C, Gaitanis G, Iatta R, Boekhout T. Malassezia infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. PLoS Pathog **11**: e1004523, 2015.
5. 杉田 隆. *Malassezia* の菌学. 日本医真菌学会雑誌 **48**: 179-82, 2007.
6. Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL, Jr. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment. Med Mycol **56**: S10-S25, 2018.
7. Li W, Zhang ZW, Luo Y, Liang N, Pi XX, Fan YM. Molecular epidemiology, in vitro susceptibility and exoenzyme screening of Malassezia clinical isolates. J Med Microbiol **69**: 436-42, 2020.
8. Sugita T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Shinoda T, Nishikawa A. Molecular analysis of Malassezia microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. J Clin Microbiol **39**: 3486-90, 2001.
9. Morishita N, Sei Y, Sugita T. Molecular analysis of malassezia microflora from patients with pityriasis versicolor. Mycopathologia **161**: 61-5, 2006.
10. Tajima M, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R. Molecular analysis of Malassezia

microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects. J Invest Dermatol **128**: 345-51, 2008.

11. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, European Society of Clinical M, Infectious Diseases Fungal Infection Study G, European Confederation of Medical M. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clin Microbiol Infect **20 Suppl 3**: 76-98, 2014.
12. Chitasombat MN, Kofteridis DP, Jiang Y, Tarrand J, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Rare opportunistic (non-Candida, non-Cryptococcus) yeast bloodstream infections in patients with cancer. J Infect **64**: 68-75, 2012.
13. Morrison VA, Weisdorf DJ. The spectrum of Malassezia infections in the bone marrow transplant population. Bone Marrow Transplant **26**: 645-8, 2000.
14. Long JG, Keyserling HL. Catheter-related infection in infants due to an unusual lipophilic yeast--Malassezia furfur. Pediatrics **76**: 896-900, 1985.
15. Aschner JL, Punsalang A, Jr., Maniscalco WM, Menegus MA. Percutaneous central venous catheter colonization with Malassezia furfur: incidence and clinical significance. Pediatrics **80**: 535-9, 1987.
16. Chryssanthou E, Broberger U, Petrini B. Malassezia pachydermatis fungaemia in a neonatal intensive care unit. Acta Paediatr **90**: 323-7, 2001.
17. Ashbee HR, Leck AK, Puntis JW, Parsons WJ, Evans EG. Skin colonization by Malassezia in neonates and infants. Infect Control Hosp Epidemiol **23**: 212-6, 2002.
18. Myers JW, Smith RJ, Youngberg G, Gutierrez C, Berk SL. Fungemia due to Malassezia furfur in patients without the usual risk factors. Clin Infect Dis **14**: 620-1, 1992.

19. Wurtz RM, Knospe WN. Malassezia furfur fungemia in a patient without the usual risk factors. Ann Intern Med **109**: 432-3, 1988.
20. Tragiannidis A, Bisping G, Koehler G, Groll AH. Minireview: Malassezia infections in immunocompromised patients. Mycoses **53**: 187-95, 2010.
21. Ashbee HR, Evans EG. Immunology of diseases associated with Malassezia species. Clin Microbiol Rev **15**: 21-57, 2002.
22. Kim EH, Cohen RS, Ramachandran P, Glasscock GF. Adhesion of percutaneously inserted Silastic central venous lines to the vein wall associated with Malassezia furfur infection. JPEN J Parenter Enteral Nutr **17**: 458-60, 1993.
23. Nguyen ST, Lund CH, Durand DJ. Thrombolytic therapy for adhesion of percutaneous central venous catheters to vein intima associated with Malassezia furfur Infection. J Perinatol **21**: 331-3, 2001.
24. Rosales CM, Jackson MA, Zwick D. Malassezia furfur meningitis associated with total parenteral nutrition subdural effusion. Pediatr Dev Pathol **7**: 86-90, 2004.
25. Gidding H, Hawes L, Dwyer B. The isolation of Malassezia furfur from an episode of peritonitis. Med J Aust **151**: 603, 1989.
26. Chang HJ, Miller HL, Watkins N, Arduino MJ, Ashford DA, Midgley G, Aguero SM, Pinto-Powell R, von Reyn CF, Edwards W, McNeil MM, Jarvis WR. An epidemic of Malassezia pachydermatis in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. N Engl J Med **338**: 706-11, 1998.
27. Schleman KA, Tullis G, Blum R. Intracardiac mass complicating Malassezia furfur fungemia. Chest **118**: 1828-9, 2000.
28. Kessler AT, Kourtis AP, Simon N. Peripheral thromboembolism associated with Malassezia furfur sepsis. Pediatr Infect Dis J **21**: 356-7, 2002.

29. Jatoi A, Hanjosten K, Ross E, Mason JB. A prospective survey for central line skin-site colonization by the pathogen Malassezia furfur among hospitalized adults receiving total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr **21**: 230-2, 1997.
30. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. Clin Microbiol Rev **25**: 106-41, 2012.
31. Redline RW, Redline SS, Boxerbaum B, Dahms BB. Systemic Malassezia furfur infections in patients receiving intralipid therapy. Hum Pathol **16**: 815-22, 1985.
32. Barber GR, Brown AE, Kiehn TE, Edwards FF, Armstrong D. Catheter-related Malassezia furfur fungemia in immunocompromised patients. Am J Med **95**: 365-70, 1993.
33. van Belkum A, Boekhout T, Bosboom R. Monitoring spread of Malassezia infections in a neonatal intensive care unit by PCR-mediated genetic typing. J Clin Microbiol **32**: 2528-32, 1994.
34. Ilahi A, Hadrich I, Goudjil S, Kongolo G, Chazal C, Leke A, Ayadi A, Chouaki T, Ranque S. Molecular epidemiology of a Malassezia pachydermatis neonatal unit outbreak. Med Mycol **56**: 69-77, 2018.
35. Archer-Dubon C, Icaza-Chivez ME, Orozco-Topete R, Reyes E, Baez-Martinez R, Ponce de Leon S. An epidemic outbreak of Malassezia folliculitis in three adult patients in an intensive care unit: a previously unrecognized nosocomial infection. Int J Dermatol **38**: 453-6, 1999.
36. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC, Bassetti M, Akan H, Alexander BD, Andes D, Azoulay E, Bialek R, Bradsher RW, Bretagne S, Calandra T, Caliendo AM, Castagnola E, Cruciani M, Cuenca-Estrella M, Decker CF, Desai

SR, Fisher B, Harrison T, Heussel CP, Jensen HE, Kibbler CC, Kontoyiannis DP, Kullberg BJ, Lagrou K, Lamoth F, Lehrnbecher T, Loeffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Marr KA, Masur H, Meis JF, Morrisey CO, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Patterson TF, Perfect JR, Racil Z, Roilides E, Ruhnke M, Prokop CS, Shoham S, Slavin MA, Stevens DA, Thompson GR, Vazquez JA, Viscoli C, Walsh TJ, Warris A, Wheat LJ, White PL, Zaoutis TE, Pappas PG. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis **71**: 1367-76, 2020.

37. Rhie S, Turcios R, Buckley H, Suh B. Clinical features and treatment of Malassezia folliculitis with fluconazole in orthotopic heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant **19**: 215-9, 2000.
38. Shparago NI, Bruno PP, Bennett J. Systemic Malassezia furfur infection in an adult receiving total parenteral nutrition. J Am Osteopath Assoc **95**: 375-7, 1995.
39. Pedrosa AF, Lisboa C, Rodrigues AG. Malassezia infections with systemic involvement: Figures and facts. J Dermatol **45**: 1278-82, 2018.
40. Campigotto A, Richardson SE, Sebert M, McElvania TeKippe E, Chakravarty A, Doern CD. Low Utility of Pediatric Isolator Blood Culture System for Detection of Fungemia in Children: a 10-Year Review. J Clin Microbiol **54**: 2284-7, 2016.
41. Iatta R, Battista M, Miragliotta G, Boekhout T, Otranto D, Cafarchia C. Blood culture procedures and diagnosis of Malassezia furfur bloodstream infections: Strength and weakness. Med Mycol **56**: 828-33, 2018.
42. Cornu M, Goudjil S, Kongolo G, Leke A, Poulain D, Chouaki T, Sendid B. Evaluation of the (1,3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of neonatal invasive

yeast infections. Med Mycol **56**: 78-87, 2018.

43. Kruppa MD, Lowman DW, Chen YH, Selander C, Scheynius A, Monteiro MA, Williams DL. Identification of (1-->6)-beta-D-glucan as the major carbohydrate component of the Malassezia sympodialis cell wall. Carbohydr Res **344**: 2474-9, 2009.
44. Cafarchia C, Figueredo LA, Favuzzi V, Surico MR, Colao V, Iatta R, Montagna MT, Otranto D. Assessment of the antifungal susceptibility of Malassezia pachydermatis in various media using a CLSI protocol. Vet Microbiol **159**: 536-40, 2012.
45. Leong C, Buttafuoco A, Glatz M, Bosshard PP. Antifungal Susceptibility Testing of Malassezia spp. with an Optimized Colorimetric Broth Microdilution Method. J Clin Microbiol **55**: 1883-93, 2017.
46. Galvis-Marin JC, Rodriguez-Bocanegra MX, Pulido-Villamarin ADP, Castaneda-Salazar R, Celis-Ramirez AM, Linares-Linares MY. [In vitro antifungal activity of azoles and amphotericin B against Malassezia furfur by the CLSI M27-A3 microdilution and Etest((R)) methods]. Rev Iberoam Micol **34**: 89-93, 2017.
47. Rojas FD, Cordoba SB, de Los Angeles Sosa M, Zalazar LC, Fernandez MS, Cattana ME, Alegre LR, Carrillo-Munoz AJ, Giusiano GE. Antifungal susceptibility testing of Malassezia yeast: comparison of two different methodologies. Mycoses **60**: 104-11, 2017.
48. Jesus FP, Lautert C, Zanette RA, Mahl DL, Azevedo MI, Machado ML, Dutra V, Botton SA, Alves SH, Santurio JM. In vitro susceptibility of fluconazole-susceptible and -resistant isolates of Malassezia pachydermatis against azoles. Vet Microbiol **152**: 161-4, 2011.
49. Cafarchia C, Figueredo LA, Iatta R, Colao V, Montagna MT, Otranto D. In vitro

evaluation of Malassezia pachydermatis susceptibility to azole compounds using E-test and CLSI microdilution methods. Med Mycol **50**: 795-801, 2012.

50. Ashbee HR. Update on the genus Malassezia. Med Mycol **45**: 287-303, 2007.
51. Devlin RK. Invasive fungal infections caused by Candida and Malassezia species in the neonatal intensive care unit. Adv Neonatal Care **6**: 68-77; quiz 8-9, 2006.

Clinical Question（臨床的疑義；CQ）1

ムーコル症において，適切な治療期間は？

Summary

ムーコル症は背景疾患や病型，外科的切除術の可否によって死亡率に大きな違いがあり，疾患の頻度も低いため RCT や質の高いコホート研究は存在しない。適切な治療期間を一律に提示することは困難であり，個別に設定する必要がある。

参考として，我が国におけるムーコル症の治療成功例の解析ではリポソーマルアムホテリシン B （L-AMB）の投与期間は平均 106.9 日（中央値 85 日），サルベージ療法としてのポサコナゾール（PSCZ）のグローバルな単群非盲検試験において完全奏効例での PSCZ の投与期間は平均 320.7 日（中央値 211 日）であり，一般に長期間の加療が実施されている。

ムーコル症の治療期間として，背景にある免疫不全の解消もしくは大幅な改善，症状の消失，画像所見での病変の消失もしくは固定化・瘢痕化が得られるまでムーコルに活性を持つ抗真菌薬の投与を継続することを推奨する[III-A]。

AMPH-B；アムホテリシン B，PSCZ；ポサコナゾール，L-AMB；リポソーマルアムホテリシン B，ISCZ；イサブコナゾール。

Limitations

- ムーコル症の適切な治療期間についての比較対照試験は実施されていない。
- 病型，背景疾患によって死亡率に差があり治療期間を一律に設定することはできない。
- 後方視的検討であり，生存バイアス，選択バイアスの影響を避けられない。

- 治療成功例を対象とした解析であるため，治療が必要より長い期間実施されている可能性がある。
- 入院期間での評価は各国の医療保険制度の影響を否定できない。

本ガイドラインで実施したシステマティックレビュー

検索式 1　2022 年 12 月 1 日に PubMed で以下の検索式を用いて文献検索を行った。

((("mucormycosis"[MeSH Terms] OR "mucormycosis"[All Fields] OR "mucormycoses"[All Fields] OR ("zygomycosis"[MeSH Terms] OR "zygomycosis"[All Fields] OR "zygomycoses"[All Fields])) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields] OR ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guidelines"[All Fields]))) NOT ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19"[All Fields])) NOT ("case reports"[Publication Type] OR "case report"[All Fields])

検索式 2　2022 年 9 月 1 日に PubMed で以下の検索式を用いて文献検索を行った。

“deep mycosis” OR “deep-seated mycosis” OR “invasive fungal” OR “invasive mycosis” OR “invasive mycosis” OR “Invasive Fungal Infections”[Mesh] OR mucomycosis OR mucorales OR mucormycoses OR zygomycosis OR mucoromycotina) AND (Japan[tiab] OR Japanese[tiab]) AND Humans[Mesh]

検索式 3　2022 年 9 月 1 日に医中誌で以下の検索式を用いて文献検索を行った。
(((((侵襲性真菌症/TH or 侵襲性真菌症/TA)) or ((侵襲性真菌症/TH or 侵襲性真菌感染症/TA)) or ((侵襲性真菌症/TH or 深在性真菌感染/TA)) or ((侵襲性真菌症/TH or 深在性真菌症/TA)) or ((接合菌症/TH or 接合菌症/TA)) or ((ムーコル症/TH or ムーコル症/TA)) or ((ムーコル症/TH or ムーコル症/TA))) and (((日本/TH or 日本/AL)) or (国内/AL)))) and ((FT=Y or FTF=Y) and PT=原著論文 and CK=ヒト)

医中誌，PubMed，Cochrane Library を用いてムーコル症の前向き比較対照試験を検索したが，すでに指摘されている通り [1, 4]ムーコル症の適切な治療期間についての比較対照試験は存在せず，疾患が低頻度であること，基礎疾患での死亡が多いこと，患者背景が大きく異なること，からメタアナリシスは実施しなかった。また，COVID-19 関連ムーコル症（CAM; COVID-19 associated Mucormycosis）については世界各地からの報告があるもののインドからの報告と鼻眼窩脳型の割合が高く，本邦におけるムーコル症の実態との乖離が大きいと判断し，本 CQ での治療期間の検討に際しては除外した。

そこで，検索式 1 を用いて既存のガイドライン・勧告を検索した。同検索式より 73 件が検索され，その内訳はガイドライン 9 件，勧告 2 件，レビュー43 件，その他（基礎的研究，ケースレポート，その他）19 件であった。そのうち，11 件にムーコル症の治療期間に関する推奨・記載があった [1-11]（Table 1）。

そのうち，推奨度とエビデンスレベルが提示されているものは 2 件にとどまり，推奨度のみ提示されているものが 3 件，いずれの記載もないものが 6 件であった。また，RCT が存在しないため，エビデンスレベルも高いものではなかった。

ムーコル症の具体的な治療期間を一律に提示したものはなく，①免疫抑制の

解消・改善、②画像上の軽快、③症状の軽快が必要であり、したがって、治療期間は個別に設定され、おおむね数週間から数か月を要すること，が示されていた。また，L-AMB の使用が一般的となって以降は，抗真菌薬の第一選択は L-AMB で一致していた。

実際の治療期間がどの程度であるかを検討するために，文献 1-11 における治療期間の論拠となった論文を精査した。2 件でムーコル症の治療期間が前向きに検討されており，ムーコル症に対するサルベージ療法としての PSCZ の前向き試験では，全 24 例中完全奏功は 10 例で投与日数は平均 320.7 日（中央値 211 日）であった [12)]。イサブコナゾール（ISCZ）の前向き試験では一次療法としての ISCZ の投与期間の中央値は 102 日間であったが，こちらは死亡例を含むため直接的に治療期間の参考とはできなかった [13)]。

ムーコル症では基礎疾患による病型の違い，病型による死亡率の差，医療制度による入院期間への影響，国ごとの使用可能な薬剤の相違などが存在する。そこで，我が国におけるムーコル症の治療期間の実際を検討するために，検索式 2 と 3 を用いて現在の標準療法である L-AMB が承認され使用可能となった 2006 年以降を対象に，2006 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日までの文献についてレビューをおこなった。医中誌では 337 件，PubMed では 176 件が該当し，そのうち重複を除いて該当症例の診断・治療経過・予後が明記された原著論文で，かつ治療成功例は医中誌で 52 件（57 症例），PubMed で 5 件（5 症例）あった。そのうち L-AMB が投与されたものは 25 例であり，投与期間の平均は 106.9 日（中央値 85 日），抗真菌薬のみで加療を受けた 13 例のうち抗真菌薬投与期間が明記されていた 9 例では平均 76.8 日（中央値 80 日），抗真菌薬と外科的切除が併用された 12 例のうち抗真菌薬投与期間が明記されていた 7 例では平均 145.6 日（中央値 117 日）の投与で治療が成功していた [14-35)]（Table 2）。

なお，再燃例として 4 週の加療後 GVHD に対するステロイド加療継続下に再燃した症例[24]，6 週の加療後，肺病変の残存下に再燃した症例の 2 例がみられ[32]，画像上の病変残存，免疫抑制状態の未解消，短期間投与での再燃リスクが示唆される。

本 CQ の検索結果から，これまで指摘されている通り，疾患の希少さ，基礎疾患の重篤さ，病型による差異が主な原因となって，治療期間を検討する比較試験が実施されておらず，一律に適切な治療期間を提示することは困難であり，個別に設定する必要がある。死亡率の高い疾患であること，免疫不全や画像所見の残存下での再燃もみられることから，ムーコル症の治療期間として，背景にある免疫不全の解消もしくは大幅な改善，症状の消失，画像所見での病変の消失もしくは固定化・瘢痕化が得られるまで抗真菌薬の投与を継続することを推奨する[III-A]。

Table 1　ムーコルの治療期間に関する推奨・記述

文献番号	形式	対象	治療期間	推奨度	エビデンスレベル	第一選択として推奨される抗真菌薬
1	ガイドライン	血液腫瘍	個別に設定する，免疫抑制の解消・臨床症状の軽快・画像上の軽快が得られるまで．通常数週間から数ヶ月。	強い推奨	III	L-AMB
2	Review	小児	画像所見の消失と免疫抑制の解消もしくは大幅な改善。	エキスパートオピニオン		L-AMB
3	Review	記載なし	6〜8 週間以上。	エキスパートオピニオン		L-AMB
4	ガイドライン	記載なし	不明であり，個別に設定する．一般に，数週間〜数ヶ月。免疫不全の解消，症状の軽快，画像の大幅な改善まで継続する。	強く支持（strongly supports）		L-AMB ISCZ
5	Review	記載なし	6〜12 週間以上，免疫抑制の持続があれば延長。	エキスパートオピニオン		L-AMB
6	Review	記載なし	治療期間は設定できない。	エキスパートオピニオン		L-AMB
7	ガイドライン	記載なし	不明であり，感染臓器・免疫状態・治療反応によって異なる．症状の軽快，画像上の軽快まで継続する。	非常に弱い推奨		L-AMB
8	ガイドライン	記載なし	外科的切除や感染臓器によって異なるため個別に設定する。画像上の軽快と免疫不全の軽快まで継続する。	強い推奨	III	L-AMB

9	Review	記載なし	明確な治療期間は不明である。	エキスパートオピニオン	L-AMB
10	ガイドライン	記載なし	個別に決定する必要がある。治療は 6〜8 週間以上。	エキスパートオピニオン	L-AMB
11	勧告	血液腫瘍	不明であり，感染臓器・免疫状態・治療反応によって異なる。症状の軽快まで継続する。	非常に弱い推奨	AMPH-B *2003

Table 2　本邦における L-AMB が投与されたムーコル症の治療成功例

文献番号	年齢	性別	基礎疾患	病型	外科的切除	抗真菌薬投与期間
14	55	女	SLE	肺・多発	なし	90 日
15	73	男	DM	鼻脳型	なし	不明
16	50	男	DM	鼻脳型	あり	不明
17	66	女	AML	肺・胸壁	あり	70 日
18	8	女	AML	肺・胸壁	あり	295 日
19	30	女	ALL	播種性	あり	273 日
20	63	女	ALL	肺・胸壁	あり	不明（術後 34 日）
21	53	女	結腸穿孔	腸管・腹腔内	あり	72 日
22	8	女	AML	皮膚	なし	95 日
23	78	男	AML	肺多発	あり	不明（術後 17 日）
24	53	女	AML	肺	なし	120 日
	48	男	AML	肺	なし	1 ヶ月加療で再燃，2 ヶ月追加
	67	男	NHL	肺	なし	7 週
	20	女	AML	肺	なし	6 週
25	64	男	AML	肺	あり	不明
26	6	男	ALL	腸管・腹腔内	なし	3.5 ヶ月
27	82	男	ステロイド	肺	なし	80 日
28	83	男	NTM 症	肺	なし	10 日
29	61	男	AML	肺	あり	164 日
30	49	男	AML	播種性	なし	不明（100 日以上）
31	70	男	DM, CKD	副鼻腔	あり	4 週
32	55	女	CKD	肺	なし	6 週加療で再燃，90 日追加
33	80	男	なし	肺・胸壁	あり	117 日
34	64	男	ALL	肺	あり	不明（31 日以上）
35	1	男	血液腫瘍	肺	なし	70 日

SLE; systemic lupus erythematosus, DM; diabetes mellitus, AML; acute myeloid leukemia, NHL; non-Hodgkin’ lymphoma, NTM; non-tuberculousis mycobacteria, CKD; chronic kidney disease, ALL; acute lymphocytic leukemia.

文献

1. Olivia Bupha-Intr, Coen Butters, Gemma Reynolds, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive fungal disease due to moulds other than Aspergillus in the haematology/oncology setting, 2021. *Intern Med J*. 2021 Nov;51 Suppl 7:177-219.
2. William J Steinbach. Latest Thoughts on Treating Pediatric Mucormycosis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Nov 10;9(5):640-644.
3. Gail Reid, Joseph P Lynch 3rd, Michael C Fishbein, et al. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Feb;41(1):99-114.
4. Oliver A Cornely, Ana Alastruey-Izquierdo, Dorothee Arenz, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421.
5. P Köhler, O A Cornely, J J Vehreschild. Fungal infections. *Internist (Berl)*. 2019 Jul;60(7):684-689.
6. A Skiada, C Lass-Floerl, N Klimko, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018 Apr 1;56(suppl_1):93-101.
7. C C Blyth, N M Gilroy, S D Guy, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J*. 2014 Dec;44(12b):1333-49.
8. O A Cornely, S Arikan-Akdagli, E Dannaoui, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20 Suppl 3:5-26.

9. S Leroux, A J Ullmann. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Dec;19(12):1115-21.
10. Anna Skiada, Fanny Lanternier, Andreas H Groll, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013 Apr;98(4):492-504.
11. K A Thursky, E G Playford, J F Seymour, et al. Recommendations for the treatment of established fungal infections. *Intern Med J*. 2008 Jun;38(6b):496-520.
12. R N Greenberg, K Mullane, J-A H van Burik, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jan;50(1):126-33.
13. Francisco M Marty, Luis Ostrosky-Zeichner, Oliver A Cornely, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):828-837.
14. 小島章歳, 戸田麻衣子, 小林由美子ら．SLE に合併した肺アスペルギルス症の治療中に発症した肺ムーコル症の 1 例と本邦報告例の検討．気管支学 2021 年 43 巻 3 号 p. 249-255.
15. Yukiko Maeda, Kunio Toda, Sono Toi, et al. Diagnostic Utility of Polymerase Chain Reaction for Paraffin-embedded Sinus Specimens for Rhinocerebral Mucormycosis Complicated by Internal Carotid Artery Thrombosis and Cerebral Infarction. *Internal Medicine*. 2021 Volume 60 Issue 16 Pages 2683-2686.
16. 宮城調司, 角南由紀子, 渋谷淳ら．鼻脳型ムーコル症を発症した 2 型糖尿病の 1 例．糖尿病．2021 年 64 巻 11 号 p. 555-560.
17. 伊藤龍一, 月岡卓馬, 泉信博ら．胸壁合併切除を行った肋骨破壊を伴う肺ム

ーコル症の一例．日本呼吸器外科学会雑誌．2021 年 35 巻 6 号 p. 659-664

18. 横山佑衣子, 横山俊彦, 高納崇ら．経気管支生検にて診断し経時的な気管支内腔所見が観察できた肺ムーコル症の 1 例．気管支学．2020 年 42 巻 3 号 p. 228-233.
19. Toshiro Sakai, Ken Sato, Tomoki Kikuchi, et al. A Radical Approach to Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment: A Case Study of a Veterinarian Specializing in Livestock who Developed Disseminated Mucormycosis during Induction Therapy. *Internal Medicine*. 2020 年 59 巻 2 号 p. 261-266.
20. 新地祐介, 林亨治．急性リンパ性白血病治療中に発症した抗真菌薬抵抗性肺ムーコル症に対し外科的切除を行った一例．日本呼吸器外科学会雑誌．2019 年 33 巻 6 号 p. 629-633.
21. Yukihiro Kaneko, Ken-Ichi Oinuma, Tsuneko, et al. Successful Treatment of Intestinal Mycosis Caused by a Simultaneous Infection with Lichtheimia ramosa and Aspergillus calidoustus. *Internal Medicine*. 2018 年 57 巻 16 号 p. 2421-2424
22. 椿松貴成, 岡本康裕, 中川俊輔ら．早期の想定が功を奏した急性骨髄性白血病の骨髄移植後に発症した播種性皮膚ムーコル感染症例．日本小児血液・がん学会雑誌．2018 年 55 巻 3 号 p. 298-303.
23. 井上尚，大泉弘幸，加藤博久ら．肺ムーコル症に対し右肺 S2+S6+S8a 複合区域切除術を施行した 1 例．日本呼吸器外科学会雑誌．(0919-0945)31 巻 7 号 Page938-943(2017.11)
24. Kazuko Ino 1, Kazunori Nakase, Akiko Nakamura, et al. Management of Pulmonary Mucormycosis Based on a Polymerase Chain Reaction (PCR) Diagnosis in Patients with Hematologic Malignancies: A Report of Four Cases. *Intern Med*. 2017;56(6):707-711.

25. 八谷泰孝，中村祥一，槇原康亮．白血病の治療中に発症した肺ムーコル症の一切除例．日本呼吸器外科学会雑誌(0919-0945)31 巻 6 号 Page789-793(2017.09).
26. 藁谷朋子，佐野秀樹，赤井畑美津子ら．急性リンパ性白血病寛解導入療法中に発症した播種性ムーコル症の一例．日本小児血液・がん学会雑誌．2017 年 54 巻 1 号 p. 30-34.
27. 岡本知久, 赤池公孝, 岩越一ら．気管支喘息,COPD 増悪を契機に発症し喀痰より診断し救命しえた肺ムーコル症の 1 例．日本呼吸器学会誌(2186-5876)5 巻 6 号 Page346-350(2016.11).
28. 緒方大聡，今永知俊，田原正浩ら．肺カンサシ症の治療中にムーコル症を合併した 1 例．日本呼吸器学会誌(2186-5876)5 巻 3 号 Page154-157(2016.05).
29. 蛯原健，尾田一之，池田直樹ら．二期的に両側肺切除術を施行した肺接合菌症の 1 例．日本呼吸器学会誌(2186-5876)4 巻 2 号 Page200-204(2015.03).
30. Junichiro Yuda, Koji Kato, Yoshikane Kikushige, et al. Successful treatment of invasive zygomycosis based on a prompt diagnosis using molecular methods in a patient with acute myelogenous leukemia. *Internal Medicine*(0918-2918)53 巻 10 号 Page1087-1091(2014.05).
31. Takao Ogawa, Kumiko Takezawa, Ichiro Tojima, et al. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis by a new combination therapy with liposomal amphotericin B and micafungin. Auris・Nasus・Larynx(0385-8146)39 巻 2 号 Page224-228(2012.04).
32. 中屋順哉，高瀬恵一郎，小嶋徹ら．気管支鏡下肺生検にて確定診断に至り，慢性腎臓病に対する早期血液透析導入が治療に有効であった肺ムーコル症の 1 例．気管支学(0287-2137)34 巻 6 号 Page582-587(2012.11).

33. 富永正樹, 小宮一利, 岡本純明ら．健康成人に発症したムーコルによる胸壁膿瘍の 1 例．日本呼吸器学会雑誌(1343-3490) 48 巻 6 号 Page 454-457(2010.06)

34. Yoichiro Okubo, Takao Ishiwatari, Haruka Izumi, et al. Pathophysiological implication of reversed CT halo sign in invasive pulmonary mucormycosis: a rare case report. *Diagn Pathol* . 2013 May 17;8:82. doi: 10.1186/1746-1596-8-82.

35. Yumiko Joichi, Ikue Chijimatsu, Kyoko Yarita, et al. Detection of Mucor velutinosus in a blood culture after autologous peripheral blood stem cell transplantation: a pediatric case report. *Med Mycol J*. 2014;55(2):E43-8.

Clinical Question 2

ムーコル症おいて、アムホテリシン B 製剤と他の抗真菌薬との併用療法は推奨されるか？

Summary

ムーコル症に対する初期治療として、アムホテリシン B 製剤と他の抗真菌薬との併用療法の意義を示唆するいくつかの後方視的研究や基礎研究があるものの、併用療法が単剤治療と比較して有効性が高いことを示す前方視的研究や質の高いコホート研究はなく、有用性を否定する報告もあるため、併用療法を積極的に推奨する根拠は乏しい[III-B]。

アムホテリシン B 製剤と他の抗真菌薬の併用療法を行う場合、ポサコナゾールあるいはイサブコナゾール、または、キャンディン系抗真菌薬（カスポファンギン、ミカファンギン）を組み合わせる[III-B]。

Limitation

- アムホテリシン B 製剤単剤療法と他の抗真菌薬との併用療法を比較する前向き試験は実施されていない。
- 後方視的研究では、重症例で併用療法が選択されやすい、などのバイアスを否定できない。
- 研究ごとで患者背景に差がみられることからメタアナリシスの実施は困難と考えられる。
- ムーコルの菌種ごとで併用療法の臨床的意義が異なる可能性はあるが、今回のシステマティックレビューでは科学的に検証する十分な臨床情報は得られなかった。

本ガイドラインで実施したシステマティックレビュー

2022 年 9 月 1 日に PubMed で以下の検索式を用いて文献検索を行った。

検索式：(“Mucormycosis/drug therapy”[MeSH] OR “Mucormycosis/therapy”[MeSH] OR ((Mucor OR Mucormycosis OR Zygomycosis) AND (Antifungal therapy OR Antifungal treatment OR Antifungal agent))) AND (Combination OR Combined OR Dual)

初期治療として、アムホテリシン B（AMPH-B）製剤単剤療法と AMPH-B 製剤と他の抗真菌薬との併用療法の治療効果に関する情報が抽出可能な文献を対象とした。上記検索式から 890 件が検索されたが、前向きの比較試験はなかった。AMPH-B 製剤単剤療法と他の抗真菌薬との併用療法の治療効果に関する情報が抽出できる後方視的研究が 13 報検索された（Table 1）[1-13]。後方視的研究であるため、重症例で併用療法が選択されやすいなどのバイアスが存在する可能性があることに注意が必要である。糖尿病患者、悪性腫瘍患者などにおける鼻眼脳型ムーコル症 41 例における AMPH-B 製剤とカスポファンギン（CPFG）の併用療法と AMPH-B 製剤単剤療法を比較したロサンゼルスの 2 施設からの後方視的研究において、初期治療として併用療法を用いた 7 例において、単剤療法 37 例と比較して、治療成功率（100% vs. 45%, $P = 0.02$）、生存期間（$P = 0.02$）とも有意に優れていた [1]。一方、血液悪性腫瘍患者でのムーコル症 106 例に対する初期治療として抗真菌薬併用療法の有用性を検証することを目的とした MD アンダーソンがんセンターでの後方視的研究では、単剤療法（47 例）と併用療法（59 例）で 6 週間の死亡率に有意差はみられなかった（43% vs. 41%, $P = 0.85$）[3]。併用療法の内訳は、AMPH-B 製剤とポサコナゾール（PSCZ）の併用が 16 例、CPFG との併用が 27 例、3 剤併用が 16 例であった。また、血液悪性

腫瘍や造血細胞移植患者におけるムーコル症 64 例の北米の 10 施設からの後方視的研究では、初期治療として AMPH-B 製剤と PSCZ あるいはイサブコナゾール（ISCZ）の併用療法を受けた 28 例で AMPH-B 製剤単剤療法を受けた 21 例と比較して治療失敗が少ない傾向がみられたが有意差には至らなかった（42% vs. 64%, $P = 0.136$）[9]。これらの報告を含む後方視的研究 13 報では、研究ごとで患者背景の差が大きく（血液悪性腫瘍、糖尿病、外傷、COVID-19 などの基礎疾患、小児・成人）、結果を統合するメタアナリシスは実施しなかった。AMPH-B 製剤は主にリポソーマルアムホテリシン B（LAMB）が用いられた報告が多かったが、従来の AMPH-B デオキシコール酸製剤を用いた症例を含む報告もみられた（表 1）。

その他、本 CQ を検証した基礎研究が 5 報（Table 2）[14-18]、症例報告を集積したシステマティックレビューが 2 報 [19, 20]、検索された。基礎研究においては、AMPH-B 製剤と ISCZ/PSCZ、あるいはキャンディン系抗真菌薬との併用療法において治療効果が増強するという研究 [14, 15, 17]、変わらないとする研究のいずれの報告もみられるが、少なくとも抗真菌薬の併用による拮抗作用はみられていない [16, 21]。症例報告を集積したシステマティックレビュー2 報では、いずれも単剤療法と併用療法で死亡率に差はみられなかった [19, 20]。

米国メイヨークリニックにおいて 1995～2011 年に発症したムーコル症をまとめた報告では、前期（1995～2003 年）と比べて後期（2004～2011 年）で AMPH-B 製剤とキャンディン系抗真菌薬の併用療法が多く行われたが（5% vs. 31%, $P = 0.01$）、両期間での 90 日の死亡率に差はみられなかった（59% vs. 54%, $P = 0.67$）[22]。血液疾患患者におけるムーコル症 36 例を後方視的検討したロシアからの報告では、AMPH-B 製剤あるいは PSCZ とキャンディン系抗真菌薬の併用療法において単剤療法よりも全生存率が良好であったが（$P = 0.049$）、詳細

な情報は抽出できなかった[23]。主にセカンドライン以降の救援療法を含むAMPH-B製剤とPSCZの併用療法の有効性を検討した32例の単群試験では、84日時点での奏効率は55%であった（16/29）[24]。

これらの検索結果から、ムーコル症に対する初期治療として、AMPH-B製剤と他の抗真菌薬との併用療法の意義を示唆するいくつかの後方視的研究や基礎研究があるものの、併用療法が単剤治療と比較して有効性が高いことを示す前方視的研究や質の高いコホート研究はなく、有用性を否定する報告もあるため、併用療法を積極的に推奨する根拠は乏しい[III-B]。AMPH-B製剤と他の抗真菌薬の併用療法を行う場合、PSCZ あるいは ISCZ、または、キャンディン系抗真菌薬（CPFG、ミカファンギン）の組み合わせが考えられる[III-B]。ムーコル症の菌種ごとで併用療法の臨床的意義が異なる可能性はあるが、今回のシステマティックレビューでは科学的に検証する十分な臨床情報は得られなかった。

文献

1. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:364-371.
2. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis.* 2016;16:667.
3. Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang Y, Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:811 e811-811 e818.
4. Jenks JD, Reed SL, Seidel D, et al. Rare mould infections caused by Mucorales, Lomentospora prolificans and Fusarium, in San Diego, CA: the role of antifungal combination therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52:706-712.
5. El Zein S, El-Cheikh J, El Zakhem A, Ibrahim D, Bazarbachi A, Kanj SS. Mucormycosis in hospitalized patients at a tertiary care center in Lebanon: a case series. *Infection.* 2018;46:811-821.
6. Patel A, Kaur H, Xess I, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:944 e949-944 e915.
7. Elzein F, Albarrag A, Kalam K, et al. Mucormycosis: An 8-year experience of a tertiary care centre in Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2020;13:1774-1779.
8. Risum M, Helweg-Larsen J, Petersen SL, et al. Introduction of a Comprehensive Diagnostic and Interdisciplinary Management Approach in Haematological Patients with Mucormycosis: A Pre and Post-Intervention Analysis. *J Fungi (Basel).* 2020;6.

9. Miller MA, Molina KC, Gutman JA, et al. Mucormycosis in Hematopoietic Cell Transplant Recipients and in Patients With Hematological Malignancies in the Era of New Antifungal Agents. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8:ofaa646.
10. Pakdel F, Ahmadikia K, Salehi M, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses.* 2021;64:1238-1252.
11. Yadav S, Sharma A, Kothari N, Bhatia PK, Goyal S, Goyal A. Mucormycosis: A Case Series of Patients Admitted in Non-COVID-19 Intensive Care Unit of a Tertiary Care Center during the Second Wave. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25:1193-1196.
12. Elitzur S, Fischer S, Arad-Cohen N, et al. Disseminated Mucormycosis in Immunocompromised Children: Are New Antifungal Agents Making a Difference? A Multicenter Retrospective Study. *J Fungi (Basel).* 2021;7.
13. Antoniadi K, Iosifidis E, Vasileiou E, et al. Invasive Mucormycosis in Children With Malignancies: Report From the Infection Working Group of the Hellenic Society of Pediatric Hematology-Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43:176-179.
14. Rodriguez MM, Serena C, Marine M, Pastor FJ, Guarro J. Posaconazole combined with amphotericin B, an effective therapy for a murine disseminated infection caused by Rhizopus oryzae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3786-3788.
15. Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, Edwards JE, Jr., Spellberg B. Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1556-1558.
16. Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA, Edwards JE, Jr., Spellberg B. Posaconazole mono- or combination therapy for treatment of murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:772-775.

17. Gebremariam T, Gu Y, Singh S, Kitt TM, Ibrahim AS. Combination treatment of liposomal amphotericin B and isavuconazole is synergistic in treating experimental mucormycosis. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:2636-2639.
18. Gebremariam T, Gu Y, Alkhazraji S, Youssef E, Shaw KJ, Ibrahim AS. The Combination Treatment of Fosmanogepix and Liposomal Amphotericin B Is Superior to Monotherapy in Treating Experimental Invasive Mold Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66:e0038022.
19. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. Contemporary management and clinical outcomes of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53:589-597.
20. Wei LW, Zhu PQ, Chen XQ, Yu J. Mucormycosis in Mainland China: A Systematic Review of Case Reports. *Mycopathologia.* 2022;187:1-14.
21. Arikan S, Sancak B, Alp S, Hascelik G, McNicholas P. Comparative in vitro activities of posaconazole, voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against Aspergillus and Rhizopus, and synergy testing for Rhizopus. *Med Mycol.* 2008;46:567-573.
22. Abidi MZ, Sohail MR, Cummins N, et al. Stability in the cumulative incidence, severity and mortality of 101 cases of invasive mucormycosis in high-risk patients from 1995 to 2011: a comparison of eras immediately before and after the availability of voriconazole and echinocandin-amphotericin combination therapies. *Mycoses.* 2014;57:687-698.
23. Klimko NN, Khostelidi SN, Volkova AG, et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses.* 2014;57 Suppl 3:91-96.
24. Pagano L, Cornely OA, Busca A, et al. Combined antifungal approach for the

treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica.* 2013;98:e127-130.

Table 1　ムーコル症に対するアムホテリシン B 製剤単剤療法と併用療法の死亡率（後方視的研究）

患者群	N	AMPH-B 製剤 単剤療法 N (死亡例, 死亡率)	AMPH-B 製剤 ＋ α 併用療法　N (死亡例, 死亡率)	AMPH-B 製剤+PSCZ/ISCZ N (死亡例, 死亡率)	AMPH-B 製剤+キャンディン N (死亡例, 死亡率)	AMPH-B 製剤の種類 N	引用文献
ROCM; DM, Cancer	41	31 (17, 55%)	6 (0, 0%)	0	6 (0, 0%)	AMPH-B 15, ABLC 22, LAMB 4	1
HM, HCT, Trauma	63	20 (4/17, 24%)	23 (6/21, 29%)	14 (3, 21%)	5 (2/4, 50%)	AMPH-B 43	2
HM	106	41 (18, 44%)	59 (24, 41%)	16 (4, 25%)	27 (16, 59%)	LAMB 100	3
Trauma, HM, Burn	10	3 (3, 100%)	6 (2, 33%)	5 (2, 40%)	0	LAMB 9	4
HM, DM	20	13 (4/12, 33%)	7 (4/6, 67%)	3 (2, 67%)	3 (3, 100%)	LAMB 20	5
DM, SOT, HCT, Trauma	465	365 (173, 47%)	53 (21, 40%)	53 (21, 40%)	0	AMPH-B 143, LAMB 238	6
Trauma, DM, HM	18	11 (1, 9%)	6 (1, 17%)	0	6 (1, 17%)	LAMB 17	7
HM	13	4 (0, 0%)	8 (3, 38%)	7 (3, 43%)	1 (0, 0%)	LAMB 12	8
HM, HCT	64	28 (12, 43%)	31 (10, 32%)	23 (6/21, 29%)	8 (Not available)	LAMB あるいは ABLC 59	9
COVID-19(DM)	15	9 (7, 78%)	6 (0, 0%)	3 (0, 0%)	2 (0, 0%)	LAMB 15	10
ICU(DM, CLD etc)	10	4 (2, 50%)	1 (1, 100%)	1 (1, 100%)	0	LAMB 5	11
HM(Pediatrics)	12	6 (5/5, 100%)	6 (1, 17%)	3 (0, 0%)	2 (1, 50%)	AMPH-B 4, LAMB 8	12
HM(Pediatrics)	6	1 (0, 0%)	5 (2, 40%)	1 (0, 0%)	2 (1, 50%)	LAMB 6	13

N, 患者数; AMPH-B, アムホテリシン B; PSCZ, ポサコナゾール; ISCZ, イサブコナゾール; ROCM, 鼻眼脳型ムーコル症; DM, 糖尿病; LAMB, リポソーマルアムホテリシン B; ABLC, amphotericin B lipid complex; HM, 血液悪性腫瘍; HCT, 造血細胞移植; SOT, 臓器移植; ICU, 集中治療室; CLD, 慢性肝疾患.

Table 2 ムーコル症に対するアムホテリシン B 製剤単剤療法と併用療法を比較した基礎研究

比較された抗真菌薬	結果	引用文献
AMPH-B vs. AMPH-B + PSCZ	ムーコル症（*Rhizopus oryzae*）のマウスにおいて、低用量（0.3mg/kg）AMPH-B 単剤療法と比較して、低用量 AMPH-B＋PSCZ でマウスの生存率を改善した。低用量 AMPH-B+PSCZ は高用量 AMPH-B（0.8mg/kg）と同等であった。	14
LAMB vs. LAMB + キャンディン (Anidulafungin or Micafungin)	播種性ムーコル症（*Rhizopus oryzae*）のマウスにおいて、LAMB 単剤療法と比較して、Anidulafungin あるいは Micafungin のキャンディン系抗真菌薬との併用療法においてマウスの生存率を改善し、併用療法における作用増強が示された。	15
LAMB vs. LAMB+PSCZ	糖尿病性ケトアシドーシス、あるいは好中球減少状態におけるムーコル症（*Rhizopus oryzae*）のマウスにおいて、LAMB と PSCZ の併用療法は LAMB の単剤療法と比較して、マウスの生存率は同等であった。両剤の拮抗作用はみられなかった。	16
LAMB vs. LAMB+ISCZ	好中球減少状態におけるムーコル症（*Rhizopus delemar*）のマウスにおいて LAMB+ISCZ 併用療法は LAMB 単剤、あるいは ISCZ 単剤と比較して生存率を改善した。	17
LAMB vs. LAMB+Fosmanogepix	肺ムーコル症（*Rhizopus arrhizus var. delemar*）のマウスにおいて、LAMB や Fosmanogepix の単剤療法と比較して、LAMB と Fosmanogepix（未承認薬）の併用療法で生存率が有意に改善した。	18

AMPH-B, アムホテリシン B; PSCZ, ポサコナゾール; LAMB, リポソーマルアムホテリシン B; ISCZ, イサブコナゾール.

Clinical Question 3

侵襲性・播種型フサリウム症の初期治療において、単剤と併用治療のいずれが推奨されるか？

Summary

過去の報告では血液疾患症例における侵襲性・播種型フサリウム症は死亡率が高く、アムホテリシン B 製剤とアゾール系抗真菌薬の併用治療の報告が多くみられる。しかし単剤治療よりも併用治療が優れるというデータはない。このため、科学的根拠を持った推奨は困難である。(III-B)

Limitation

- 単剤治療と併用治療で前向き比較研究が実施されていない。
- 後方視的研究では、重症例で併用療法が選択されやすい可能性などのバイアスを否定できない。
- 最小発育阻止濃度と治療効果との相関性は不明。

侵襲性・播種性フサリウム症の初期治療における抗真菌薬の選択：

本ガイドラインで実施したシステマティックレビュー

2022 年 1 月 15 日に Pubmed で検索した。"Fusariosis/mortality"[Mesh] OR "Fusariosis/therapy"[Mesh] NOT Keratitis の検索式で 186 文献が検索された。しかし、これらの中に単剤治療と併用治療の成績を比較した前向き研究は認めなかった。個々の症例の基礎疾患、治療内容、転帰が確認できた 2011 年以降のケースレポート、ケースシリーズは 79 件、132 症例あった（表 1）[1-79]。あくまで症例報告のため出版バイアスの懸念があり統計学的な検討は不可能であるが、基礎疾患が血液

疾患の症例では抗真菌薬とアゾール系抗真菌薬の併用例が多く、死亡症例も多かった。これらの症例報告では死亡原因の中には原疾患による死亡も含まれるため、この結果から併用治療の効果の評価は困難である。血液疾患症例における死亡率が高いことは最近の多施設後方視的研究でも示されている[80]。

アムホテリシンB製剤とボリコナゾールの併用に関し、in vitroの検討では29株中5株で相乗作用を示した一方、異なる5株で拮抗作用が示されている[81]。この報告の中ではテルビナフィンとボリコナゾールは29株中21株に相乗効果が示されたとの報告があるが、実臨床でのデータに乏しい[28]。

2000年以降、ボリコナゾールの使用の増加とともに併用療法を用いた治療が増加した[82]。2011年までのグローバルな後方視的研究ではボリコナゾール単剤（28/60例が反応）とボリコナゾール＋αの併用療法（6/13例が反応、リポソーマルアムホテリシンB8例、ポサコナゾール4例、カスポファンギン2例など）とを比較した後方視的検討では治療反応割合に差はなかった[82]。最近の多施設後方視的研究でも6週死亡率においてボリコナゾール単剤29.6%（n=27）、リポソーマルアムホテリシンB 31.3%（n=16）、リポソーマルアムホテリシンB＋ボリコナゾール21.7%（n=23）との間に明らかな差は認められていない[80]が、これらは後方視的研究であり前向き比較研究での評価が待たれる。しばしば最小発育阻止濃度（MIC）の高いフサリウムが検出されることもあり、併用療法を好む意見もあるものの[83]、MICと死亡率に相関は認められなかったという報告もある[80]。以上から科学的根拠を持った推奨は困難である（III-B）。2021年の欧州のガイドラインではデブリドマンの可否を検討後、初期治療にリポソーマルアムホテリシンB（3-10 mg/kg：緩徐に増量することは避ける）とアゾール系抗真菌薬（ボリコナゾール：初日6 mg/kg 1日2回、2日目以降4 mg/kg 1日2回をTDMを行い投与）の

併用療法を用い、感受性判明後に単剤療法へ Step down するという戦略を推奨している[83]。

（現在フサリウム症に適応を有する抗真菌薬はボリコナゾールおよびポサコナゾールのみである。）

文献

1. Akers KS, Rowan MP, Niece KL, Graybill JC, Mende K, Chung KK, et al. Antifungal wound penetration of amphotericin and voriconazole in combat-related injuries: case report. BMC Infect Dis. 2015;15:184,doi:10.1186/s12879-015-0918-8.
2. Ang A, Chew KL. Disseminated Fusarium solani complex infection. Clin Microbiol Infect. 2020;26(12):1636-7,doi:10.1016/j.cmi.2020.05.040.
3. Atty C, Alagiozian-Angelova VM, Kowal-Vern A. Black plaques and white nodules in a burn patient. Fusarium and Mucormycosis. JAMA Dermatol. 2014;150(12):1355-6,doi:10.1001/jamadermatol.2014.2463.
4. Blain K, Brown A, Gavino ACP. Erythematous and necrotic papules in an immunosuppressed woman. Cutis. 2019;103(3):E14-E5.
5. Chan TS, Gill H, Hwang YY, Sim J, Tse AC, Loong F, et al. Breakthrough invasive fungal diseases during echinocandin treatment in high-risk hospitalized hematologic patients. Ann Hematol. 2014;93(3):493-8,doi:10.1007/s00277-013-1882-2.
6. Chen YJ, Chou CL, Lai KJ, Lin YL. Fusarium Brain Abscess in a Patient with Diabetes Mellitus and Liver Cirrhosis. Acta Neurol Taiwan. 2017;26(3):128-32.
7. Cheng P, Meng F, Zhang D. Fatal Fusarium solani infection after stem cell transplant for aplastic anemia. Exp Clin Transplant. 2014;12(4):384-7,doi:10.6002/ect.2013.0092.
8. Cocchi S, Codeluppi M, Venturelli C, Bedini A, Grottola A, Gennari W, et al. Fusarium verticillioides fungemia in a liver transplantation patient: successful treatment with voriconazole. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;71(4):438-41,doi:10.1016/j.diagmicrobio.2011.08.024.

9. Dabas Y, Bakhshi S, Xess I. Fatal Cases of Bloodstream Infection by Fusarium solani and Review of Published Literature. Mycopathologia. 2016;181(3-4):291-6,doi:10.1007/s11046-015-9960-8.
10. Dahlan R, Patel A, Haider S. Successful use of posaconazole to treat invasive cutaneous fungal infection in a liver transplant patient on sirolimus. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2012;23(2):e44-7,doi:10.1155/2012/272197.
11. Dananche C, Cassier P, Sautour M, Gautheron N, Wegrzyn J, Perraud M, et al. Fungaemia caused by Fusarium proliferatum in a patient without definite immunodeficiency. Mycopathologia. 2015;179(1-2):135-40,doi:10.1007/s11046-014-9817-6.
12. Das K, Bhattacharyya A, Chandy M, Roy MK, Goel G, Hmar L, et al. Infection control challenges of infrequent and rare fungal pathogens: lessons from disseminated Fusarium and Kodamaea ohmeri infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015;36(7):866-8,doi:10.1017/ice.2015.103.
13. de Oliveira Ramos Silva A, Barata ESR, Ferraz TLL, Batista FP, Medeiros ACR, Ferraz CE, et al. Cutaneous Fusariosis in Immunocompetent Farmer. Mycopathologia. 2021;186(3):465-7,doi:10.1007/s11046-021-00548-y.
14. Delia M, Monno R, Giannelli G, Ianora AA, Dalfino L, Pastore D, et al. Fusariosis in a Patient with Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. Mycopathologia. 2016;181(5-6):457-63,doi:10.1007/s11046-016-9987-5.
15. Dony A, Perpoint T, Ducastelle S, Ferry T. Disseminated fusariosis with immune reconstitution syndrome and cracking mycotic aortic aneurysm in a 55-year-old patient with acute myeloid leukaemia. BMJ Case Rep. 2013;2013,doi:10.1136/bcr-2013-201050.

16. Efe Iris N, Guvenc S, Ozcelik T, Demirel A, Koculu S, Cevik E, et al. Successful Treatment of Disseminated Fusariosis with the Combination of Voriconazole and Liposomal Amphotericin B. Turk J Haematol. 2016;33(4):363-4,doi:10.4274/tjh.2016.0128.
17. Ersal T, Al-Hatmi AS, Cilo BD, Curfs-Breuker I, Meis JF, Ozkalemkas F, et al. Fatal disseminated infection with Fusarium petroliphilum. Mycopathologia. 2015;179(1-2):119-24,doi:10.1007/s11046-014-9813-x.
18. Fanci R, Pini G, Bartolesi AM, Pecile P. Refractory disseminated fusariosis by Fusarium verticillioides in a patient with acute myeloid leukaemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review. Rev Iberoam Micol. 2013;30(1):51-3,doi:10.1016/j.riam.2012.05.003.
19. Fujishita K, Oka S, Kamei K, Tani K, Fujisawa Y, Kitamura W, et al. A Disseminated Fusarium fujikuroi Species Complex Infection Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Acta Med Okayama. 2020;74(5):435-41,doi:10.18926/AMO/60805.
20. Garcia RR, Min Z, Narasimhan S, Bhanot N. Fusarium brain abscess: case report and literature review. Mycoses. 2015;58(1):22-6,doi:10.1111/myc.12271.
21. Garcia-Ruiz JC, Olazabal I, Adan Pedroso RM, Lopez-Soria L, Velasco-Benito V, Sanchez-Aparicio JA, et al. Disseminated fusariosis and hematologic malignancies, a still devastating association. Report of three new cases. Rev Iberoam Micol. 2015;32(3):190-6,doi:10.1016/j.riam.2014.11.003.
22. Ghosh S, Phillips A, Ghosh S, Singh A. Native valve endocarditis, fusarium and end-stage renal disease. BMJ Case Rep. 2018;2018,doi:10.1136/bcr-2017-223290.
23. Harada Y, Murata M, Matsumoto A, Kato D, Yagi T, Yaguchi T, et al. [Successful treatment of pre-engraftment disseminated fusariosis with high-dose liposomal amphotericin B in a

cord blood transplant recipient]. Rinsho Ketsueki. 2019;60(12):1641-6,doi:10.11406/rinketsu.60.1641.

24. Hayashida MZ, Seque CA, Enokihara M, Porro AM. Disseminated fusariosis with cutaneous involvement in hematologic malignancies: report of six cases with high mortality rate. An Bras Dermatol. 2018;93(5):726-9,doi:10.1590/abd1806-4841.20187476.
25. Hoshino A, Tokoro S, Akashi T, Inoue M, Takagi M, Imai K, et al. Disseminated fusariosis in a child after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Int. 2020;62(3):419-20,doi:10.1111/ped.14097.
26. Hughart R, Katz PJ, Ray TL, Swick BL. Paronychia and necrotic nodules. Arch Dermatol. 2011;147(11):1317-22,doi:10.1001/archdermatol.2011.324-a.
27. Ichikawa S, Fukuhara N, Watanabe S, Okitsu Y, Onodera K, Onishi Y, et al. Long-term survival after cord blood transplantation for acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis. J Infect Chemother. 2020;26(2):292-5,doi:10.1016/j.jiac.2019.08.022.
28. Inano S, Kimura M, Iida J, Arima N. Combination therapy of voriconazole and terbinafine for disseminated fusariosis: case report and literature review. J Infect Chemother. 2013;19(6):1173-80,doi:10.1007/s10156-013-0594-9.
29. Jorgensen JS, Prause JU, Kiilgaard JF. Bilateral endogenous Fusarium solani endophthalmitis in a liver-transplanted patient: a case report. J Med Case Rep. 2014;8:101,doi:10.1186/1752-1947-8-101.
30. Kandeel A, Abu-Elmagd K, Spinner M, Khanna A, Hashimoto K, Fujiki M, et al. Atypical Clinical Presentation of a Newer Generation Anti-Fungal Drug-Resistant Fusarium Infection After a Modified Multi-Visceral Transplant. Ann Transplant. 2015;20:512-8,doi:10.12659/AOT.892209.

31. Kapp M, Schargus M, Deuchert T, Springer J, Wendel F, Loeffler J, et al. Endophthalmitis as primary clinical manifestation of fatal fusariosis in an allogeneic stem cell recipient. Transpl Infect Dis. 2011;13(4):374-9,doi:10.1111/j.1399-3062.2011.00608.x.
32. Kassar O, Charfi M, Trabelsi H, Hammami R, Elloumi M. Fusarium solani endocarditis in an acute leukemia patient. Med Mal Infect. 2016;46(1):57-9,doi:10.1016/j.medmal.2015.11.004.
33. Katz T, Wasiak J, Cleland H, Padiglione A. Incidence of non-candidal fungal infections in severe burn injury: an Australian perspective. Burns. 2014;40(5):881-6,doi:10.1016/j.burns.2013.11.025.
34. Kawashima N, Yoshida N, Matsushita N, Ito M, Matsumoto K, Kato K. Intra-articular injection of voriconazole for Fusarium solani arthritis after bone marrow transplantation. J Infect. 2012;65(4):366-7,doi:10.1016/j.jinf.2012.06.001.
35. Keskar VS, Wanjare S, Jamale TE, Mahajan D, Jawale SY, Fernandes G, et al. Subcutaneous hyalohyphomycosis caused by Fusarium in a kidney transplant recipient. Ren Fail. 2014;36(7):1129-32,doi:10.3109/0886022X.2014.926756.
36. Kim MS, Lee HM, Sung HS, Won CH, Chang SE, Lee MW, et al. Breakthrough disseminated fusariosis in an immunocompromised patient on voriconazole therapy. Int J Dermatol. 2012;51(5):621-3,doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04636.x.
37. Kordelas L, Gromke T, Trenschel R, Ditschkowski M, Koldehoff M, Beelen DW. CD34+ highly enriched allogeneic stem cell transplantation in a patient with mixed phenotype acute leukemia and Fusarium solani sepsis. Ann Hematol. 2016;95(1):155-6,doi:10.1007/s00277-015-2504-y.

38. Kumari I, Singh SK, Chauhan RK, Kaushal SK. Disseminated cutaneous fusariosis in human immunodeficiency virus-infected patient and dramatic response with oral itraconazole. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2018;84(3):362-8,doi:10.4103/ijdvl.IJDVL_360_16.
39. Kurosawa S, Doki N, Sekiya N, Ikuta S, Takaki Y, Ohashi K. Sudden blindness as an initial manifestation of localized fusariosis in ethmoid sinus and optic nerve. Ann Hematol. 2017;96(10):1771-2,doi:10.1007/s00277-017-3080-0.
40. Le Clech L, Hutin P, Le Gal S, Guillerm G. Skin nodules in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. BMJ Case Rep. 2014;2014,doi:10.1136/bcr-2013-010481.
41. Ligon JA, Natarajan M, Shalabi H, Yates B, Bishop R, Bianchi D, et al. Invasive fusariosis masquerading as extramedullary disease in rapidly progressive acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(7):e27732,doi:10.1002/pbc.27732.
42. Liu JY, Chen WT, Ko BS, Yao M, Hsueh PR, Hsiao CH, et al. Combination antifungal therapy for disseminated fusariosis in immunocompromised patients : a case report and literature review. Med Mycol. 2011;49(8):872-8,doi:10.3109/13693786.2011.567304.
43. Medaglia AA, Marco-Hernandez J, de Osso Acuna JT, Hermida Lama E, Martinez-Rebollar M, Caballero M, et al. Fusarium keratoplasticum infection in an HIV-infected patient. Int J STD AIDS. 2018;29(10):1039-42,doi:10.1177/0956462418761259.
44. Morel LN, Cid PM, De Celada RM, Rodriguez MF, Beato M, Arias AG, et al. Disseminated fusariosis in a pediatric population. Pediatr Dermatol. 2013;30(6):e255-6,doi:10.1111/j.1525-1470.2012.01802.x.
45. Muhammed M, Anagnostou T, Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Carneiro HA, Glavis-Bloom J, et al. Fusarium infection: report of 26 cases and review of 97 cases from the literature. Medicine (Baltimore). 2013;92(6):305-16,doi:10.1097/MD.0000000000000008.

46. Nambiar P, Cober E, Johnson L, Brizendine KD. Fatal Fusarium infection manifesting as osteomyelitis following previous treatment with amphotericin B in a multi-visceral transplant: Case report and review of Fusarium infections in solid organ transplantation. Transpl Infect Dis. 2018;20(3):e12872,doi:10.1111/tid.12872.

47. Nenoff P, Bernhardt A, Tintelnot K, Kingreen V, Ducker P, Cofalka M, et al. [Cutaneous infection due to Fusarium oxysporum in a female diabetic: molecular biological detection of the mold from formalin-fixed paraffin embedded tissue using sequencing of the ITS region of the rDNA]. Hautarzt. 2014;65(6):542-7,doi:10.1007/s00105-014-2774-7.

48. Nucci M, Shoham S, Abdala E, Hamerschlak N, Rico JC, Forghieri F, et al. Outcomes of patients with invasive fusariosis who undergo further immunosuppressive treatments, is there a role for secondary prophylaxis? Mycoses. 2019;62(5):413-7,doi:10.1111/myc.12901.

49. Nunes Mdo C, Barbosa FB, Gomes GH, Braulio R, Nicoliello MF, Ferrari TC. Fatal right-sided endocarditis caused by Fusarium in an immunocompromised patient: a case report. Mycoses. 2011;54(5):460-2,doi:10.1111/j.1439-0507.2010.01891.x.

50. Okada K, Endo T, Hashimoto D, Saga T, Ara T, Ogasawara R, et al. Disseminated fusariosis emerged from prolonged local genital infection after cord blood transplantation. J Infect Chemother. 2018;24(8):660-3,doi:10.1016/j.jiac.2017.12.018.

51. Olivares R, Luppi M, Diaz MC. [Successful treatment of disseminated fusariosis in a febrile neutropenic patient with combined antifungal therapy of voriconazol plus amphotericin B deoxycholate]. Rev Chilena Infectol. 2018;35(4):448-52,doi:10.4067/s0716-10182018000400448.

52. Pang KA, Godet C, Fekkar A, Scholler J, Nivoix Y, Letscher-Bru V, et al. Breakthrough invasive mould infections in patients treated with caspofungin. J Infect. 2012;64(4):424-9,doi:10.1016/j.jinf.2011.12.015.

53. Peinado-Acevedo JS, Ramirez-Sanchez IC. Endocarditis by Fusarium keratoplasticum. Mycopathologia. 2021;186(1):131-3,doi:10.1007/s11046-020-00502-4.

54. Poignon C, Blaize M, Vezinet C, Lampros A, Monsel A, Fekkar A. Invasive pulmonary fusariosis in an immunocompetent critically ill patient with severe COVID-19. Clin Microbiol Infect. 2020;26(11):1582-4,doi:10.1016/j.cmi.2020.06.026.

55. Prinja A, Roberts C, Doherty T, Oddy MJ. An unusual cause of an ankle mass. BMJ Case Rep. 2014;2014,doi:10.1136/bcr-2014-204253.

56. Rajmane VS, Rajmane ST, Patil VC, Patil AB, Mohite ST. Maxillary rhinosinusitis due to Fusarium species leading to cavernous sinus thrombosis. J Mycol Med. 2013;23(1):53-6,doi:10.1016/j.mycmed.2012.12.001.

57. Ricna D, Lengerova M, Palackova M, Hadrabova M, Kocmanova I, Weinbergerova B, et al. Disseminated fusariosis by Fusarium proliferatum in a patient with aplastic anaemia receiving primary posaconazole prophylaxis - case report and review of the literature. Mycoses. 2016;59(1):48-55,doi:10.1111/myc.12421.

58. Riojas Hernandez MP, Cisneros Saldana D, Vaquera Aparicio DN, Castillo Bejarano JI, Mascarenas de Los Santos AH, Villanueva-Lozano H, et al. Disseminated fusariosis in immunocompromised children: a case series and review of literature. J Chemother. 2021;33(8):519-27,doi:10.1080/1120009X.2020.1867946.

59. Rizzello I, Castagnetti F, Toschi PG, Bertaccini P, Primavera L, Paolucci M, et al. Successful treatment of bilateral endogenous Fusarium solani endophthalmitis in a patient with acute lymphocytic leukaemia. Mycoses. 2018;61(1):53-60,doi:10.1111/myc.12697.

60. Sassi C, Stanzani M, Lewis RE, Vianelli N, Tarsi A, Poerio A, et al. Radiologic findings of Fusarium pneumonia in neutropenic patients. Mycoses. 2017;60(2):73-8,doi:10.1111/myc.12538.

61. Schwartz KL, Sheffield H, Richardson SE, Sung L, Morris SK. Invasive Fusariosis: A Single Pediatric Center 15-Year Experience. J Pediatric Infect Dis Soc. 2015;4(2):163-70,doi:10.1093/jpids/pit080.
62. Seban RD, Bonardel G, Guernou M, Lussato D, Queneau M. The Use of FDG PET-CT Imaging for the Assessment of Early Antifungal Treatment Response in Disseminated Fusariosis. Clin Nucl Med. 2017;42(7):569-70,doi:10.1097/RLU.0000000000001682.
63. Shah PJ, Bergman S, Vegi S, Sundareshan V. Fusarium peritonitis successfully managed with posaconazole and catheter removal. Perit Dial Int. 2014;34(5):566-8,doi:10.3747/pdi.2013.00142.
64. Sheela S, Ito S, Strich JR, Manion M, Montemayor-Garcia C, Wang HW, et al. Successful salvage chemotherapy and allogeneic transplantation of an acute myeloid leukemia patient with disseminated Fusarium solani infection. Leuk Res Rep. 2017;8:4-6,doi:10.1016/j.lrr.2017.07.001.
65. Singhal KV, Saoji V, Saoji SV. Fusarium skin infection: a case report. Dermatol Online J. 2012;18(4):6.
66. Skiles JL, Imel EA, Christenson JC, Bell JE, Hulbert ML. Fluorosis because of prolonged voriconazole therapy in a teenager with acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(32):e779-82,doi:10.1200/JCO.2011.35.9604.
67. Szvalb AD, Kontoyiannis DP. Acute acalculous cholecystitis due to Fusarium species and review of the literature on fungal cholecystitis. Mycoses. 2019;62(9):847-53,doi:10.1111/myc.12953.
68. Takenaka M. [A Case of Cutaneous Fusariosis of the Scrotum as a Complication of Acute Myeloid Leukemia]. Med Mycol J. 2016;57(2):J65-70,doi:10.3314/mmj.57.J65.

69. Terasaki JM, Shah SK, Schnadig VJ, Valentine VG. Airway complication contributing to disseminated fusariosis after lung transplantation. Transpl Infect Dis. 2014;16(4):621-4,doi:10.1111/tid.12240.

70. Tram QA, Minh NTN, Anh DN, Lam NN, Dung TN, Thi Minh Chau N, et al. A Rare Case of Fungal Burn Wound Infection Caused by Fusarium solani in Vietnam. J Investig Med High Impact Case Rep. 2020;8:2324709620912122,doi:10.1177/2324709620912122.

71. Turra N, Acosta A, Incoronato A, Beltramo P. Multisystemic fusariosis with fulminant evolution. An Bras Dermatol. 2020;95(5):645-8,doi:10.1016/j.abd.2020.03.007.

72. Uemura S, Tamura A, Yamamoto N, Saito A, Nakamura S, Fujiwara T, et al. Successful Combination Therapy of Liposomal Amphotericin B and Caspofungin for Disseminated Fusariosis in a Pediatric Patient With Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(10):e251-e3,doi:10.1097/INF.0000000000001941.

73. Verbeke V, Bourgeois T, Lodewyck T, Van Praet J, Lagrou K, Reynders M, et al. Successful Outcome of Disseminated Fusarium musae Fungemia with Skin Localization Treated with Liposomal Amphotericin B and Voriconazole in a Patient with Acute Myeloid Leukemia. Mycopathologia. 2020;185(6):1085-9,doi:10.1007/s11046-020-00499-w.

74. West EK, Mehta M, Patil VV, Chamberland R. Skin lesion in a patient after hematopoietic stem cell transplant. Transpl Infect Dis. 2017;19(5),doi:10.1111/tid.12753.

75. Woolf RT, Yeghen T, Menage Hdu P. A rash in a patient with neutropenia. BMJ. 2012;345:e8296,doi:10.1136/bmj.e8296.

76. Wu CH, Lu PL, Hsiao HH, Liu TC, Lin SF, Chang CS, et al. Breakthrough Fusarium solani infection in a patient with acute myeloid leukemia receiving posaconazole prophylaxis. Ann Hematol. 2014;93(6):1079-81,doi:10.1007/s00277-013-1943-6.

77. Yamasmith E, Chongtrakool P, Chayakulkeeree M. Isolated pulmonary fusariosis caused by Neocosmospora pseudensiformis in a liver transplant recipient: A case report and review of the literature. Transpl Infect Dis. 2020;22(6):e13344,doi:10.1111/tid.13344.
78. Yoshida M, Kiyota N, Maruyama K, Kunikata H, Toyokawa M, Hagiwara S, et al. Endogenous Fusarium Endophthalmitis During Treatment for Acute Myeloid Leukemia, Successfully Treated with 25-Gauge Vitrectomy and Antifungal Medications. Mycopathologia. 2018;183(2):451-7,doi:10.1007/s11046-017-0221-x.
79. Yu J, Chen Y, Fang J, Zhang K. Successful treatment of disseminated fusariosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2019;98(26):e16246,doi:10.1097/MD.0000000000016246.
80. Nucci M, Jenks J, Thompson GR, Hoenigl M, Dos Santos MC, Forghieri F, et al. Do high MICs predict the outcome in invasive fusariosis? The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2021;76(4):1063-9,doi:10.1093/jac/dkaa516.
81. Cordoba S, Rodero L, Vivot W, Abrantes R, Davel G, Vitale RG. In vitro interactions of antifungal agents against clinical isolates of Fusarium spp. International journal of antimicrobial agents. 2008;31(2):171-4,doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.09.005.
82. Nucci M, Marr KA, Vehreschild MJ, de Souza CA, Velasco E, Cappellano P, et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014;20(6):580-5,doi:10.1111/1469-0691.12409.
83. Hoenigl M, Salmanton-Garcia J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society

for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. The Lancet infectious diseases. 2021,doi:10.1016/S1473-3099(20)30784-2.

表 1　患者背景と治療薬、生存割合

患者背景		AMPH-B+アゾール	アゾール単剤	AMPH-B 単剤	それ以外	デブリドマン＋抗真菌薬
血液疾患	化学療法後	14/25 (56%)	4/8 (50%)	3/7 (43%)	0/2 (0%)	1/2(50%)
	移植後	6/13 (46%)	0/3 (0%)	3/8 (38%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)
	その他	7/11 (64%)	0/1 (0%)	1/3 (33%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)
固形臓器移植後		1/3 (33%)	4/6(67%)	0/1 (0%)	2/3 (67%)	0/0 (0%)
熱傷		1/1 (100%)	3/4 (75%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	2/3 (67%)
その他		1/2 (50%)	7/8 (88%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)	6/8 (75%)

Clinical Question 4

トリコスポロン属血流感染症の治療において、アゾール系とポリエン系のどちらが推奨されるか？

- トリコスポロン属血流感染症の治療にはボリコナゾールを第一選択薬として推奨する。 [II-A]
- トリコスポロン属血流感染症の治療にはアゾール系薬・ポリエン系薬の併用療法による初期治療は推奨されない。 [III-C]
- 難治性トリコスポロン属血流感染症においてアゾール系薬単独治療で効果が不十分の場合、薬剤感受性試験で感受性が担保されている症例においては、サルベージ療法としてポリエン系薬の併用療法が考慮される。 [III-B]

Summary

トリコスポロン属血流感染症の治療として、アゾール系薬とポリエン系薬を直接比較した前方視的研究や質の高いコホート研究はない。しかしながら、複数の症例報告をまとめたシステマティックレビューでは、アゾール系薬での治療がポリエン系薬での治療に比して予後が良好である可能性が示唆されている。また、今回のシステマティックレビューで抽出された論文を総合した結果からも、アゾール系薬、特にボリコナゾールでの治療がポリエン系薬での治療に比して、予後が良好である可能性が示唆された [II-A]。現在はアゾール系薬の中でもフルコナゾールはあまり用いられていない。一方で、今回のシステマティックレビューからは、アゾール系薬・ポリエン系薬の併用療法による初期治療が、抗真菌薬単独治療よりも予後を改善する明確なエビデンスは得られず、積極的に推奨する根拠は乏しいと考えられた [III-C]。しかしながら、併用療法により予後が改善したという症例報告なども散見されるため、難治性例においてアゾール系薬単独治

療で効果が不十分の場合、薬剤感受性試験で感受性が担保されている症例においては、サルベージ療法としてポリエン系薬の併用療法を考慮しても良いと考えられる [III-B]。

Limitations

- ポリエン系薬とアゾール系薬を比較する前向き試験や、抗真菌薬併用療法と単独療法を比較する前向き試験は実施されていない。
- ポリエン系薬・アゾール系薬の併用療法を行った症例には、重症例や他の真菌感染症併発例がより多く含まれており、抗真菌薬単独治療を行った患者と背景が異なっている可能性が指摘される。
- ポリエン系薬で治療を行った症例報告は、アゾール系薬で治療を行った症例報告より年代の古いものが多く、各症例報告時の医療体制が異なっている可能性が想定される。
- 年代の古い症例報告では、現在頻用されるリポソーマル・アムホテリシンBではなく、アムホテリシンBが用いられており、抗真菌薬の有害事象が予後に影響した可能性がある。
- 検索式で抽出された論文の多くは症例報告であり、治療成功例が多く報告されるpublication biasの影響が除外できない。

CQの設定に至った背景

臨床現場で現状使用可能な抗真菌薬はアゾール系薬、ポリエン系薬、キャンディン系薬に大別されるが、一般的にトリコスポロン属はキャンディン系薬に耐性であると報告されており、血液悪性疾患・造血幹細胞移植患者においてはキャンディン系抗真菌薬投与中のbreakthrough真菌感染症として認められることが多い[1)]。そのため治療選択肢はアゾール系薬、ポリエン系薬に絞られるが、既報においてトリコスポロン属血流感染症に対してアゾール系薬、ポリエン系薬のいずれが推奨されるかについて明確なエビデン

スは提示されていない。*In vitro* 薬剤感受性試験は複数の論文で報告されているが、各薬剤の MIC 値には幅があり、耐性と判断される菌株がいずれの抗真菌薬にも散見されるため、*in vitro* 薬剤感受性試験結果のみを根拠とした推奨は困難と考えられる[1-6]。

既報の総説では、ポリエン系薬は有効性が低くアゾール系薬がより有効性が高いと記載されているが、この記載は *in vitro* 薬剤感受性試験結果からの推奨であり、臨床試験を元にしたものではない[7]。また、ESCMID/ESMM のガイドラインでは、侵襲性トリコスポロン症の治療における推奨度をボリコナゾール（VRCZ）B-III、フルコナゾール（FLCZ）C-III、アムホテリシン B （AMPH-B）およびフルシトシン D-III と設定しているが、VRCZ および FLCZ の推奨を支持する論文は *in vitro* 薬剤感受性試験・動物実験・症例報告などを根拠とした小規模なものである[8]。

これらの現状を踏まえ、トリコスポロン属血流感染症の治療について、より強いエビデンスをもとにした推奨を提案する必要があると考えられた。本 CQ では、トリコスポロン属血流感染症に焦点を絞り、アゾール系薬とポリエン系薬のいずれが推奨されるかについて文献検索を実施した。

本ガイドラインで実施したシステマティックレビュー

2022 年 9 月 20 日に、PubMed で以下の検索式を用いて文献検索を行った。

検索式：("Trichosporon"[Mesh] OR (Trichosporon*)) AND ((BACTEREMIA) OR (BLOODSTREAM INFECTION) OR (BLOODSTREAM) OR (FUNGEMIA) OR (DISSEMINATED)) AND ((Azole) OR (Triazole) OR (Fluconazole) OR (FLC) OR (Voriconazole) OR (VOR) OR (VRC) OR (Itraconazole) OR (ITC) OR (Posaconazole) OR (PSCZ) OR (POS) OR (Isavuconazole) OR (Polyene) OR (Amphotericin B) OR (Amphotericin) OR (Liposomal amphotericin) OR (L-AMB) OR (AMPH-B)) Filters: English

また、2022 年 9 月 20 日に医中誌 web で以下の検索式を用いて文献検索を行った。
((Trichosporon/TH or トリコスポロン/AL) and ((敗血症/TH or 血流感染症/AL) or (真菌血症/TH or 真菌血症/AL)) and ((Azoles/TH or アゾール/AL) or (Polyenes/TH or ポリエン/AL) or (Fluconazole/TH or フルコナゾール/AL) or (Itraconazole/TH or イトラコナゾール/AL) or (Voriconazole/TH or ボリコナゾール/AL) or (Posaconazole/TH or ポサコナゾール/AL) or ("Amphotericin B"/TH or アムホテリシン B/AL)))

PubMed 検索の結果、198 件の論文が抽出された。抽出された各論文を吟味したところ、198 論文中 108 論文は、総説論文、*in vitro* での薬剤感受性試験・同定法の検証、実験動物を用いた *in vivo* の研究報告、血流感染症以外のトリコスポロン属感染症に関する論文、血流感染症症例であるが治療・予後の記載のない論文などであり、本 CQ の対象外として除外した。上記を除外した 90 論文がトリコスポロン属血流感染症の症例報告、トリコスポロン属血流感染症を含めた真菌感染症治療成績に関する後方視的研究など、該当症例の治療経過・予後が明記された論文であり、これらの論文を本 CQ での対象とした。また、医中誌 web 検索にて、解説・総説・会議録に該当する報告は除外し、原著論文・症例報告のみを対象とした結果、6 件の論文が抽出された。

該当 96 件の論文中に、アゾール系薬とポリエン系薬の治療成績を比較した前向き試験は存在しなかった。

また、1 件の論文がトリコスポロン属血流感染症について後方視的に複数の case report / case series をまとめたシステマティックレビュー論文として抽出された [9]。上記のシステマティックレビュー論文では、1975 年～2014 年に報告された 185 例のトリコスポロン属血流感染症症例（Trichosporon fungemia）を対象として、その疫学情報・予後について文献レビューを行った結果が報告されている。トリコスポロン属血流感染症の基礎疾患は、約半数（57.30%）が血液疾患であり、次いで低出生体重児（7.57%）、糖尿病（4.86%）、

固形臓器腫瘍（4.32%）であった。好中球減少は 60.49%、中心静脈カテーテル留置は 52.81%に認められたと報告されている。トリコスポロン属血流感染症の治療は、1975 年～2004 年の期間は AMPH-B / リポソーマル・アムホテリシン B（L-AMB）単独治療が最多（61.45%）であるが、2005 年～2014 年の期間はアゾール系治療が最多（47.69%）に変化し、AMPH-B / L-AMB 単独治療例は減少したと報告されている。アゾール系の内訳は VRCZ（26.15%）、FLCZ（18.46%）、ポサコナゾール（PSCZ）（1.54%）であった。また、初期治療に用いた薬剤に準じて FLCZ 単独群 22 例、VRCZ 単独群 18 例、ポリエン系薬単独群（AMPH-B / L-AMB）72 例、ポリエン系薬・アゾール系薬併用群 28 例の 4 群に分けて解析したところ、Table 1 に示す通りの生存・死亡の内訳であり、FLCZ 群・VRCZ 群・ポリエン系薬・アゾール系薬併用群と比較して有意にポリエン系薬単独群が予後不良と報告されている。また、FLCZ 群・VRCZ 群の間およびポリエン系薬・アゾール系薬併用群と FLCZ/VRCZ 群の間には有意差は認められていない。

Table 1 システマティックレビュー論文で解析された治療薬と予後の関連性

	生存 (Survivor)	死亡 (Non-survivor)	総数
ポリエン系薬単独治療	21 (29.2%)	51 (70.8%)	72
アゾール系薬単独治療	24 (60%)	16 (40%)	40
FLCZ	12	10	22
VRCZ	12	6	18
ポリエン系薬・アゾール系薬併用療法	17 (60.7%)	11 (39.3%)	28

以上の結果より、トリコスポロン属血流感染症の初期治療については、アゾール系薬単独治療がポリエン系薬単独治療より推奨され、またポリエン系薬・アゾール系薬の併用による相乗効果については、明らかなエビデンスがないと考察される。

上記システマティックレビュー論文を除く 95 論文中、12 論文が複数のトリコスポロン属血流感染症症例の治療成績・予後について解析した研究、83 論文が症例報告または

複数症例の症例集積研究（真菌血流感染症症例の後方視的解析の一部に少数例のトリコスポロン属血流感染症がある報告を含む）であった[10-21]。

Table 2 にて、複数のトリコスポロン属血流感染症症例の治療成績・予後について解析した 12 論文の内訳と各報告の詳細について記載する。12 論文をまとめると、ポリエン系薬単独治療は 79 例で 25 例生存・54 例死亡、アゾール系薬単独治療は 95 例で 61 例生存・34 例死亡、ポリエン系薬・アゾール系薬併用療法は 52 例で 27 例生存・25 例死亡の結果であり、アゾール系薬単独治療・ポリエン系薬・アゾール系薬併用療法と比較してポリエン系薬単独治療は予後不良である一方、アゾール系薬単独治療とポリエン系薬・アゾール系薬併用療法の間には明らかな予後の差が認められない。

また、残りの 83 報は症例報告であり、英文誌 77 報、和文誌 6 報であった[22-104]。Table 3 に治療結果についてまとめた表を掲載するが、ポリエン系薬・アゾール系薬併用療法を行った症例報告には重症例が多く、ポリエン系薬単独治療の症例報告は、アゾール系薬単独治療のものより年代が古いこと、またリポソーマル・アムホテリシン B 上市前の症例も多いこと、さらには publication bias の影響が除外できないことなど複数の limitation が存在することを念頭において解釈する必要があると考えられる。

最後に、基礎研究の範疇ではあるがマウスなど実験動物を用いた *in vivo* モデルによる研究結果も複数報告されており、これらの論文についてまとめたものを Table 4 に掲載する[105-112]。ヒトと実験動物では代謝や治療に用いる用量などが異なるため、これらの結果からヒトにおける有効性を直接的に判断することはできず、参考データにとどまるが、総じてポリエン系薬よりアゾール系薬の有効性が高いという一定の方向性が示されている。また、一部の研究ではポリエン系薬・アゾール系薬併用療法が抗真菌薬単剤療法より有効性が高いと報告されている。

本 CQ の検索結果から、前述の limitation は存在するものの、トリコスポロン属血流感染症に対する治療としてはポリエン系薬よりアゾール系薬の方が予後を改善する可能性

Table 2　複数のトリコスポロン属血流感染症症例の治療成績・予後についての後方視的研究結果

筆者 [文献番号]	症例数	治療・成績			備考
		アゾール系薬	ポリエン系薬 (L-AMB / AMPH-B)	ポリエン系薬・ アゾール系薬併用	
Kimura M, et al. [10]	13 例 (MCFG breakthrough 10 例、 L-AMB breakthrough 3 例)	VRCZ 3 例 3 例生存 ITCZ 1 例 1 例生存	4 例 3 例死亡・1 例生存	-	無治療 5 例は全て死亡
Akaslan Kara A, et al. [11]	27 例	VRCZ 8 例 1 例死亡・7 例生存	10 例 3 例死亡・7 例生存	9 例 3 例死亡・6 例生存	
Nobrega de Almeida J, et al. [12]	88 例の多施設共同研究 (治療経過は 74 例で記載あり)	FLCZ 16 例 7 例死亡・9 例生存 VRCZ 15 例 5 例死亡・10 例生存	21 例 12 例死亡・9 例生存	22 例 10 例死亡・12 例生存	
Kuo SH, et al. [13]	115 例 (治療は一部のデータのみ)	FLCZ 6 例 2 例死亡・4 例生存 VRCZ 15 例 5 例死亡・10 例生存	6 例 5 例死亡・1 例生存	-	予後は 14 日後死亡率
Challapilla M, et al. [14]	12 例	FLCZ 3 例 1 例死亡・2 例生存 VRCZ 2 例 1 例死亡・1 例生存 FLCZ/VRCZ 治療群 2 例 1 例死亡・1 例生存	-	-	FLCZ/VRCZ + キャンディン系薬治療 2 例はいずれも死亡 無治療 3 例は 1 例死亡・2 例生存
Dabas Y, et al. [15]	21 例	FLCZ 4 例 2 例死亡・2 例生存	9 例 7 例死亡・1 例生存・1 例不明	ポリエン系薬+ FLCZ 1 例 1 例生存 ポリエン系薬+ VRCZ 1 例 1 例死亡	Caspofungin 治療 1 例は死亡 無治療 5 例は 4 例死亡・1 例不明

Vashishtha VM et al. [16]	8 例 (小児患者のみの報告)	-	8 例 6 例死亡・2 例生存	-	
Chagas-Neto TC, et al. [17]	22 例	FLCZ 3 例 1 例死亡・2 例生存	6 例 3 例死亡・3 例生存	ポリエン系薬+ FLCZ 4 例 2 例生存・2 例死亡	9 例は治療の記載なし
Matsue K, et al. [18]	4 例 (Micafungin breakthrough)	FLCZ 2 例 2 例死亡 VRCZ 2 例 1 例死亡・1 例生存	-	-	
Krcmery V Jr., et al. [19]	12 例	-	10 例 9 例死亡・1 例生存	ポリエン系薬 ＋FLCZ 1 例 1 例生存	無治療 1 例は死亡
Anaissie E, et al. [20]	6 例	FLCZ 3 例 3 例生存 MCZ 2 例 2 例生存	-	-	新薬の治験 1 例は死亡
Suzuki K, et al. [21]	33 例	8 例 5 例死亡・3 例生存 (生存例は VRCZ 2 例、 MCZ 1 例)	6 例 6 例死亡	14 例 9 例死亡・5 例生存 (生存例は+VRCZ 1 例、 +MCZ 2 例、+FLCZ 2 例)	3 例 Micafungin 継続で死亡 2 例 無治療で死亡 アゾール系薬は生存例のみ治療薬の記載あり

上記 12 論文のまとめ

	生存 (Survivor)	死亡 (Non-survivor)	総数
ポリエン系薬単独治療	25 (31.6%)	54 (68.4%)	79 *
アゾール系薬単独治療	61 (64.2%)	34 (35.8%)	95
ポリエン系薬・アゾール系薬併用療法	27 (51.9%)	25 (48.1%)	52

* 治療予後不明の 1 例を除く

Table 3　英文・和文の症例報告まとめ

	生存 (Survivor)	死亡 (Non-survivor)	総数
ポリエン系薬単独治療	15 (34.9%)	28 (65.1%)	43
アゾール系薬単独治療	30 (76.9%)	9 (23.1%)	39
ポリエン系薬・アゾール系薬併用療法	13 (76.5%)	4 (23.5%)	17

が示唆された。一方、ポリエン系薬・アゾール系薬併用療法の意義については、一部の症例報告や基礎研究において単剤療法より有効性が高い可能性が示されているものの、本 CQ で対象とした論文を総合的に考慮すると、初期治療において単剤療法と比較して有効性が高いことを示す明確なエビデンスは認められず、併用療法を推奨する根拠は乏しいと考えられる。難治性例でアゾール系薬単独治療では十分な改善が得られない場合において、*in vitro* 薬剤感受性試験で感受性が担保されている場合に限り、サルベージ療法としてリポソーマル・アムホテリシン B の併用が検討されるが、その有効性については明確なエビデンスは乏しい。

Table 4　トリコスポロン属血流感染症症例の治療薬に関する基礎研究報告

筆者 [文献番号]	研究モデル	治療薬	評価項目	結果
Treviño-Rangel Rde J, et al. [105]	マウスを用いた *T. asahii* 血流感染症モデル	PSCZ 0.5, 1, 2, 5, 10 mg/kg/day FLCZ 10 mg/kg/day AMPH-B 1 mg/kg/day	生存率・臓器内真菌量	PSCZ は早期治療なら 1 mg./kg/day 以上、後期治療なら 2 mg/kg/day 以上で生存率改善・臓器内真菌量減少を認めた。FLCZ と AMPH-B 治療群の間には有意差を認めなかった。
Tokimatsu I, et al. [106]	好中球減少マウスモデルでの *T. asahii* 血流感染症	FLCZ 10 mg/kg/day ITCZ 20 mg/kg/day AMPH-B 1 mg/kg/day	生存率	FLCZ は対照群と比較して有意に生存率改善を認めたが、AMPH-B 群・ITCZ 群は対照群と比較した際の有意な生存率改善を認めなかった。
Serena C, et al. [107]	Guinea pig を用いた *T. asahii* 血流感染症モデル (2 菌株使用)	VRCZ 5, 10 mg/kg/day AMPH-B 1.5 mg/kg/day	生存率	VRCZ は用量依存的に生存率を改善したが、AMPH-B の有効性は低い結果であった (1 菌株は対照群と有意差なし、1 菌株は対照群より良いが、VRCZ 10 mg/kg/day 治療群より悪い)。
Serena C, et al. [108]	マウスを用いた *T. asahii* 血流感染症モデル (*in vitro* 解析含む)	MCFG 10 mg/kg/day FLCZ 40 mg/kg/day AMPH-B 1 mg/kg/day	生存率・臓器内真菌量	FLCZ + MCFG、AMPH-B + MCFG 併用療法群は、単独治療群よりも生存率改善を認め、臓器内真菌量の有意な減少が確認された。 *In vitro* 薬剤感受性試験でも MCFG と AMPH-B の間に synergistic effect が確認された。
Kamberi P, et al. [109]	マウスを用いた *T. beigelii* 血流感染症モデル	FLCZ 10, 40 mg/kg/day ITCZ 10, 40 mg/kg/day AMPH-B 0.5, 2 mg/kg/day	生存率・臓器内真菌量	各抗真菌薬は用量依存的に生存率改善・臓器内真菌量減少を認めた (但し、ITCZ・AMPH-B 低用量では対照群と比較した際の有意な臓器内真菌量減少なし)。また、FLCZ は他の薬剤より有意に有効性が高く、AMPH-B + FLCZ 併用療法は単剤治療より有効性が高かった。
Yamamoto K, et al. [110]	マウスを用いた *T. asahii* 血流感染症モデル (2 菌株使用)	FLCZ 100 mg/kg/day AMPH-B 1 mg/kg/day	生存率	FLCZ、AMPH-B 治療群はいずれも対照群と比較して有意に生存率改善を認めたが、FLCZ 治療群の方が有効性は高い結果であった。
Anaissie EJ, et al. [111]	マウスを用いた *T. beigelii* 血流感染症モデル (10 菌株使用)	FLCZ 10 mg/kg/day AMPH-B 1 mg/kg/day	生存率・臓器内真菌量	FLCZ 治療群は対照群と比していずれの株でも有意に生存期間延長を認めたが、AMPH-B 治療群は菌株により効果が様々であった。また、FLCZ ＋ AMPH-B 併用療法群は FLCZ 単独治療群より生存率が良い傾向 (有意差なし) であり、臓器内真菌量は有意に減少した。
Walsh TJ, et al. [112]	ウサギを用いた *T. beigelii* 感染症モデル (血流感染症・腸管感染症)	FLCZ 25 mg/kg/day MCZ 40 mg/kg/day AMPH-B 1.2 mg/kg/day L-AMB 5 mg/kg/day	臓器内真菌量	対照群と比較して、FLCZ 治療群は臓器内真菌量減少を認めたが、MCZ、AMPH-B、L-AMB 治療群では臓器内真菌量の有意な減少が認められなかった。

文獻

1. Kuo SH, Lu PL, Chen YC, Ho MW, Lee CH, Chou CH, Lin SY. The epidemiology, genotypes, antifungal susceptibility of Trichosporon species, and the impact of voriconazole on Trichosporon fungemia patients. J Formos Med Assoc. 2021 Sep;120(9):1686-1694. doi: 10.1016/j.jfma.2020.12.007. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33358563.
2. Francisco EC, de Almeida Junior JN, de Queiroz Telles F, Aquino VR, Mendes AVA, de Andrade Barberino MGM, de Tarso O Castro P, Guimarães T, Hahn RC, Padovan ACB, Chaves GM, Colombo AL. Species distribution and antifungal susceptibility of 358 Trichosporon clinical isolates collected in 24 medical centres. Clin Microbiol Infect. 2019 Jul;25(7):909.e1-909.e5. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.026. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30991116.
3. Francisco EC, de Almeida Junior JN, Queiroz-Telles F, Aquino VR, Mendes AVA, de Oliveira Silva M, Castro PTOE, Guimarães T, Ponzio V, Hahn RC, Chaves GM, Colombo AL. Correlation of *Trichosporon asahii* Genotypes with Anatomical Sites and Antifungal Susceptibility Profiles: Data Analyses from 284 Isolates Collected in the Last 22 Years across 24 Medical Centers. Antimicrob Agents Chemother. 2021 Feb 17;65(3):e01104-20. doi: 10.1128/AAC.01104-20. PMID: 33318016; PMCID: PMC8092518.
4. Taverna CG, Córdoba S, Murisengo OA, Vivot W, Davel G, Bosco-Borgeat ME. Molecular identification, genotyping, and antifungal susceptibility testing of clinically relevant Trichosporon species from Argentina. Med Mycol. 2014 May;52(4):356-66. doi: 10.1093/mmy/myt029. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24682113.
5. Arabatzis M, Abel P, Kanellopoulou M, Adamou D, Alexandrou-Athanasoulis H, Stathi A, Platsouka E, Milioni A, Pangalis A, Velegraki A. Sequence-based identification, genotyping and EUCAST antifungal susceptibilities of Trichosporon clinical isolates from Greece. Clin Microbiol Infect. 2014 Aug;20(8):777-83. doi: 10.1111/1469-0691.12501. Epub 2014 Jan 22.

PMID: 24330082.

6. Guo LN, Yu SY, Hsueh PR, Al-Hatmi AMS, Meis JF, Hagen F, Xiao M, Wang H, Barresi C, Zhou ML, de Hoog GS, Xu YC. Invasive Infections Due to *Trichosporon*: Species Distribution, Genotyping, and Antifungal Susceptibilities from a Multicenter Study in China. J Clin Microbiol. 2019 Jan 30;57(2):e01505-18. doi: 10.1128/JCM.01505-18. PMID: 30463892; PMCID: PMC6355529.
7. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. Lancet Infect Dis. 2011 Feb;11(2):142-51. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70218-8. PMID: 21272794.
8. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clin Microbiol Infect. 2014 Apr;20 Suppl 3:76-98. doi: 10.1111/1469-0691.12360. PMID: 24102785.
9. Liao Y, Lu X, Yang S, Luo Y, Chen Q, Yang R. Epidemiology and Outcome of Trichosporon Fungemia: A Review of 185 Reported Cases From 1975 to 2014. Open Forum Infect Dis. 2015 Sep 25;2(4):ofv141. doi: 10.1093/ofid/ofv141. PMID: 26566536; PMCID: PMC4630454.
10. Kimura M, Asano-Mori Y, Sakoh T, Abe M, Ueno K, Hoshino Y, Nakamura S, Umeyama T, Yamagoe S, Miyazaki Y, Baba M, Okada C, Ogura S, Mitsuki T, Yamaguchi K, Yuasa M, Kaji D, Kageyama K, Nishida A, Taya Y, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto H, Yamamoto G, Uchida N, Wake A, Taniguchi S, Araoka H. Factors Associated with Breakthrough Fungemia Caused by *Candida*, *Trichosporon*, or Fusarium Species in Patients with Hematological Disorders. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Mar 15;66(3):e0208121. doi: 10.1128/AAC.02081-21. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35041512; PMCID: PMC8923220.
11. Akaslan Kara A, Çay Ü, Yalçınkaya R, Erdeniz EH, Tural Kara T, Özdemir H, Güner Özenen

G, Polat M, Gayretli Aydın ZG, Alkan G, Kepenekli E, Gündeşlioğlu ÖÖ, Kıymet E, Birinci A, Kibar F, Böncüoğlu E, Şahbudak Bal Z, Alabaz D, Çiftçi E, Tanır G, Bayram N, Cengiz AB, Devrim İ. Bloodstream infections due to Trichosporon species in paediatric patients: Results from the first national study from Turkey. J Mycol Med. 2022 Mar;32(1):101229. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.101229. Epub 2021 Nov 21. PMID: 34911023.

12. Nobrega de Almeida J, Francisco EC, Holguín Ruiz A, Cuéllar LE, Rodrigues Aquino V, Verena Mendes A, Queiroz-Telles F, Santos DW, Guimarães T, Maranhão Chaves G, Grassi de Miranda B, Araújo Motta F, Vargas Schwarzbold A, Oliveira M, Riera F, Sardi Perozin J, Pereira Neves R, França E Silva ILA, Sztajnbok J, Fernandes Ramos J, Borges Botura M, Carlesse F, de Tarso de O E Castro P, Nyirenda T, Colombo AL. Epidemiology, clinical aspects, outcomes and prognostic factors associated with Trichosporon fungaemia: results of an international multicentre study carried out at 23 medical centres. J Antimicrob Chemother. 2021 Jun 18;76(7):1907-1915. doi: 10.1093/jac/dkab085. PMID: 33890055.
13. Kuo SH, Lu PL, Chen YC, Ho MW, Lee CH, Chou CH, Lin SY. The epidemiology, genotypes, antifungal susceptibility of Trichosporon species, and the impact of voriconazole on Trichosporon fungemia patients. J Formos Med Assoc. 2021 Sep;120(9):1686-1694. doi: 10.1016/j.jfma.2020.12.007. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33358563.
14. Challapilla M, Patel K, Patel B, Soman R, Rodrigues C, Shetty A. Trichosporon-Blood Stream Infection. J Assoc Physicians India. 2019 Mar;67(3):19-21. PMID: 31304699.
15. Dabas Y, Xess I, Kale P. Molecular and antifungal susceptibility study on trichosporonemia and emergence of Trichosporon mycotoxinivorans as a bloodstream pathogen. Med Mycol. 2017 Jul 1;55(5):518-527. doi: 10.1093/mmy/myw100. PMID: 27816903.
16. Vashishtha VM, Mittal A, Garg A. A fatal outbreak of Trichosporon asahii sepsis in a neonatal intensive care Unit. Indian Pediatr. 2012 Sep;49(9):745-7. doi: 10.1007/s13312-012-0137-y.

PMID: 23024079.

17. Chagas-Neto TC, Chaves GM, Melo AS, Colombo AL. Bloodstream infections due to Trichosporon spp.: species distribution, Trichosporon asahii genotypes determined on the basis of ribosomal DNA intergenic spacer 1 sequencing, and antifungal susceptibility testing. J Clin Microbiol. 2009 Apr;47(4):1074-81. doi: 10.1128/JCM.01614-08. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19225102; PMCID: PMC2668300.
18. Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. Clin Infect Dis. 2006 Mar 15;42(6):753-7. doi: 10.1086/500323. Epub 2006 Feb 8. PMID: 16477548.
19. Krcmery V Jr, Mateicka F, Kunová A, Spánik S, Gyarfás J, Sycová Z, Trupl J. Hematogenous trichosporonosis in cancer patients: report of 12 cases including 5 during prophylaxis with itraconazol. Support Care Cancer. 1999 Jan;7(1):39-43. doi: 10.1007/s005200050221. PMID: 9926973.
20. Anaissie E, Gokaslan A, Hachem R, Rubin R, Griffin G, Robinson R, Sobel J, Bodey G. Azole therapy for trichosporonosis: clinical evaluation of eight patients, experimental therapy for murine infection, and review. Clin Infect Dis. 1992 Nov;15(5):781-7. doi: 10.1093/clind/15.5.781. PMID: 1445976.
21. Suzuki K, Nakase K, Kyo T, Kohara T, Sugawara Y, Shibazaki T, Oka K, Tsukada T, Katayama N. Fatal Trichosporon fungemia in patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol. 2010 May;84(5):441-7. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01410.x. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20059528.
22. Albitar-Nehme S, Agosta M, Kowalska AH, Mancinelli L, Onori M, Lucignano B, Mattana G, Quagliarella F, Cefalo MG, Merli P, Locatelli F, Perno CF, Bernaschi P. Case Report: *Trichosporon japonicum* Fungemia in a Pediatric Patient With Refractory Acute B Cell

Lymphoblastic Leukemia. Front Pediatr. 2022 Mar 3;10:861476. doi: 10.3389/fped.2022.861476. PMID: 35311043; PMCID: PMC8927883.

23. Parrozzani R, Marchione G, Midena G. Endogenous Trichosporon Asahii Retinitis. Ophthalmology. 2022 Jan;129(1):66. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.05.001. PMID: 34930551.
24. Ali GA, Husain A, Salah H, Goravey W. Trichosporon asahii fungemia and COVID-19 co-infection: An emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. IDCases. 2021;25:e01244. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01244. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34367918; PMCID: PMC8329436.
25. Nobrega de Almeida J Jr, Moreno L, Francisco EC, Noronha Marques G, Mendes AV, Barberino MG, Colombo AL. Trichosporon asahii superinfections in critically ill COVID-19 patients overexposed to antimicrobials and corticosteroids. Mycoses. 2021 Aug;64(8):817-822. doi: 10.1111/myc.13333. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34091966; PMCID: PMC8242571.
26. Itoh K, Iwasaki H, Negoro E, Shigemi H, Tokimatsu I, Tsutani H, Yamauchi T. Successful Treatment of Breakthrough Trichosporon asahii Fungemia by the Combination Therapy of Fluconazole and Liposomal Amphotericin B in a Patient with Follicular Lymphoma. Mycopathologia. 2021 Mar;186(1):113-117. doi: 10.1007/s11046-020-00525-x. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389484.
27. Hu L, Wang S, Sun D, Chu J, Lai B, Liu Y. First case of bloodstream infection of Trichosporon loubieri in a patient with B-cell lymphocytic leukemia in China. J Infect Chemother. 2021 Jan;27(1):86-89. doi: 10.1016/j.jiac.2020.08.023. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32933860.
28. Ding CH, Khaithir TMN, Wahab AA, Faiz MA, Saarah WR. Trichosporon Asahii fungaemia in an immunocompetent polytrauma patient who received multiple antibiotics. Malays J Pathol. 2020 Aug;42(2):293-296. PMID: 32860385.
29. Alp S, Gulmez D, Ayaz CM, Arikan-Akdagli S, Akova M. Fungaemia due to rare yeasts in a

tertiary care university centre within 18 years. Mycoses. 2020 May;63(5):488-493. doi: 10.1111/myc.13072. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32145101.

30. Ramírez I, Moncada D. Fatal Disseminated Infection by Trichosporon asahii Under Voriconazole Therapy in a Patient with Acute Myeloid Leukemia: A Review of Breakthrough Infections by Trichosporon spp. Mycopathologia. 2020 Apr;185(2):377-388. doi: 10.1007/s11046-019-00416-w. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31853871.
31. Monzani V, Córdoba S, Vivot M, Arias B, Vivot W, Szusz W, Castellaro P, Appendino A, Taverna CG. A case report of catheter-related bloodstream infection due to Trichosporon coremiiforme in a patient with secondary neutropenia to HIV. J Mycol Med. 2020 Apr;30(1):100916. doi: 10.1016/j.mycmed.2019.100916. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31843296.
32. Feugray G, Krzisch D, Dehais M, Razakandrainibe R, Gargala G, Favennec L, Lepretre S, Camus V, Costa D. Successful treatment of *Trichosporon asahii* fungemia with isavuconazole in a patient with hematologic malignancies. Infect Drug Resist. 2019 Jul 9;12:2015-2018. doi: 10.2147/IDR.S211148. PMID: 31372009; PMCID: PMC6628197.
33. Sah R, Soin AS, Chawla S, Wadhwa T, Gupta N. Disseminated Trichosporon asahii infection in a combined liver-kidney transplant recipient successfully treated with voriconazole. Immun Inflamm Dis. 2019 Sep;7(3):125-129. doi: 10.1002/iid3.250. Epub 2019 Apr 20. PMID: 31006179; PMCID: PMC6688082.
34. Raju DS, Sugunan A, Keechilattu P, Philip A, Reghu R. Chemoport-related Fungemia Caused by Trichosporon asahii. J Pediatr Hematol Oncol. 2020 Apr;42(3):e193-e194. doi: 10.1097/MPH.0000000000001420. PMID: 30676435.
35. Cardenas-de la Garza JA, Ancer-Arellano J, Cuellar-Barboza A, Saenz-Ibarra B, Ocampo-Garza SS, Barboza-Quintana O, Gallardo-Rocha A, Vera-Cabrera L, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Disseminated Trichosporon asahii infection in a patient with acute myeloid leukemia. J Dermatol.

2019 Apr;46(4):e128-e129. doi: 10.1111/1346-8138.14662. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30295013.

36. Go SE, Lee KJ, Kim Y, Choi JK, Kim YJ, Lee DG. Catheter-Related Trichosporon asahii Bloodstream Infection in a Neutropenic Patient with Myelodysplastic Syndrome. Infect Chemother. 2018 Jun;50(2):138-143. doi: 10.3947/ic.2018.50.2.138. PMID: 29968981; PMCID: PMC6031601.
37. Nguyen JK, Schlichte MJ, Schady D, Pourciau CY. Fatal disseminated Trichosporon asahii fungemia in a child with acute lymphoblastic leukemia and a morbilliform eruption. Pediatr Dermatol. 2018 Jan;35(1):e86-e87. doi: 10.1111/pde.13359. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266471.
38. Karigane D, Sakurai M, Matsuyama E, Ide K, Yamamoto-Takeuchi S, Inazumi T, Kohashi S. Successfu l treatment of breakthrough disseminated *Trichosporon asahii* fungemia in a patient with acute myeloid leukemia receiving itraconazole prophylaxis. Med Mycol Case Rep. 2017 Nov 28;20:1-3. doi: 10.1016/j.mmcr.2017.11.006. PMID: 29264110; PMCID: PMC5726745.
39. Thion LA, Coutard A, Eloy O, Bruneel F. Trichosporon inkin disseminated infection. Intensive Care Med. 2017 Sep;43(9):1413-1414. doi: 10.1007/s00134-017-4862-5. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28612088.
40. Pande A, Non LR, Romee R, Santos CA. Pseudozyma and other non-Candida opportunistic yeast bloodstream infections in a large stem cell transplant center. Transpl Infect Dis. 2017 Apr;19(2). doi: 10.1111/tid.12664. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28099778.
41. Fernández-Ruiz M, Guinea J, Puig-Asensio M, Zaragoza Ó, Almirante B, Cuenca- Estrella M, Aguado JM; CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC) and REIPI. Fungemia due to rare opportunistic yeasts: data from a population-based surveillance in Spain. Med Mycol. 2017 Feb 1;55(2):125-136. doi: 10.1093/mmy/myw055. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27495321.
42. Thien SY, Chung SJ, Tan AL, Hwang WY, Tan BH, Tan TT. Recurrent trichosporonosis with

central nervous system involvement in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. Transpl Infect Dis. 2016 Oct;18(5):768-772. doi: 10.1111/tid.12577. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27425395.

43. Maxfield L, Matthews JJ, Ambrosetti DR, Ephtimios IE. Trichosporon fungemia in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia. IDCases. 2015 Sep 30;2(4):106-8. doi: 10.1016/j.idcr.2015.09.007. PMID: 26793473; PMCID: PMC4712209.
44. Capoor MR, Gupta DK, Verma PK, Sachdeva HC. Rare yeasts causing fungemia in immunocompromised and haematology patients: Case series from Delhi. Indian J Med Microbiol. 2015 Oct-Dec;33(4):576-9. doi: 10.4103/0255-0857.167320. PMID: 26470968.
45. Tanyildiz HG, Yesil S, Toprak S, Candir MO, Sahin G. Two Case Presentations Infected by Trichosporon asahii and Treated with Voriconazole Successfully. Case Rep Infect Dis. 2015;2015:651315. doi: 10.1155/2015/651315. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26351595; PMCID: PMC4550804.
46. Pérard B, Rougeron A, Favre S, Accoceberry I, Vigouroux S, Mohr C, Milpied N. Trichosporon faecale invasive infection in a patient with severe aplastic anemia: Efficacy of voriconazole and liposomal amphotericin B before neutrophil recovery. Med Mycol Case Rep. 2015 Jul 2;9:12-4. doi: 10.1016/j.mmcr.2015.06.003. PMID: 26199866; PMCID: PMC4506992.
47. Basu S, Tilak R, Kumar A. Multidrug-resistant Trichosporon: an unusual fungal sepsis in preterm neonates. Pathog Glob Health. 2015 Jun;109(4):202-6. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000019. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26039332; PMCID: PMC4530559.
48. Corzo-León DE, Satlin MJ, Soave R, Shore TB, Schuetz AN, Jacobs SE, Walsh TJ. Epidemiology and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients in the era of antifungal prophylaxis: a single-centre study with focus on

emerging pathogens. Mycoses. 2015 Jun;58(6):325-36. doi: 10.1111/myc.12318. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25808822.

49. Nobrega de Almeida Júnior J, Buccheri de Oliveira R, Duarte A, Lopes Motta A, Rossi F, Sachiko Yamamoto de Figueiredo D, Barbaro Del Negro GM, Aoki V, Wakisaka Maruta C, Giuli Santi C, Benard G. Trichosporon inkin as an Emergent Pathogen in Patients With Severe Pemphigus. JAMA Dermatol. 2015 Jun;151(6):642-5. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5462. PMID: 25785367.
50. Nachbaur D, Angelova O, Orth-Höller D, Ditlbacher A, Lackner M, Auberger J, Lass-Flörl C. Primary antifungal prophylaxis with micafungin in patients with haematological malignancies: real-life data from a retrospective single-centre observational study. Eur J Haematol. 2015 Mar;94(3):258-64. doi: 10.1111/ejh.12426. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25082655.
51. Karapinar DY, Karadaş N, Yazici P, Polat SH, Karapinar B. Trichosporon asahii, sepsis, and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with hematologic malignancy. Pediatr Hematol Oncol. 2014 Apr;31(3):282-4. doi: 10.3109/08880018.2013.851754. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24383917.
52. Ozkaya-Parlakay A, Karadag-Oncel E, Cengiz AB, Kara A, Yigit A, Gucer S, Gur D. Trichosporon asahii sepsis in a patient with pediatric malignancy. J Microbiol Immunol Infect. 2016 Feb;49(1):146-9. doi: 10.1016/j.jmii.2013.01.003. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23419599.
53. Hosokawa K, Yamazaki H, Mochizuki K, Ohata K, Ishiyama K, Hayashi T, Kondo Y, Sugimori N, Okumura H, Takami A, Nakao S. Successful treatment of Trichosporon fungemia in a patient with refractory acute myeloid leukemia using voriconazole combined with liposomal amphotericin B. Transpl Infect Dis. 2012 Apr;14(2):184-7. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00670.x. Epub 2011 Sep 28. PMID: 22093149.
54. Gabriel F, Noel T, Accoceberry I. Fatal invasive trichosporonosis due to Trichosporon loubieri

in a patient with T-lymphoblastic lymphoma. Med Mycol. 2011 Apr;49(3):306-10. doi: 10.3109/13693786.2010.525758. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20950223.

55. Kudo K, Terui K, Sasaki S, Kamio T, Sato T, Ito E. Voriconazole for both successful treatment of disseminated Trichosporon asahii infection and subsequent cord blood transplantation in an infant with acute myelogenous leukemia. Bone Marrow Transplant. 2011 Feb;46(2):310-1. doi: 10.1038/bmt.2010.96. Epub 2010 May 3. PMID: 20436525.
56. Izumi K, Hisata Y, Hazama S. A rare case of infective endocarditis complicated by Trichosporon asahii fungemia treated by surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Oct;15(5):350-3. PMID: 19901894.
57. Baraboutis I, Belesiotou E, Platsouka E, Papastamopoulos V, Mentzelopoulos S, Nanas S, Argyropoulou A, Paniara O, Skoutelis A. Poststernotomy sternal osteomyelitis and mediastinitis by Trichosporon asahii: a rare occurrence with a grave prognosis. Mycoses. 2010 May;53(3):272-4. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01709.x. Epub 2009 Mar 16. PMID: 19761488.
58. Thibeault R, Champagne M, de Repentigny L, Fournet JC, Tapiero B, Moghrabi A, Ovetchkine P. Fatal disseminated Trichosporon asahii infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2008 Mar;19(2):203-5. doi: 10.1155/2008/787689. PMID: 19352453; PMCID: PMC2605863.
59. Lacasse A, Cleveland KO. Trichosporon mucoides fungemia in a liver transplant recipient: case report and review. Transpl Infect Dis. 2009 Apr;11(2):155-9. doi: 10.1111/j.1399-3062.2008.00355.x. Epub 2008 Nov 2. PMID: 18983414.
60. Kim YJ, Kim SI, Kim YR, Park YM, Park YJ, Kang MW. Successful treatment of septic shock with purpura fulminans caused by Trichosporon asahii in an immunocompetent patient. Ann Clin Lab Sci. 2007 Autumn;37(4):366-9. PMID: 18000295.

61. Bayramoglu G, Sonmez M, Tosun I, Aydin K, Aydin F. Breakthrough Trichosporon asahii fungemia in neutropenic patient with acute leukemia while receiving caspofungin. Infection. 2008 Feb;36(1):68-70. doi: 10.1007/s15010-007-6278-6. Epub 2007 Sep 19. PMID: 17882360.

62. O'Gorman C, McMullan R, Webb CH, Bedi A. Trichosporon asahii. Blood-stream infection in a non-cancer patient receiving combination antifungal therapy. Ulster Med J. 2006 Sep;75(3):226-7. PMID: 16964817; PMCID: PMC1891755.

63. Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. Successful treatment of breakthrough Trichosporon asahii fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. Clin Infect Dis. 2006 Aug 15;43(4):e39-41. doi: 10.1086/505970. Epub 2006 Jun 26. PMID: 16838224.

64. Kendirli T, Ciftçi E, Ince E, Oncel S, Dalgiç N, Güriz H, Unal E, Dogru U. Successful treatment of Trichosporon mucoides infection with lipid complex amphotericin B and 5-fluorocytosine. Mycoses. 2006 May;49(3):251-3. doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01223.x. PMID: 16681821.

65. Karabay O, Madariaga MG, Kocoglu E, Ince N, Kandirali E. Trichosporon asahii fungemia in a patient with non-hematological malignancy. Jpn J Infect Dis. 2006 Apr;59(2):129-31. PMID: 16632916.

66. Meguro-Hashimoto A, Takatoku M, Ohmine K, Toshima M, Mori M, Nagai T, Muroi K, Ozawa K. The usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) for disseminated trichosporosis of the gastrocnemius muscles. J Infect. 2006 Sep;53(3):e135-8. doi: 10.1016/j.jinf.2005.11.026. Epub 2006 Jan 23. PMID: 16434103.

67. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, Ostrosky-Zeichner L, Cortes J, O'brien S, Verstovsek S, Faderl S, Zhou X, Raad II, Bekele BN, Leitz GJ, Lopez-Roman I, Estey EH. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jan;50(1):143-7. doi:

10.1128/AAC.50.1.143-147.2006. PMID: 16377679; PMCID: PMC1346781.

68. Chan-Tack KM. Fatal Trichosporon asahii septicemia in a Guatemalan farmer with acute lymphoblastic leukemia. South Med J. 2005 Sep;98(9):954-5. doi: 10.1097/01.smj.0000177350.91609.ea. PMID: 16217998.

69. Antachopoulos C, Papakonstantinou E, Dotis J, Bibashi E, Tamiolaki M, Koliouskas D, Roilides E. Fungemia due to Trichosporon asahii in a neutropenic child refractory to amphotericin B: clearance with voriconazole. J Pediatr Hematol Oncol. 2005 May;27(5):283-5. doi: 10.1097/01.mph.0000164865.70522.d7. PMID: 15891566.

70. Yildiran A, Kücüködük S, Saniç A, Belet N, Güvenli A. Disseminated Trichosporon asahii infection in a preterm. Am J Perinatol. 2003 Jul;20(5):269-71. doi: 10.1055/s-2003-42337. PMID: 13680511.

71. Fournier S, Pavageau W, Feuillhade M, Deplus S, Zagdanski AM, Verola O, Dombret H, Molina JM. Use of voriconazole to successfully treat disseminated Trichosporon asahii infection in a patient with acute myeloid leukaemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002 Dec;21(12):892-6. doi: 10.1007/s10096-002-0841-y. Epub 2002 Nov 1. PMID: 12525928.

72. Meyer MH, Letscher-Bru V, Waller J, Lutz P, Marcellin L, Herbrecht R. Chronic disseminated Trichosporon asahii infection in a leukemic child. Clin Infect Dis. 2002 Jul 15;35(2):e22-5. doi: 10.1086/340983. Epub 2002 Jun 13. PMID: 12087540.

73. Panagopoulou P, Evdoridou J, Bibashi E, Filioti J, Sofianou D, Kremenopoulos G, Roilides E. Trichosporon asahii: an unusual cause of invasive infection in neonates. Pediatr Infect Dis J. 2002 Feb;21(2):169-70. doi: 10.1097/00006454-200202000-00018. Erratum in: Pediatr Infect Dis J 2002 Apr;21(4):277. PMID: 11840088.

74. Kim JC, Kim YS, Park CS, Kang JM, Kim BN, Woo JH, Ryu J, Kim WG. A case of disseminated Trichosporon beigelii infection in a patient with myelodysplastic syndrome after

chemotherapy. J Korean Med Sci. 2001 Aug;16(4):505-8. doi: 10.3346/jkms.2001.16.4.505. PMID: 11511798; PMCID: PMC3054774.

75. Moretti-Branchini ML, Fukushima K, Schreiber AZ, Nishimura K, Papaiordanou PM, Trabasso P, Tanaka R, Miyaji M. Trichosporon species infection in bone marrow transplanted patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2001 Mar;39(3):161-4. doi: 10.1016/s0732-8893(01)00215-2. PMID: 11337182.
76. Cawley MJ, Braxton GR, Haith LR, Reilly KJ, Guilday RE, Patton ML. Trichosporon beigelii infection: experience in a regional burn center. Burns. 2000 Aug;26(5):483-6. doi: 10.1016/s0305-4179(99)00181-3. PMID: 10812273.
77. Wang HY, Lin JL. Trichosporon beigelii fungaemia in a patient with haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1999 Aug;14(8):2017-8. doi: 10.1093/ndt/14.8.2017. PMID: 10462290.
78. Hsu CF, Wang CC, Hung CS, Cheng SN, Chen YH, Chu ML. Trichosporon beigelii causing oral mucositis and fungemia: report of one case. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1998 May-Jun;39(3):191-4. PMID: 9684525.
79. Fanci R, Pecile P, Martinez RL, Fabbri A, Nicoletti P. Amphotericin B treatment of fungemia due to unusual pathogens in neutropenic patients: report of two cases. J Chemother. 1997 Dec;9(6):427-30. doi: 10.1179/joc.1997.9.6.427. PMID: 9491843.
80. Yoss BS, Sautter RL, Brenker HJ. Trichosporon beigelii, a new neonatal pathogen. Am J Perinatol. 1997 Feb;14(2):113-7. doi: 10.1055/s-2007-994109. PMID: 9259910.
81. Hajjeh RA, Blumberg HM. Bloodstream infection due to Trichosporon beigelii in a burn patient: case report and review of therapy. Clin Infect Dis. 1995 Apr;20(4):913-6. doi: 10.1093/clinids/20.4.913. PMID: 7795094.
82. Hung CC, Chang SC, Chen YC, Tien HF, Hsieh WC. Trichosporon beigelii fungemia in patients with acute leukemia: report of three cases. J Formos Med Assoc. 1995 Mar;94(3):127-31. PMID:

7613244.

83. Grauer ME, Bokemeyer C, Bautsch W, Freund M, Link H. Successful treatment of a Trichosporon beigelii septicemia in a granulocytopenic patient with amphotericin B and granulocyte colony-stimulating factor. Infection. 1994 Jul- Aug;22(4):283-6. doi: 10.1007/BF01739918. PMID: 7528173.
84. Morimoto S, Shimazaki C, Goto H, Hirata Y, Tasumi T, Yamagata N, Hirata T, Ashihara E, Inaba T, Fujita N, et al. Trichosporon cutaneum fungemia in patients with acute myeloblastic leukemia and measurement of serum D-arabinitol, Candida antigen (CAND-TEC), and beta-D-glucan. Ann Hematol. 1994 Mar;68(3):159-61. doi: 10.1007/BF01727422. PMID: 8167183.
85. Naum S, Petursson SR, Weinbaum D, Rosenfeld CS. Long-term survival after allogeneic bone marrow transplantation complicated by trichosporosis. South Med J. 1994 Feb;87(2):286-7. doi: 10.1097/00007611-199402000-00032. PMID: 8115905.
86. Fisher DJ, Christy C, Spafford P, Maniscalco WM, Hardy DJ, Graman PS. Neonatal Trichosporon beigelii infection: report of a cluster of cases in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J. 1993 Feb;12(2):149-55. PMID: 8426774.
87. Barchiesi F, Morbiducci V, Ancarani F, Arzeni D, Scalise G. Trichosporon beigelii fungaemia in an AIDS patient. AIDS. 1993 Jan;7(1):139-40. doi: 10.1097/00002030-199301000-00030. PMID: 8442911.
88. McWhinney PH, Madgwick JC, Hoffbrand AV, Bhamra A, Kibbler CC. Successful surgical management of septic arthritis due to Trichosporon beigelii in a patient with acute myeloid leukaemia. Scand J Infect Dis. 1992;24(2):245-7. doi: 10.3109/00365549209052620. PMID: 1641603.
89. Alballaa S, Bryce EA, Roberts FJ, Sekhon A. Fatal trichosporonosis is not related to tolerance to amphotericin B. Mycoses. 1991 Jul-Aug;34(7-8):317-8. doi: 10.1111/j.1439-

0507.1991.tb00667.x. PMID: 1803234.

90. 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. 1990 Jul;28(7):1616-22. doi: 10.1128/jcm.28.7.1616-1622.1990. PMID: 2380383; PMCID: PMC267999.

91. Ogata K, Tanabe Y, Iwakiri K, Ito T, Yamada T, Dan K, Nomura T. Two cases of disseminated Trichosporon beigelii infection treated with combination antifungal therapy. Cancer. 1990 Jun 15;65(12):2793-5. doi: 10.1002/1097-0142(19900615)65:12<2793::aid-cncr2820651231>3.0.co;2-s. PMID: 2340472.

92. Lowenthal RM, Atkinson K, Challis DR, Tucker RG, Biggs JC. Invasive Trichosporon cutaneum infection: an increasing problem in immunosuppressed patients. Bone Marrow Transplant. 1987 Oct;2(3):321-7. PMID: 3332179.

93. Walling DM, McGraw DJ, Merz WG, Karp JE, Hutchins GM. Disseminated infection with Trichosporon beigelii. Rev Infect Dis. 1987 Sep-Oct;9(5):1013-9. doi: 10.1093/clinids/9.5.1013. PMID: 3479819.

94. Murray-Leisure KA, Aber RC, Rowley LJ, Applebaum PC, Wisman CB, Pennock JL, Pierce WS. Disseminated Trichosporon beigelii (cutaneum) infection in an artificial heart recipient. JAMA. 1986 Dec 5;256(21):2995-8. PMID: 3534341.

95. Bhansali S, Karanes C, Palutke W, Crane L, Kiel R, Ratanatharathorn V. Successful treatment of disseminated Trichosporon beigelii (cutaneum) infection with associated splenic involvement. Cancer. 1986 Oct 15;58(8):1630-2. doi: 10.1002/1097-0142(19861015)58:8<1630::aid-cncr2820580808>3.0.co;2-m. PMID: 3463391.

96. Haupt HM, Merz WG, Beschorner WE, Vaughan WP, Saral R. Colonization and infection with Trichosporon species in the immunosuppressed host. J Infect Dis. 1983 Feb;147(2):199-203. doi:

10.1093/infdis/147.2.199. PMID: 6827136.

97. Gold JW, Poston W, Mertelsmann R, Lange M, Kiehn T, Edwards F, Bernard E, Christiansen K, Armstrong D. Systemic infection with Trichosporon cutaneum in a patient with acute leukemia: report of a case. Cancer. 1981 Nov 15;48(10):2163-7. doi: 10.1002/1097-0142(19811115)48:10<2163::aid- cncr2820481008>3.0.co;2-t. PMID: 7296474.

98. Rivera R, Cangir A. Trichosporon sepsis and leukemia. Cancer. 1975 Sep;36(3):1106-10. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<1106::aid- cncr2820360340>3.0.co;2-z. PMID: 52400.

99. 井手 水紀, 後藤 憲志, 三宅 淳, 屋宮 清仁, 多々良 一彰, 中嶋 洋介, 寺町 麻利子, 田中 悠平, 山下 裕史朗. 当科における小児の真菌血症の検討. 小児感染免疫(0917-4931) 31 巻 3 号 Page241-245 (2019.08).

100. 佐々木 智彦, 本山 悟, 佐藤 雄亮, 吉野 敬, 脇田 晃行, 南谷 佳弘. 食道癌サルベージ手術後のトリコスポロン敗血症の 1 例. 日本消化器外科学会雑誌(0386-9768) 48 巻 10 号 Page811-816 (2015.10).

101. 福田 顕三, 西村 一宣. 敗血症を原因とする急性呼吸窮迫症候群に合併したトリコスポロン血症の 1 例. 日本集中治療医学会雑誌(1340-7988) 19 巻 2 号 Page267-268 (2012.04).

102. 萩谷 英大, 牧 美都, 國米 佑介, 松尾 茜, 村瀬 智子, 徳田 佳之. 肺小細胞癌に対する化学療法中に好中球減少をきたし、Micafungin 投与中に Trichosporon asahii によるブレイクスルー感染を引き起こした一例　当院における初の深在性 Trichosporon 症を経験して. 津山中央病院医学雑誌(0913-9176) 26 巻 1 号 Page79-88 (2012.09).

103. 前田 孝子, 田島 廣一, 桑原 正喜, 山田 智恵子, 水谷 和子, 谷田部 恭, 大楠 清文. 菌の同定に難渋した Trichosporon debeurmannianum による真菌血症の 1 症例. 医学検査(0915-8669) 61 巻 1 号 Page19-25 (2012.01).

104. 康 秀男, 井上 恵里, 中根 孝彦, 武岡 康信, 相本 蘭, 相本 瑞樹, 寺田 芳樹, 中前 博久, 高 起良, 山根 孝久, 大澤 政彦, 日野 雅之. 同種造血幹細胞移植後のリポソーマルアムホテリシン B 投与中に新規発症したトリコスポロン血症の一例. 血液フロンティア(1344-6940) 20 巻 12 号 Page2176-2179 (2010.11).

105. Treviño-Rangel Rde J, López LJ, Palma-Nicolás JP, Hernández-Bello R, González JG, González GM. Therapeutic efficacy of posaconazole in a murine model of disseminated trichosporonosis. J Antimicrob Chemother. 2014 Apr;69(4):1075-8. doi: 10.1093/jac/dkt466. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24252752.

106. Tokimatsu I, Kushima H, Hashinaga K, Umeki K, Ohama M, Ishii H, Kishi K, Hiramatsu K, Kadota J. The prophylactic effectiveness of various antifungal agents against the progression of trichosporonosis fungemia to disseminated disease in a neutropenic mouse model. Int J Antimicrob Agents. 2007 Jan;29(1):84-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.09.013. PMID: 17189098.

107. Serena C, Gilgado F, Mariné M, Pastor FJ, Guarro J. Efficacy of voriconazole in a guinea pig model of invasive trichosporonosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jun;50(6):2240-3. doi: 10.1128/AAC.00045-06. PMID: 16723595; PMCID: PMC1479129.

108. Serena C, Pastor FJ, Gilgado F, Mayayo E, Guarro J. Efficacy of micafungin in combination with other drugs in a murine model of disseminated trichosporonosis. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Feb;49(2):497-502. doi: 10.1128/AAC.49.2.497-502.2005. PMID: 15673724; PMCID: PMC547367.

109. Kamberi P, Atsuro H, Takayoshi T, Masaru N. Efficacy of amphotericin B and azoles alone and in combination against disseminated trichosporonosis in neutropenic mice. Chemotherapy. 1998 Jan-Feb;44(1):55-62. doi: 10.1159/000007091. PMID: 9444410.

110. Yamamoto K, Makimura K, Sudo T, Shibuya K, Uchida K, Yamaguchi H. Experimental

disseminated trichosporonosis in mice: tissue distribution and therapy with antifungal agents. J Med Vet Mycol. 1997 Nov-Dec;35(6):411-8. doi: 10.1080/02681219780001511. PMID: 9467108.

111. Anaissie EJ, Hachem R, Karyotakis NC, Gokaslan A, Dignani MC, Stephens LC, Tin-U CK. Comparative efficacies of amphotericin B, triazoles, and combination of both as experimental therapy for murine trichosporonosis. Antimicrob Agents Chemother. 1994 Nov;38(11):2541-4. doi: 10.1128/AAC.38.11.2541. PMID: 7872744; PMCID: PMC188238.

112. Walsh TJ, Lee JW, Melcher GP, Navarro E, Bacher J, Callender D, Reed KD, Wu T, Lopez-Berestein G, Pizzo PA. Experimental Trichosporon infection in persistently granulocytopenic rabbits: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of an emerging opportunistic mycosis. J Infect Dis. 1992 Jul;166(1):121-33. doi: 10.1093/infdis/166.1.121. PMID: 1535092.

Clinical Question 5

スケドスポリウム症の治療において、ボリコナゾールは第一選択として推奨されるか？

Summary

スケドスポリウム症の治療において、ボリコナゾールを第一選択として推奨する。(推奨II) スケドスポリウム症の原因真菌により、治療成績が異なることが知られている。*S. apiospermum* に対する治療薬として、ボリコナゾールの単剤治療を推奨する。(推奨II)

S. prolificans による感染症は予後不良であることが知られており、これに対する治療薬として、ボリコナゾール (推奨II)、あるいはボリコナゾールを中心とした併用療法（推奨III-A）を推奨する。ボリコナゾールに併用する抗真菌薬は、テルビナフィン（適応菌種外）やエキノキャンディン系薬（適応菌種外）が用いられる。*S. aurantiacum* に対する治療薬として、ボリコナゾールを推奨する。(推奨III-A)

Limination

ボリコナゾールと他の薬剤を比較する前向き試験や、併用療法と単独療法を比較する前向き試験は実施されていない。

菌種の同定方法が一定ではなく、分類も時代によって変遷しているため、菌種ごとの考察が十分でない可能性がある。

検索式で抽出された論文の多くが症例報告であり、治療成功例が多く報告される publication bias の影響が考えられる。

序文

スケドスポリウム症の臨床症状は多彩である。呼吸器感染症、眼感染症（角膜炎、眼内炎）、中枢神経感染症、皮膚軟部組織感染症（骨髄炎も含む）、心内膜炎、播種性感染症が代表的である。定着のことも多いが、ひとたび感染症を発症するとその死亡率は高率である。予後は、抗真菌薬の選択以外の因子（患者の基礎疾患や感染巣）の関与が大きい。

また、スケドスポリウム症の治療成績を検証する際に、菌種別に考察することが必要と考えた。ヒトにスケドスポリウム症を引き起こす臨床的に重要な菌種として、*Scedosporium apiospermum* complex（*Scedosporium apiospermum*、*Scedosporium boydii*、など）、*Scedosporium prolificans*（*Lomentospora prolificans* と呼ばれていた菌種）、*Scedosporium aurantiacum*、*Scedosporium dehoogii*、などが知られている。

報告例としては、*S. apiospermum* 、*S. prolificans* の症例が多いが、菌種の分類が変遷しており、同定が *S. apiospermum* complex に留まっている文献も散見される。

Systematic review

2022 年 9 月 28 日に PubMed および医中誌で以下の検索式を用いて文献検索を行った。

検索式（PubMed）：

1 (scedosporium[MeSH Major Topic]) AND (therapy[MeSH Subheading])

305 件の論文が抽出された。

CQ を研究対象とする前向き研究は存在しなかった。

2 ((scedosporium) OR (scedosporiosis)) AND ((guideline) OR (guidelines))

併せて国際ガイドラインの確認も行った。36 件の論文が抽出された。うち、2020 年以降に発刊された 2 論文[1, 2)]を参考とした。

文献検索結果から、ここでは①ガイドラインにおける記載、②*Scedosporium* 全菌種の概観、③*S. apiospermum*、④*S. prolificans*、⑤*S. aurantiacum* について現時点での知見をまとめた。

① European Confederation of Medical Mycology（ECMM）、International Society for Human and Animal Mycology（ISHAM）、American Society for Microbiology（ASM）共同のガイドライン[1)]

2021 年に稀な糸状菌感染症の診断と治療のガイドラインが発刊されている。以下に成人のスケドスポリウム症の治療の推奨部分を記載する。

表 1　成人のスケドスポリウム症に対する推奨される治療レジメン（文献 **1**, Figure 6 を改変）
本邦ではボリコナゾール以外は適応菌種外

	Scedosporiosis (*S. prolificans* を除く)	*Scedosporium prolificans*
第一選択薬	ボリコナゾール（Strongly recommended）	ボリコナゾール＋テルビナフィン （Strongly recommended）
第一選択の代替薬	ボリコナゾール +リポソーマル・アムホテリシンB or エキノキャンディン系薬 or テルビナフィン （Moderately recommended）	ボリコナゾール （Moderately recommended）
第二選択薬	イサブコナゾール or ポサコナゾール or イトラコナゾール （Marginally recommended）	イサブコナゾール or ポサコナゾール （Marginally recommended）
投与を避けるべき薬剤	リポソーマル・アムホテリシンB	リポソーマル・アムホテリシンB
サルベージ	ボリコナゾール or エキノキャンディン系薬 or ポサコナゾール	ボリコナゾール

Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee のガイドライン [2)]

2021 年にオーストラリアからアスペルギルス以外の侵襲性糸状菌感染症のガイドラインが発刊されている。以下に成人のスケドスポリウム症の治療の推奨部分を記載する。

表 2　成人のスケドスポリウム症に対する推奨される治療レジメン（文献 2, Table 3 を改変）
本邦ではボリコナゾール以外は適応菌種外

菌種・病態		抗真菌薬	推奨度	コメント
Scedosporiosis (*S. prolificans* を除く)				
第一選択薬	推奨	ボリコナゾール	AII	初期は静注、落ちついた時点で経口へステップダウンを考慮（AII）＊
	代替	ポサコナゾール（経口 or 静注）	CIII	
		ポサコナゾール（経口 or 静注） ＋テルビナフィン	CIII	ポサコナゾールの MIC 値が高い場合
サルベージ	推奨	ボリコナゾール	BII	リポソーマル・アムホテリシン B、ポサコナゾールで治療失敗した場合； TDM 必須
	代替	エキノキャンディン系薬と GM-CSF の追加	CIII	ボリコナゾールに加えて
		ポサコナゾール（経口 or 静注）	CIII	
Scedosporium prolificans				
第一選択薬	推奨	ボリコナゾール＋テルビナフィン	AII	＊と同様
	代替	ボリコナゾール ＋リポソーマル・アムホテリシン B	CIII	
		ボリコナゾール＋ミカファンギン	CIII	
		ボリコナゾール	BII	テルビナフィンが使用できない場合は、ボリコナゾール TDM 必須下で
サルベージ	推奨	ボリコナゾールベースの併用療法	BIV	専門家への相談が必要

② *Scedosporium* 全菌種の概観

スケドスポリウム症に対する治療において、ボリコナゾールを第一選択として推奨する。（推奨II）

フランスの 12 年間にわたる（2005 年から 2017 年まで）観察研究の結果[3]によると、90 例の侵襲性スケドスポリウム症のデータが報告されている。*S. apiospermum* が 48 例、*S. boydii* が 15 例、*S. prolificans* が 14 例、*S. ellipsoideum* が 5 例、*S. dehoogii* が 4 例、*S. aurantiacum* が 2 例、*S. minutisporum* が 2 例、*S. angustum* が 1 例となっていた。ボリコナゾールベースの治療が 80%の症例になされていたが、3 か月後の生存群と死亡群で投与率に違いはなかった。抗真菌薬併用療法は死亡群で多く投与されており、より重症な症例に併用療法が選択された可能性がある。多変量解析の結果では、好中球減少、播種性病変、*S. prolificans* 感染、抗真菌薬が投与されなかったこと、が 3 か月後の死亡の独立した危険因子であった。

主な 3 菌種の臨床像の違いを下記の表にまとめた。菌種の同定の重要性を示した論文である。

表 2　主要な 3 菌種の臨床像のまとめ（文献 3, Table 7 を改変）

	S. apiospermum	*S. prolificans*	*S. boydii*
主なリスク因子	悪性疾患（慢性リンパ球性白血病） 外傷/直接侵入	悪性疾患（急性骨髄性白血病） 外傷/直接侵入	固形臓器移植（肺） 悪性疾患
頻度の多い臨床像	骨関節/皮膚病変	播種性病変	肺病変
播種性病変	26%	62%	35%
真菌血症	4%	67%	40%
3 か月の死亡率	20%	67%	25%

Scedosporium species と *S. prolificans* をまとめた 264 例をまとめた review が報告されている[4]。Fungiscope（74 か国から登録された稀な侵襲性真菌感染症の registry data）と 2000 年から 2017 年 8 月時点で Pubmed に登録されている報告を

まとめたものである。208 例の *Scedosporium* species と 56 例の *S. prolificans* による感染症を解析した。悪性疾患、真菌血症、中枢神経病変、肺病変が予後悪化因子として特定された。生存期間、Day42 時点での死亡率、全死亡率とも、ボリコナゾールによる治療を受けていた群で成績が良かった。

③ *S. apiospermum*

S. apiospermum に対する治療薬として、ボリコナゾールの単剤治療を推奨する。（推奨II）

症例数の多い後ろ向き研究はスケドスポリウム症に対してボリコナゾールで治療した 107 例の解析データである [5]。うち、*S. apiospermum* によるものが 70 例を占めていた。 70 例中 45 例（64%）で治療が成功していた。ボリコナゾールによる治療が妥当と結論付けている。解釈において注意すべきは、菌種の同定が *S. apiospermum* complex に留まっていることである。真の意味では *S. apiospermum* による感染症の治療成績とは異なる可能性があるが、症例数が多く、参考となるデータである。

スケドスポリウム症に罹患した移植患者 13 例の case series と、1985 年から 2003 年の間に文献で報告された 67 例の case series をまとめた解析結果である [6]。*S. apiospermum* complex による感染例が 80 例中 58 例を占めていた。死亡率は 54.5%と高率であったが、全 80 例の解析で、ボリコナゾールがアムホテリシン B と比較して生存率を改善させる傾向があることが示され、また *S. apiospermum* による感染は *S. prolificans* による感染と比較して死亡率は低かった。ボリコナゾールによる治療が妥当と結論付けている。解釈における limitation は文献 5 と同様である。

肺移植後の侵襲性 *S. apiospermum* complex 感染症 10 例の報告 [7]では、様々な抗真菌薬が投与されていた。ポサコナゾールも 6 例（ボリコナゾール 5 例、アムホテリシン B　5 例、テルビナフィン 7 例、重複あり）投与されており、どの抗真菌薬投与が有効だったかの考察は困難であった。

④ *S. prolificans*

S. prolificans に対する治療薬として、ボリコナゾール（推奨II）、あるいはボリコナゾールを中心とした併用療法（推奨III-A）を推奨する。ボリコナゾールに併用する最良な抗真菌薬は不明であるが、テルビナフィン（適応菌種外）やエキノキャンディン系薬（適応菌種外）が用いられていることが多い。

Scedosporium apiospermum complex と比較して、抗真菌薬の MIC 値は高く、治療成績も悪いとされる。

文献 5 のスケドスポリウム症 107 例中、*S. prolificans* によるものが 36 例含まれており、16 例（44%）でボリコナゾールによる治療が奏功したと報告されている。

前述した（Fungiscope＋case series）*S. prolificans* 56 例の解析[4]ではボリコナゾールベースのレジメンでは他の抗真菌薬と比較して死亡率が低かったが、ボリコナゾールにテルビナフィンを追加しても死亡率は低下しない結果だった。

別の Fungiscope registry data[8]では、*S. prolificans* 感染症 41 例の解析を行い、抗真菌薬併用療法が予後改善に関与していたと報告している。特にテルビナフィンが含まれる併用療法が予後を改善させ、またボリコナゾールとテルビナフィンの併用療法において治療成績が良い傾向にあったとしている。

心移植後の播種性 *S. prolificans* 感染症 1 例と 3 例の review を含めた 4 例の報告[9]では、3 例が死亡しており、どの抗真菌薬投与が有効だったかの考察は困難であった。

肺移植後の侵襲性 *S. prolificans* 感染症 2 例の報告では、1 例が死亡しており、どの抗真菌薬投与が有効だったかの考察は困難であった[7]。

血液疾患患者で生じた *S. prolificans* 感染症において長期生存を確認した 6 例のまとめでは、うち 5 例でボリコナゾールに加えミカファンギンやテルビナフィンの併用が行われていた。ただし、好中球数の回復が重要であると結論付けている[10]。

⑤ *S. aurantiacum*

S. aurantiacum に対する治療薬として、ボリコナゾールを推奨する。（推奨III-A）

オーストラリアからの報告[11]では、23 例の colonization と 6 例の侵襲性感染症の記述がなされている。26 株の *S. aurantiacum* におけるボリコナゾールの MIC データは良好であり、死亡例もなかったとされている。

その後の *S. aurantiacum* 感染症例報告における治療成績は以下のとおりである。穿刺ドレナージのみで改善した[17]以外の全ての症例で、ボリコナゾールが投与されており、良好な治療成績であった。

	転帰	文献
津波肺・脳膿瘍	改善	12
骨髄炎	生存	13
眼外傷後眼内炎	生存	14
溺水	肺炎で死亡	15
肺炎	改善	16
皮下膿瘍	穿刺ドレナージのみで改善	17
肺胞蛋白症・肺炎	改善、大腸菌敗血症で死亡	18
強膜炎・角膜潰瘍	改善	19

文献

1. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, Lackner M, Sprute R, Al-Hatmi AMS, Bassetti M, Carlesse F, Freiberger T, Koehler P, Lehrnbecher T, Kumar A, Prattes J, Richardson M, Revankar S, Slavin MA, Stemler J, Spiess B, Taj-Aldeen SJ, Warris A, Woo PCY, Young JH, Albus K, Arenz D, Arsic-Arsenijevic V, Bouchara JP, Chinniah TR, Chowdhary A, de Hoog GS, Dimopoulos G, Duarte RF, Hamal P, Meis JF, Mfinanga S, Queiroz-Telles F, Patterson TF, Rahav G, Rogers TR, Rotstein C, Wahyuningsih R, Seidel D, Cornely OA. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. Lancet Infect Dis. 2021 Aug;21(8):e246-e257.
2. Bupha-Intr O, Butters C, Reynolds G, Kennedy K, Meyer W, Patil S, Bryant P, Morrissey CO; Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive fungal disease due to moulds other than Aspergillus in the haematology/oncology setting, 2021. Intern Med J. 2021 Nov;51 Suppl 7:177-219.
3. Bronnimann D, Garcia-Hermoso D, Dromer F, Lanternier F; French Mycoses Study Group; Characterization of the isolates at the NRCMA. Scedosporiosis/lomentosporiosis observational study (SOS): Clinical significance of Scedosporium species identification. Med Mycol. 2021 May 4;59(5):486-497.
4. Seidel D, Meißner A, Lackner M, Piepenbrock E, Salmanton-García J, Stecher M, Mellinghoff S, Hamprecht A, Durán Graeff L, Köhler P, Cheng MP, Denis J, Chedotal I, Chander J, Pakstis DL, Los-Arcos I, Slavin M, Montagna MT, Caggiano G, Mares M, Trauth J, Aurbach U, Vehreschild MJGT, Vehreschild JJ, Duarte RF, Herbrecht R, Wisplinghoff H, Cornely OA. Prognostic factors in 264 adults with invasive Scedosporium spp. and Lomentospora prolificans infection reported in the literature and FungiScope®. Crit Rev Microbiol. 2019 Feb;45(1):1-21.
5. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, Rovira M, Nguyen Q, Slavin M, Chen SC; Global Scedosporium Study Group. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. Antimicrob

Agents Chemother. 2008 May;52(5):1743-50.
6. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, Singh N. Infections due to Scedosporium apiospermum and Scedosporium prolificans in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. Clin Infect Dis. 2005 Jan 1;40(1):89-99.
7. Ibáñez-Martínez E, Solé A, Cañada-Martínez A, Muñoz-Núñez CF, Pastor A, Montull B, Falomir-Salcedo P, Valentín A, López-Hontangas JL, Pemán J. Invasive scedosporiosis in lung transplant recipients: A nine-year retrospective study in a tertiary care hospital. Rev Iberoam Micol. 2021 Oct-Dec;38(4):184-187.
8. Jenks JD, Seidel D, Cornely OA, Chen S, van Hal S, Kauffman C, Miceli MH, Heinemann M, Christner M, Jover Sáenz A, Burchardt A, Kemmerling B, Herbrecht R, Steinmann J, Shoham S, Gräber S, Pagano L, Deeren D, Slavin MA, Hoenigl M. Clinical characteristics and outcomes of invasive Lomentospora prolificans infections: Analysis of patients in the FungiScope® registry. Mycoses. 2020 May;63(5):437-442.
9. Valerio M, Vásquez V, Álvarez-Uria A, Zatarain-Nicolás E, Pavone P, Martínez-Jiménez MDC, Barrio-Gutiérrez JM, Cuerpo G, Guinea-Ortega J, Vena A, Peligros-Gómez MI, Bouza E, Muñoz P. Disseminated lomentosporiosis in a heart transplant recipient: Case report and review of the literature. Transpl Infect Dis. 2021 Aug;23(4):e13574.
10. Gow-Lee VJ, Moyers JT, Rogstad DK. Fatal recurrent disseminated Lomentospora prolificans infection during autologous hematopoietic stem cell transplantation: A case report and review, and discussion on the importance of prolonged neutropenia. Transpl Infect Dis. 2021 Dec;23(6):e13701.
11. Heath CH, Slavin MA, Sorrell TC, Handke R, Harun A, Phillips M, Nguyen Q, Delhaes L, Ellis D, Meyer W, Chen SC; Australian Scedosporium Study Group. Population-based surveillance for scedosporiosis in Australia: epidemiology, disease manifestations and emergence of Scedosporium aurantiacum infection. Clin Microbiol Infect. 2009 Jul;15(7):689-93.
12. Nakamura Y, Suzuki N, Nakajima Y, Utsumi Y, Murata O, Nagashima H, Saito H, Sasaki N, Fujimura I, Ogino Y, Kato K, Terayama Y, Miyamoto S, Yarita K, Kamei K, Nakadate T, Endo S, Shibuya K, Yamauchi K. Scedosporium aurantiacum brain

abscess after near-drowning in a survivor of a tsunami in Japan. Respir Investig. 2013 Dec;51(4):207-11.

13. Kooijman CM, Kampinga GA, de Hoog GS, Goudswaard WB, Reijnen MM. Successful treatment of Scedosporium aurantiacum osteomyelitis in an immunocompetent patient. Surg Infect (Larchmt). 2007 Dec;8(6):605-10.
14. Carnovale S, Epelbaum C, Abrantes R, Córdoba S, Cabrera C, Caracciolo B. Scedosporium aurantiacum: First isolation in Argentina from a previously healthy patient after traumatic inoculation. Rev Argent Microbiol. 2022 Oct-Dec;54(4):318-321.
15. Ghasemian R, Bandegani A, Kermani F, Faeli L, Roohi B, Yousefi-Abdolmaleki E, T Hedayati M, Roilides E, Shokohi T. Fatal pulmonary Scedosporium aurantiacum infection in a patient after near-drowning: A case report. Curr Med Mycol. 2021 Dec;7(4):38-42.
16. Mizusawa M, Totten M, Zhang SX. A Case of Scedosporium aurantiacum Infection in the United States. Mycopathologia. 2021 Mar;186(1):127-130.
17. Kondo M, Goto H, Yamanaka K. Case of Scedosporium aurantiacum infection detected in a subcutaneous abscess. Med Mycol Case Rep. 2018 Jan 10;20:26-27.
18. Amin S, Puri P, Chen SCA, Mahajan H, Neill L, Wong G. Pulmonary Alveolar Proteinosis and Scedosporium aurantiacum Lung Infection in a Kidney Transplant Recipient. Kidney Int Rep. 2021 May 15;6(8):2232-2236.
19. Kim H, Ahn JY, Chung IY, Seo SW, Yoo WS, Shin JH, Kim SJ. A case report of infectious scleritis with corneal ulcer caused by Scedosporium aurantiacum. Medicine (Baltimore). 2019 Jul;98(27):e16063.

Clinical Question 6

糸状菌による内因性眼内炎の治療においてボリコナゾール全身投与のみの治療は推奨されるか

Summary

糸状菌による内因性眼内炎の治療において、ボリコナゾール全身投与を推奨する十分な科学的根拠はなく、明確な推奨ができない[III-B]。

糸状菌による内因性眼内炎に対しては、抗真菌薬全身投与のみでは不十分である。RCT 等の十分な科学的根拠はないが、視機能維持および眼球温存のため、原因真菌に応じた抗真菌薬の全身投与に加えて抗真菌薬の硝子体内注射または硝子体手術を積極的に考慮すべきである[III-A]。

Limitation

- 糸状菌による内因性眼内炎の治療におけるボリコナゾール全身投与の有効性を検討する前向き試験は実施されていない。
- 検索された文献は症例報告または症例シリーズのみであった。
- 集積された 18 症例のうち 12 症例はボリコナゾール全身投与以外の介入や患者死亡のため、評価困難だった。

Systematic review

2022 年 9 月 26 日に PubMed および医中誌で以下の検索式を用いて文献検索を行った。

検索式（PubMed）:

① “Endogenous endophthalmitis/voriconazole”[Mesh] NOT Candida 47 results

② “Fungal endophthalmitis/voriconazole”[Mesh] NOT Candida 161 results

③ “Endogenous AND fungal endophthalmitis”[Mesh] NOT Candida NOT bacteria 94 results

検索式（医中誌）:

“眼内炎” AND “内因性” AND “真菌” 164 件

解説

内因性真菌性眼内炎は、真菌血症または眼以外の臓器の感染巣から真菌が血行性に眼に移行することにより発症する。真菌性内因性眼内炎のほとんどはカンジダによるものであり、また糸状菌による眼内炎のほとんどは外因性（外傷性または手術後）のため、適切な検索式の設定が難しい。“endogenous”や“fungal”が入らず単に endophthalmitis としている論文（例えば disseminated fusariosis with endophthalmitis のように）が漏れるが、多くは眼科以外の領域からの報告で眼所見の記載がないことから、上記検索式 1～3 で検索できる文献を対象とした。検索された論文のうち、糸状菌による内因性眼内炎の治療においてボリコナゾール全身投与を行った文献を選択した。前向きの比較試験はなく、症例報告および症例シリーズが 15 報（18 症例）検索された（Table 1）[1-15]。

Table 1　原因真菌とボリコナゾール全身投与の効果　（n=症例数）

原因真菌	有効	無効	評価困難	合計
フサリウム	0	2 [1, 2]	6 [3-8]	8
フサリウム以外	0	4 [9-12]	6 [12-15]	10

集積された 18 症例のうち原因真菌がフサリウムであるものが 8 症例 [1-8]、フサリウム以外によるものが 10 症例あった [9-15]。糸状菌による内因性眼内炎がボリコナゾール全身投与によって改善した症例報告はみあたらなかった。ボリコナ

ゾール全身投与が無効だったと判断できた症例は 18 症例のうち 6 症例（フサリウムによるものが 2 症例[1, 2]、フサリウム以外によるものが 4 症例[9-12]) だった。18 症例のうち 12 症例はボリコナゾール全身投与以外の介入や患者死亡のため、評価困難だった（Table 1）[3-8, 12-15]。

糸状菌による内因性眼内炎の予後は不良で、最終視力が 0.2 以上だったのは 18 症例のうち 3 症例だけであり（Table 2)、これらの 3 症例はアムホテリシン B の併用[2, 7]、カスポファンギンとテルビナフィンの併用[15]、抗真菌薬の硝子体内注射[2, 7]、硝子体手術[2, 7, 15]が行われていた。

Table 2　原因真菌と予後　（n=症例数）

原因真菌	最終視力 0.2 以上	最終視力 0.1 以下	眼球摘出	死亡
フサリウム	2 [2, 7]	3 [3-5]	0	3 [1, 6, 8]
フサリウム以外	1 [15]	5 [9, 12-14]	3 [10, 12]	1 [11]

両眼性の場合は視力の良い方について記載した

以上の検索結果から、前方視的研究や質の高いコホート研究がないことに加え、糸状菌による内因性眼内炎がボリコナゾール全身投与によって改善したと判断できる症例報告もみあたらなかった。一方、糸状菌による内因性眼内炎に対してボリコナゾール全身投与が無効だったと判断できる 6 症例があった。従って、糸状菌による内因性眼内炎の治療においてボリコナゾール全身投与を推奨する十分な科学的根拠はなく、明確な推奨ができない。糸状菌による内因性眼内炎に対しては、抗真菌薬全身投与のみでは不十分である。RCT 等の十分な科学的根拠はないが、視機能維持および眼球温存のため、原因真菌に応じた抗真菌薬の全身投与に加えて抗真菌薬の硝子体内注射または硝子体手術を積極的に考慮すべきである。

文献

1. 急性骨髄性白血病患者に発症した播種性 Fusarium 感染症の 1 例. 中野由美子ほか. 臨床皮膚科 2010
2. Favorable outcome of filamentous fungal endophthalmitis following aggressive management. Bui DK, et al. J Ocul Pharmacol Ther 2016
3. Isolated endogenous Fusarium endophthalmitis in an immunocompetent adult after a thorn prick to the hand. Milligan AL, et al. Am J Ophthalmol Case Rep 2017
4. Endogenous Fusarium endophthalmitis during treatment for acute myeloid leukemia, successfully treated with 25-gauge vitrectomy and antifungal medications. Yoshida M, et al. Mycopathologia 2018
5. First endogenous fungal endophthalmitis due to Fusarium dimerum: A severe eye infection contracted during introduction chemotherapy for acute leukemia. Simon L, et al. J Mycol Med 2018
6. Bilateral endogenous Fusarium solani endophthalmitis in a liver-transplanted patient: a case report. Jørgensen JS, et al. J Med Case Rep 2014
7. Successful treatment of bilateral endogenous Fusarium solani endothalmitis in a patient with acute lymphocytic leukemia. Rizzello I, et al. Mycoses 2018
8. Endophthalmitis as primary clinical manifestation of fatal fusariosis in an allogenic stem cell recipient. Transpl Infect Dis 2011
9. Endogenous aspergillus endophthalmitis after kidney transplantation. Cheng HH, et al. Int J Ophthalmol 2011
10. Endogenous Aspergillus endophthalmitis occurring after liver transplantation: A case report. Hashemi SB, et al. Transplant Proc 2009
11. Endogenous Exophiala dermatitidis endophthalmitis. Gurierrez-Velez M, et al. Am J

Ophthalmol Case Rep 2020

12. Pseudoallescheria endophthalmitis: Four cases over 15 years in Queensland, Australia, and a review of the literature. Moloney TA, et al. Retina 2014
13. Scedosporium prolificans による両眼の内因性真菌性網膜下膿瘍の 1 例．伊野田悟ほか．日眼会誌 2015
14. The first case of fungal endogenous endophthalmitis caused by Aspergillus nidulans: Diagnostic and therapeutic challenge. Mata-Moret L, et al. Eur J Ophthalmol 2021
15. Scedosporium proliferens endogenous endophthalmitis. Chiam N, et al. J APPOS 2013