

revealed that co-administration of α -GalCer potentiated the protective effect against this infection caused by immunization with irradiated malaria parasite (Gonzalez-Aseguinolaza et al., 2002). Our group observed similar effects for this treatment in a murine model of cryptococcal infection (Kawakami et al., 2001b). Administration of α -GalCer strongly enhanced the production of IFN- γ by NK and Th1 cells and significantly reduced the number of live colonies of *C. neoformans* in the infected organs, compared with vehicle treatment. These effects were not detected in J α 281-KO mice, indicating the involvement of iNKT cells. IFN- γ production induced by α -GalCer was totally mediated by IL-12, but not IL-18 (Kawakami et al., 2001c). The protective effects by the ligand-specific activation of iNKT cells against *P. aeruginosa* and *M. tuberculosis* are recently reported by other investigators (Chackerian et al., 2002; Nieuwenhuis et al., 2002), although their contribution to the host defense against the latter infection is not clearly defined (Behar et al., 1999). These observations suggest that α -GalCer can be a promising immunotherapeutic agent for the treatment of certain intractable infectious diseases including cryptococcal meningitis in immunodeficient patients.

6.3. $\gamma\delta$ T cells

In addition to conventional T cells bearing TCR $\alpha\beta$, a distinct subset of T cells expressing novel antigen receptors consisting of γ and δ chains, designated as $\gamma\delta$ T cells, was discovered approximately 20 years ago (Hayday, 2000). In sharp contrast to $\alpha\beta$ T cells, which are the major population in lymphoid tissues such as lymph node and spleen, $\gamma\delta$ T cells are preferentially localized in non-lymphoid tissues, including epidermis, where they are known as dendritic epidermal T cells (DETC), and mucosal/epithelial tissues, such as intestine, lung, tongue, mammary, uterine, and vaginal epithelia, although some cells exist in lymphoid tissues. Such characteristic localiza-

tion suggests the role of these cells in first line host defense against infectious agents and other antigens.

6.3.1. Natural Ligands

The number of V gene segments of $\gamma\delta$ T cells that determine their diversity is very limited when compared with that of $\alpha\beta$ T cells. In addition, particular subsets are localized in the defined anatomical areas and at different developmental stages. Based on these features, the diversity of antigen recognition by $\gamma\delta$ T cells is assumed to be limited in contrast to $\alpha\beta$ T cells that recognize broad spectrum of antigens (Hayday, 2000; Lahn, 2000). Previous investigations have identified a variety of antigens recognized by these cells from microbial products. Human V γ 9/V δ 2+ $\gamma\delta$ T cells react with low molecular weight nonproteinaceous antigens, such as prenyl pyrophosphate and nucleotide triphosphate from *M. tuberculosis* and alkylamine from *Proteus morgani*, in non-MHC-restricted manner (Tanaka et al., 1995; Bukowski et al., 1999). In addition, protein antigens can be ligands for the activation of $\gamma\delta$ T cells. Human V γ 9/V δ 2+ $\gamma\delta$ T cells recognize tetanus toxoid in the context of MHC class II molecules (Holoshitz et al., 1992). Mycobacterial heat-shock proteins stimulate both human and mouse $\gamma\delta$ T cells (O'Brien et al., 1989, 1992; Born et al., 1990 et al). However, no ligand of these cells has so far been identified from fungal microorganisms, including *C. neoformans*.

6.3.2. Regulatory Role in Host Defense to Cryptococcal Infection

In our recent study, we investigated the role of $\gamma\delta$ T cells in the development of Th1 response and the host defense against pulmonary infection with *C. neoformans* using a mouse model of pulmonary cryptococcosis (Uezu et al., 2004). $\gamma\delta$ T cells rapidly increased in a similar kinetics as observed in

NK and NKT cells. Although the precise mechanism remains to be elucidated, such increase of $\gamma\delta$ T cells in the infected lungs was likely to take place in a manner different from that of NK and NKT cells. Accumulation of NK and NKT cells in lungs after cryptococcal infection was markedly reduced in MCP-1KO mice, while such reduction was not found in $\gamma\delta$ T cells. At present, the precise mechanism of $\gamma\delta$ T cell recruitment remains to be clarified.

Interestingly, clearance of *C. neoformans* in lungs was enhanced in mice lacking $\gamma\delta$ T cells, induced by administration of a specific antibody or targeted disruption of C δ gene. Such increased host defense was associated with the promoted differentiation of Th1 cells and increased production of IFN- γ . These observations suggest the suppressive role of $\gamma\delta$ T cells in the host defense against cryptococcal infection. This is in a sharp contrast to the role of NKT cells, which contribute significantly to the development of Th1-type immune response and host resistance to this infection (Kawakami et al., 2001a). Earlier investigations reported anti-inflammatory $\gamma\delta$ T cells that produced Th2 cytokines and TGF- β (Wesch et al., 2001; Nagaeva et al., 2002). These observations suggest that these cytokines mediate the down-regulatory effect observed in our study. This speculation was supported by our recent data showing low production of TGF- β in the lungs of C δ -KO mice totally lacking $\gamma\delta$ T cells at earlier phase of cryptococcal infection, although the synthesis of Th2 cytokines, IL-4 and IL-10, was not much different from control mice. In this regard, TGF- β is known to suppress the host defense to infectious pathogens (Hirsch et al., 1997; Letterio and Roberts, 1998; Li et al., 1999; Reed, 1999). Furthermore, other investigations revealed that $\gamma\delta$ T cells down-regulate the host defense against infection caused by *L. monocytogenes*, *S. choleraesuis*, and *C. albicans* (Emoto et al., 1995; O'Brien et al., 2000; Wormley et al., 2001). Thus, our study suggests that $\gamma\delta$ T cells may suppress the host

defense to pulmonary infection with *C. neoformans* via a TGF- β -mediated mechanism.

6.4. Regulation of Host Defense against Cryptococcal Infection by NKT and $\gamma\delta$ T Cells

The distinct roles of *i*NKT and $\gamma\delta$ T cells in the host resistance against cryptococcal infection suggest that these innate immune lymphocytes co-regulate Th1-mediated response for induction of a moderate host defense. $\gamma\delta$ T cells may act to keep the balance of Th1–Th2 response in a proper manner by suppressing the exaggerated Th1 response caused by NKT cells, as speculated in Fig. 7.1. In pulmonary infection with *C. neoformans*, the number of both NKT and $\gamma\delta$ T cells in the paratracheal lymph nodes increases in parallel with that of DCs (our unpublished data), which could be consistent with the above hypothesis. Interestingly, in toxoplasmal infection, $\gamma\delta$ T cells appear to play a protective role in the host defense by promoting Th1-mediated immune response, while NKT cells are likely to suppress these responses (Hisaeda et al., 1995). This is in sharp contrast to the findings in cryptococcal infection. Although the precise mechanism of such difference remains to be clarified, the role of NKT and $\gamma\delta$ T cells in the host protective response seems to vary from one microbe to another.

7. Concluding Remarks

Acquired immunity, an antigen-specific host defense mechanism, had been the central dogma of previous studies on immunological response to infection. Recently, however, the role of innate immune mechanisms, mediated by soluble antimicrobial components, complements, phagocytes, and innate immune lymphocytes, have garnered much attention by many investigators and the biological significance of these cellular components is being

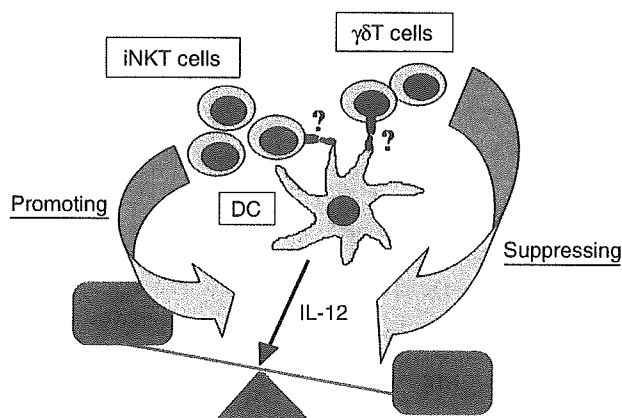


Figure 7.1. Regulation of Th1–Th2 cytokine balance by iNKT and $\gamma\delta$ T cells in cryptococcal infection. Host defense to cryptococcal infection is critically regulated by Th1–Th2 cytokine balance. The predominant synthesis of Th1 cytokines over Th2 protects mice from infection, whereas infection is exacerbated under a Th2-dominant condition. iNKT cells regulate this balance to promote the host protection, whereas $\gamma\delta$ T cells counter-regulate this process. Thus, these innate immune lymphocytes may act to keep the host defense in a proper manner, although the mechanism of their activation remains to be elucidated.

extensively explored. Furthermore, the discovery of PAMP receptors has accelerated research in this area. In the host immune response to infectious pathogens, as demonstrated in our series of investigations on cryptococcal infection, the important roles of innate immunity in respiratory tissues, mediated especially by NKT and $\gamma\delta$ T cells, have been unveiled. Furthermore, the results of several studies support the involvement of these particular lymphocyte subsets in determining the balance of Th1–Th2 immune responses. Thus, both NKT and $\gamma\delta$ T cells seem to participate in bridging early host protection, by innate immune mechanism, to antigen-specific acquired immune responses in pulmonary cryptococcosis.

References

- Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T. (2001). Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol.* 2: 675–680.
- Alcouloumre, M.S., Ghannoum, M.A., Ibrahim, A.S., Selsted, M.E., and Edwards, J.E. Jr. (1993). Fungicidal properties of defensin NP-1 and activity against *Cryptococcus neoformans* in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2628–2632.
- Allavena, P., Bianchi, G., Zhou, D., van Damme, J., Jilek, P., Sozzani, S., and Mantovani, A. (1994). Induction of natural killer cell migration by monocyte chemoattractant protein-1: -2 and -3. *Eur. J. Immunol.* 24: 3233–3236.
- Baker, R.D. and Haugen, R.K. (1955). Tissue changes and tissue diagnosis in cryptococcosis: A study of 26 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 25: 14–24.
- Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y.J., Pulendran, B., and Palucka K. (2000). Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 18: 767–811.
- Bauman, S.K., Nichols, K.L., and Murphy, J.W. (2000). Dendritic cells in the induction of protective and nonprotective anticryptococcal cell-mediated immune responses. *J. Immunol.* 165: 158–167.
- Bauman, S.K., Huffnagle, G.B., and Murphy, J.W. (2003). Effects of tumor necrosis factor alpha on dendritic cell accumulation in lymph nodes draining the immunization site and the impact on the anticryptococcal cell-mediated immune response. *Infect. Immun.* 71: 68–74.
- Baxevanis, C.N., Gritzapis, A.D., and Papamichail, M. (2003). In vivo antitumor activity of NKT cells

- activated by the combination of IL-12 and IL-18. *J. Immunol.* 171: 2953–2959.
- Blackstock, R., Buchanan, K.L., Adesina, A.M., and Murphy, J.W. (1999). Differential regulation of immune responses by highly and weakly virulent *Cryptococcus neoformans* isolates. *Infect. Immun.* 67: 3601–3609.
- Born, W., Hall, L., Dallas, A., Boymel, J., Shinnick, T., Young, D., Brennan, P., and O'Brien, R. (1990). Recognition of a peptide antigen by heat shock-reactive gamma delta T lymphocytes. *Science* 249: 67–69.
- Brown, G.D., Taylor, P.R., Reid, D.M., Willment, J.A., Williams, D.L., Martinez-Pomares, L., Wong, S.Y., and Gordon, S. (2002). Dectin-1 is a major beta-glucan receptor on macrophages. *J. Exp. Med.* 196: 407–412.
- Bukowski, J.F., Morita, C.T., and Brenner, M.B. (1999). Human gamma delta T cells recognize alkylamines derived from microbes, edible plants, and tea: Implications for innate immunity. *Immunity* 11: 57–65.
- Bulmer, G.S. and Tacker, J.R. (1975). Phagocytosis of *Cryptococcus neoformans* by alveolar macrophages. *Infect. Immun.* 11: 73–79.
- Cambi, A., Gijzen, K., de Vries, J.M., Torensma, R., Joosten, B., Adema, G.J., Netea, M.G., Kullberg, B.J., Romani, L., and Figdor, C.G. (2003). The C-type lectin DC-SIGN (CD209) is an antigen-uptake receptor for *Candida albicans* on dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 33: 532–538.
- Carnaud, C., Lee, D., Donnars, O., Park, S.H., Beavis, A., Koezuka, Y., and Bendelac, A. (1999). Cross-talk between cells of the innate immune system: NKT cells rapidly activate NK cells. *J. Immunol.* 163: 4647–4650.
- Chackerian, A., Alt, J., Perera, V., and Behar, S.M. (2002). Activation of NKT cells protects mice from tuberculosis. *Infect. Immun.* 70: 6302–6309.
- Clark, H.W., Reid, K.B., and Sim, R.B. (2000). Collectins and innate immunity in the lung. *Microbes Infect.* 2: 273–278.
- Collins, H.L. and Bancroft, G.J. (1992). Cytokine enhancement of complement-dependent phagocytosis by macrophages: Synergy of tumor necrosis factor-alpha and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for phagocytosis of *Cryptococcus neoformans*. *Eur. J. Immunol.* 22: 1447–1454.
- Cross, C.E. and Bancroft, G.J. (1995). Ingestion of acapsular *Cryptococcus neoformans* occurs via mannose and beta-glucan receptors, resulting in cytokine production and increased phagocytosis of the encapsulated form. *Infect. Immun.* 63: 2604–2611.
- Cross, C.E., Collins, H.L., and Bancroft, G.J. (1997). CR3-dependent phagocytosis by murine macrophages: Different cytokines regulate ingestion of a defined CR3 ligand and complement-opsonized *Cryptococcus neoformans*. *Immunology* 91: 289–296.
- Cui, J., Watanabe, N., Kawano, T., Yamashita, M., Kamata, T., Shimizu, C., Kimura, M., Shimizu, E., Oike, J., Koseki, H., Tanaka, Y., Taniguchi, M., and Nakayama, T. (1999). Inhibition of T helper cell type 2 cell differentiation and immunoglobulin E response by ligand-activated V α 14 natural killer cells. *J. Exp. Med.* 190: 783–792.
- Cywes, C., Godenir, N.L., Hoppe, H.C., Scholle, R.R., Steyn, L.M., Kirsch, R.E., and Ehlers, M.R. (1996). Nonopsonic binding of *Mycobacterium tuberculosis* to human complement receptor type 3 expressed in Chinese hamster ovary cells. *Infect. Immun.* 64: 5373–5383.
- Davies, S.F., Clifford, D.P., Hoidal, J.R., and Repine, J.E. (1982). Opsonic requirements for the uptake of *Cryptococcus neoformans* by human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J. Infect. Dis.* 145: 870–874.
- Decken, K., Kohler, G., Palmer-Lehmann, K., Wunderlin, A., Mattner, F., Magram, J., Gately, M.K., and Alber, G. (1998). Interleukin-12 is essential for a protective Th1 response in mice infected with *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 66: 4994–5000.
- Diamond, R.D., May, J.E., Kane, M.A., Frank, M.M., and Bennett, J.E. (1974). The role of the classical and alternate complement pathways in host defenses against *Cryptococcus neoformans* infection. *J. Immunol.* 112: 2260–2270.
- Dunn, P.L. and North, R.J. (1991). Early gamma interferon production by natural killer cells is important in defense against murine listeriosis. *Infect. Immun.* 59: 2892–2900.
- Emoto, M., Nishimura, H., Sakai, T., Hiromatsu, K., Gomi, H., Itoharu, S., and Yoshikai, Y. (1995). Mice deficient in gamma delta T cells are resistant to lethal infection with *Salmonella choleraesuis*. *Infect. Immun.* 63: 3736–3738.
- Faunce, D.E., Sonoda, K., and Stein-Streilein, J. (2001). MIP-2 recruits NKT cells to the spleen during tolerance induction. *J. Immunol.* 166: 313–321.
- Feinberg, H., Mitchell, D.A., Drickamer, K., and Weis, W.I. (2001). Structural basis for selective recognition of oligosaccharides by DC-SIGN and DC-SIGNR. *Science* 294: 2163–2166.

- Feldmesser, M., Tucker, S., and Casadevall, A. (2001). Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus neoformans*. *Trends Microbiol.* 9: 273–278.
- Fujita, T. (2002). Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2: 346–353.
- Gadebusch, H.H. and Johnson, A.G. (1966). Natural host resistance to infection with *Cryptococcus neoformans*. IV. The effect of some cationic proteins on the experimental disease. *J. Infect. Dis.* 116: 551–565.
- Ganz, T. (2003). Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 3: 710–720.
- Giancarlo, B., Silvano, S., Albert, Z., Mantovani, A., and Allavena, P. (1996). Migratory response of human natural killer cells to lymphotactin. *Eur. J. Immunol.* 26: 3238–3241.
- Godfrey, D.I., Hammond, K.J.L., Poulton, L.D., Smyth, M.J., and Baxter, A.G. (2000). NKT cells: Facts, functions and fallacies. *Immunol. Today* 21: 573–583.
- Gonzalez-Aseguinolaza, G., de Oliveira, C., Tomsaka, M., Hong, S., Bruna-Romero, O., Nakayama, T., Taniguchi, M., Bendelac, A., van Kaer, L., Koezuka, Y., and Tsuji, M. (2000). α -Galactosylceramide-activated V α 14 natural killer T cells mediate protection against murine malaria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 8461–8466.
- Gonzalez-Aseguinolaza, G., Van Kaer, L., Bergmann, C. C., Wilson, J. M., Schmiege, J., Kronenberg, M., Nakayama, T., Taniguchi, M., Koezuka, Y., and Tsuji, M. (2002). Natural killer T cell ligand alpha-galactosylceramide enhances protective immunity induced by malaria vaccines. *J. Exp. Med.* 195: 617–624.
- Graybill, J.R. and Ahrens, J. (1981). Immunization and complement interaction in host defense against murine Cryptococcosis. *J. Reticuloendothel. Soc.* 30: 347–357.
- Graybill, J.R. and Mitchell, L. (1978). Cyclophosphamide effects on murine cryptococcosis. *Infect. Immun.* 21: 674–677.
- Graybill, J.R., Bocanegra, R., Lambros, C., and Luther, M.F. (1977). Granulocyte colony stimulating factor therapy of experimental cryptococcal meningitis. *J. Med. Vet. Mycol.* 35: 243–247.
- Guermonez, P., Valladeau, J., Zitvogel, L., Thery, C., and Amigorena, S. (2002). Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 20: 621–667.
- Hayday, A.C. (2000). Gamma/delta cells: A right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu. Rev. Immunol.* 18: 975–1026.
- He, W., Casadevall, A., Lee, S.C., and Goldman, D.L. (2003). Phagocytic activity and monocyte chemotactic protein expression by pulmonary macrophages in persistent pulmonary cryptococcosis. *Infect. Immun.* 71: 930–936.
- Hidore, M.R. and Murphy, J.W. (1986). Natural cellular resistance of beige mice against *Cryptococcus neoformans*. *J. Immunol.* 137: 3624–3631.
- Hidore, M.R. and Murphy, J.W. (1989). Murine natural killer cell interactions with a fungal target, *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 57: 1990–1997.
- Hidore, M.R., Nabavi, N., Reynolds, C.W., Henkart, P.A., and Murphy, J.W. (1990). Cytoplasmic components of natural killer cells limit the growth of *Cryptococcus neoformans*. *J. Leukoc. Biol.* 48: 15–26.
- Hidore, M.R., Mislán, T.W., and Murphy, J.W. (1991a). Responses of murine natural killer cells to binding of the fungal target *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 59: 1489–1499.
- Hidore, M.R., Nabavi, N., Sonleitner, F., and Murphy, J.W. (1991b). Murine natural killer cells are fungicidal to *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 59: 1747–1754.
- Hill, J.O. and Harmsen, A.G. (1991). Intrapulmonary growth and dissemination of an avirulent strain of *Cryptococcus neoformans* in mice depleted of CD4+ or CD8+ T cells. *J. Exp. Med.* 173: 755–758.
- Hirsch, C.S., Ellner, J.J., Blinkhorn, R., and Toossi, Z. (1997). In vitro restoration of T cell responses in tuberculosis and augmentation of monocyte effector function against *Mycobacterium tuberculosis* by natural inhibitors of transforming growth factor beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 3926–3931.
- Hisaeda, H., Nagasawa, H., Maeda, K., Maekawa, Y., Ishikawa, H., Ito, Y., Good, R.A., and Himeno, K. (1995). Gamma delta T cells play an important role in hsp65 expression and in acquiring protective immune responses against infection with *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* 155: 244–251.
- Holoshitz, J., Vila, L.M., Keroack, B.J., McKinley, D.R., and Bayne, N.K. (1992). Dual antigenic recognition by cloned human gamma delta T cells. *J. Clin. Invest.* 89: 308–314.
- Horwitz, D.A., Gray, J.D., and Ohtsuka, K. (1999). Role of NK cells and TGF-beta in the regulation of T-cell-dependent antibody production in health and autoimmune disease. *Microbes Infect.* 1: 1305–1311.

- Huffnagle, G.B., Yates, J.L., and Lipscomb, M.F. (1991). Immunity to a pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection requires both CD4+ and CD8+ T cells. *J. Exp. Med.* 173: 793–800.
- Huffnagle, G.B., Toews, G.B., Burdick, M.D., Boyd, M.B., McAllister, K.S., McDonald, R.A., Kunkel, S.L., and Strieter, R.M. (1996). Afferent phase production of TNF-alpha is required for the development of protective T cell immunity to *Cryptococcus neoformans*. *J. Immunol.* 157: 4529–4536.
- Hyodo, Y., Matsui, K., Hayashi, N., Tsutsui, H., Kashiwamura, S., Yamauchi, H., Hiroishi, K., Takeda, K., Tagawa, Y., Iwakura, Y., Kayagaki, N., Kurimoto, M., Okamura, H., Hada, T., Yagita, H., Akira, S., Nakanishi, K., and Higashino, K. (1999). IL-18 up-regulates perforin-mediated NK activity without increasing perforin messenger RNA expression by binding to constitutively expressed IL-18 receptor. *J. Immunol.* 162: 1662–1668.
- Ishigami, M., Nishimura, H., Naiki, Y., Yoshioka, K., Kawano, T., Tanaka, Y., Taniguchi, M., Kakumu, S., and Yoshikai, Y. (1999). The roles of intrahepatic V α 14+ NK1.1+ T cells for liver injury induced by *Salmonella* infection in mice. *Hepatology* 29: 1799–1808.
- Ishikawa, H., Hisaeda, H., Taniguchi, M., Nakayama, T., Sakai, T., Maekawa, Y., Nakano, Y., Zhang, M., Zhang, T., Nishitani, M., Takashima, M., and Himeno, K. (2000). CD4+ V α 14 NKT cells play a crucial role in an early stage of protective immunity against infection with *Leishmania major*. *Int. Immunol.* 12: 1267–1274.
- Kagi, D., Ledermann, B., Burki, K., Zinkernagel, R.M., and Hengartner, H. (1996). Molecular mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity and their role in immunological protection and pathogenesis in vivo. *Ann. Rev. Immunol.* 14: 207–232.
- Kawakami, K., Tohyama, M., Teruya, K., Kudaken, N., Xie, Q., and Saito, A. (1996). Contribution of interferon-gamma in protecting mice during pulmonary and disseminated infection with *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 13: 123–130.
- Kawakami, K., Tohyama, M., Qifeng, X., and Saito, A. (1997). Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase mRNA in the lungs of mice infected with *Cryptococcus neoformans*: Effects of interleukin-12. *Infect. Immun.* 65: 1307–1312.
- Kawakami, K., Shibuya, K., Qureshi, M.H., Zhang, T., Koguchi, Y., Tohyama, M., Xie, Q., Naoe, S., and Saito, A. (1999). Chemokine responses and accumulation of inflammatory cells in the lungs of mice infected with highly virulent *Cryptococcus neoformans*: effects of interleukin-12. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 25: 391–402.
- Kawakami, K., Koguchi, Y., Qureshi, M.H., Miyazato, A., Yara, S., Kinjo, Y., Iwakura, Y., Takeda, K., Akira, S., Kurimoto, M., and Saito, A. (2000a). IL-18 contributes to host resistance against infection with *Cryptococcus neoformans* in mice with defective IL-12 synthesis through induction of IFN-gamma production by NK cells. *J. Immunol.* 165: 941–947.
- Kawakami, K., Koguchi, Y., Qureshi, M.H., Yara, S., Kinjo, Y., Uezu, K., and Saito, A. (2000b). NK cells eliminate *Cryptococcus neoformans* by potentiating the fungicidal activity of macrophages rather than by directly killing them upon stimulation with IL-12 and IL-18. *Microbiol. Immunol.* 44: 1043–1050.
- Kawakami, K., Kinjo, Y., Uezu, K., Yara, S., Miyagi, K., Koguchi, Y., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Saito, A. (2001a). Monocyte chemoattractant protein-1-dependent increase of V α 14 NKT cells in lungs and their roles in Th1 response and host defense in cryptococcal infection. *J. Immunol.* 167: 6525–6532.
- Kawakami, K., Kinjo, Y., Yara, S., Koguchi, Y., Uezu, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Saito, A. (2001b). Activation of V α 14(+) natural killer T cells by alpha-galactosylceramide results in development of Th1 response and local host resistance in mice infected with *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 69: 213–220.
- Kawakami, K., Kinjo, Y., Yara, S., Uezu, K., Koguchi, Y., Tohyama, M., Azuma, M., Takeda, K., Akira, S., and Saito, A. (2001c). Enhanced gamma interferon production through activation of V α 14(+) natural killer T cells by alpha-galactosylceramide in interleukin-18-deficient mice with systemic cryptococcosis. *Infect. Immun.* 69: 6643–6650.
- Kawakami, K., Yamamoto, N., Kinjo, Y., Miyagi, K., Nakasone, C., Uezu, K., Kinjo, T., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Saito, A. (2003). Critical role of V α 14+ natural killer T cells in the innate phase of host protection against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Eur. J. Immunol.* 33: 3322–3330.
- Kawano, T., Cui, J., Koezuka, Y., Toura, I., Kaneko, Y., Motoki, K., Ueno, H., Nakagawa, R., Sato, H., Kondo, E., Koseki, H., and Taniguchi, M. (1997).

- CD1d-restricted and TCR-mediated activation of V α 14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 278: 1626–1629.
- Koguchi, Y. and Kawakami, K. (2002). Cryptococcal infection and Th1–Th2 cytokine balance. *Int. Rev. Immunol.* 21: 423–438.
- Kozel, T.R., Wilson, M.A., Pfrommer, G.S., and Schlageter, A.M. (1989). Activation and binding of opsonic fragments of C3 on encapsulated *Cryptococcus neoformans* by using an alternative complement pathway reconstituted from six isolated proteins. *Infect. Immun.* 57: 1922–1927.
- Kozel, T.R., Wilson, M.A., and Murphy, J.W. (1991). Early events in initiation of alternative complement pathway activation by the capsule of *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 59: 3101–3110.
- Kumar, H., Belperron, A., Barthold, S.W., and Bockenstedt, L.K. (2000). CD1d deficiency impairs murine host defense against the spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J. Immunol.* 165: 4797–4801.
- Lahn, M. (2000). The role of gamma/delta T cells in the airways. *J. Mol. Med.* 78: 409–425.
- Laskay, T., Rølinghoff, M., and Solbach, W. (1993). Natural killer cells participate in the early defense against *Leishmania major* infection in mice. *Eur. J. Immunol.* 23: 2237–2241.
- Lee, S.C., Dickson, D.W., and Casadevall, A. (1996). Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: Analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum. Pathol.* 27: 839–847.
- Lehrer, R.I., Lichtenstein, A.K., and Ganz, T. (1993). Defensins: Antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu. Rev. Immunol.* 11: 105–128.
- Lehuen, A., Lantz, O., Beaudoin, L., Laloux, V., Carnaud, C., Bendelac, A., Bach, J.F., and Monteiro, R.C. (1998). Overexpression of natural killer T cells protects Valpha14-Jalpha281 transgenic nonobese diabetic mice against diabetes. *J. Exp. Med.* 188: 1831–1839.
- Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J.M., and Hoffmann, J.A. (1996). The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 86: 973–983.
- Letterio, J.J. and Roberts, A.B. (1998). Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu. Rev. Immunol.* 16: 137–161.
- Levitz, S.M. and Tabuni, A. (1991). Binding of *Cryptococcus neoformans* by human cultured macrophages. Requirements for multiple complement receptors and actin. *J. Clin. Invest.* 87: 528–535.
- Li, R.K. and Mitchell, T.G. (1997). Induction of interleukin-6 mRNA in rat alveolar macrophages by in vitro exposure to both *Cryptococcus neoformans* and anti-*C. neoformans* antiserum. *J. Med. Vet. Mycol.* 35: 327–334.
- Li, J., Hunter, C.A., and Farrell, J.P. (1999). Anti-TGF-beta treatment promotes rapid healing of *Leishmania major* infection in mice by enhancing in vivo nitric oxide production. *J. Immunol.* 162: 974–979.
- Lim, T.S. and Murphy, J.W. (1980). Transfer of immunity to cryptococcosis by T-enriched splenic lymphocytes from *Cryptococcus neoformans*-sensitized mice. *Infect. Immun.* 30: 5–11.
- Lipscomb, M.F., Alvarellos, T., Toews, G.B., Tompkins, R., Evans, Z., Koo, G., and Kumar, V. (1987). Role of natural killer cells in resistance to *Cryptococcus neoformans* infections in mice. *Am. J. Pathol.* 128: 354–361.
- Lipscomb, M.F., Alvarellos, T., Toews, G.B., Tompkins, R., Evans, Z., Koo, G., and Kumar, V. (1991). Role of natural killer cells in resistance to *Cryptococcus neoformans* infections in mice. *Am. J. Pathol.* 128: 354–361.
- Loetscher, P., Seitz, M., Clark-Lewis, I., Baggiolini, M., and Moser, B. (1996). Activation of NK cells by CC chemokines. Chemotaxis, Ca²⁺ mobilization, and enzyme release. *J. Immunol.* 156: 322–327.
- Lovchik, J.A. and Lipscomb, M.F. (1993). Role for C5 and neutrophils in the pulmonary intravascular clearance of circulating *Cryptococcus neoformans*. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 9: 617–627.
- Maghazachi, A.A., Al-Aoukaty, A., and Schall, T.J. (1994). C-C chemokine induce the chemotaxis of NK and IL-2-activated NK cells. Role for G-proteins. *J. Immunol.* 153: 4969–4977.
- Maghazachi, A.A., Skalhegg, B.S., Rolstad, B., and Al-Aoukaty, A. (1997). Interferon-inducible protei-10 and lymphotactin induce the chemotaxis and mobilization of intracellular calcium in natural killer cells through pertussis toxin-sensitive and -insensitive heterotrimeric G-proteins. *FASEB J.* 11: 765–774.
- Mannoor, M.K., Weerasinfhe, A., Halder, R.C., Reza, S., Morshed, M., Ariyasinghe, A., Watanabe, H., Sekikawa, H., and Abo, T. (2001). Resistance to malarial infection is achieved by the cooperation of NK1.1⁺ and NK1.1⁻ subsets of intermediate TCR cells which are constituents of innate immunity. *Cell. Immunol.* 211: 96–104.

- McCormack, F.X. and Whitsett, J.A. (2002). The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung. *J. Clin. Invest.* 109: 707–712.
- Mednick, A.J., Feldmesser, M., Rivera, J., and Casadevall, A. (2003). Neutropenia alters lung cytokine production in mice and reduces their susceptibility to pulmonary cryptococcosis. *Eur. J. Immunol.* 33: 1744–1753.
- Miller, M.F. and Mitchell, T.G. (1991). Killing of *Cryptococcus neoformans* strains by human neutrophils and monocytes. *Infect. Immun.* 59: 24–28.
- Mitchell, T.G. and Friedman, L. (1972). In vitro phagocytosis and intracellular fate of variously encapsulated strains of *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 5: 491–498.
- Mody, C.H., Lipscomb, M.F., Street, N.E., and Toews, G.B. (1990). Depletion of CD4+ (L3T4+) lymphocytes in vivo impairs murine host defense to *Cryptococcus neoformans*. *J. Immunol.* 144: 1472–1477.
- Monga, D.P. (1981). Role of macrophages in resistance of mice to experimental cryptococcosis. *Infect. Immun.* 32: 975–978.
- Moser, M. and Murphy, K.M. (2000). Dendritic cell regulation of TH1–TH2 development. *Nat. Immunol.* 1: 199–205.
- Murphy, J.W. and MacDaniel, D.O. (1982). In vitro reactivity of natural killer (NK) cells on *Cryptococcus neoformans*. *J. Immunol.* 128: 1577–1583.
- Murphy, J.W., Hidore, M.R., and Nabavi, N. (1991). Binding interactions of murine natural killer cells with the fungal target *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 59: 1476–1488.
- Murphy, J.W., Hidore, M.R., and Wong, S.C. (1993). Direct interactions of human lymphocytes with the yeast-like organism, *Cryptococcus neoformans*. *J. Clin. Invest.* 91: 1553–1566.
- Nabavi, N. and Murphy, J.W. (1985). In vitro binding of natural killer cells to *Cryptococcus neoformans* targets. *Infect. Immun.* 50: 50–57.
- Nagaeva, O., Jonsson, L., and Mincheva-Nilsson, L. (2002). Dominant IL-10 and TGF-beta mRNA expression in gamma delta T cells of human early pregnancy decidua suggests immunoregulatory potential. *Am. J. Reprod. Immunol.* 48: 9–17.
- Nakano, Y., Hisaeda, H., Sakai, T., Zhang, M., Maekawa, Y., Zhang, T., and Himeno, K. (2001). Role of innate immune cells in protection against *Toxoplasma gondii* at inflamed site. *J. Med. Invest.* 48: 73–80.
- Nishimura, T., Kitamura, H., Iwakabe, K., Yahata, T., Ohta, A., Sato, M., Takeda, K., Okumura, K., van Kaer, L., Kawano, T., Taniguchi, M., Nakui, M., Sekimoto, M., and Koda, T. (2000). The interface between innate and acquired immunity: Glycolipid antigen presentation by CD1d-expressing dendritic cells to NKT cells induces the differentiation of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int. Immunol.* 12: 987–994.
- O'Brien, R.L., Happ, M.P., Dallas, A., Palmer, E., Kubo, R., and Born, W.K. (1989). Stimulation of a major subset of lymphocytes expressing T cell receptor gamma delta by an antigen derived from *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell* 57: 667–674.
- O'Brien, R.L., Fu, Y.X., Cranfill, R., Dallas, A., Ellis, C., Reardon, C., Lang, J., Carding, S.R., Kubo, R., and Born, W. (1992). Heat shock protein Hsp60-reactive gamma delta cells: A large, diversified T-lymphocyte subset with highly focused specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 4348–4352.
- O'Brien, R.L., Yin, X., Huber, S.A., Ikuta, K., and Born, W.K. (2000). Depletion of a gamma delta T cell subset can increase host resistance to a bacterial infection. *J. Immunol.* 165: 6472–6479.
- Okamura, H., Tsutsui, H., Komatsu, T., Yutsudo, M., Hakura, A., Tanimoto, T., Torigoe, K., Okura, T., Nukada, Y., Hattori, K., Akita, K., Namba, M., Tanabe, F., Konishi, K., Fukuda, S., and Kurimoto, M. (1995). Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 378: 88–91.
- Okamura, H., Tsutsui, H., Kashiwamura, S., Yoshimoto, T., and Nakanishi, K. (1998). Interleukin-18: A novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv. Immunol.* 70: 281–312.
- Oshikawa, K. and Sugiyama, Y. (2003). Gene expression of Toll-like receptors and associated molecules induced by inflammatory stimuli in the primary alveolar macrophage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 305: 649–655.
- Pabst, R. (1992). Is BALB a major component of the human lung immune system? *Immunol. Today* 13: 119–122.
- Pedrosa, J., Saunders, B.M., Appelberg, R., Orme, I.M., Silva, M.T., and Cooper, A.M. (2000). Neutrophils play a protective nonphagocytic role in systemic *Mycobacterium tuberculosis* infection of mice. *Infect. Immun.* 68: 577–583.
- Perfect, J.R., Lang, S.D., and Durack, D.T. (1980). Chronic cryptococcal meningitis: A new experimental model in rabbits. *Am. J. Pathol.* 101: 177–194.
- Powell, K.E., Dahl, B.A., Weeks, R.J., and Tosh, F.E. (1972). Airborne *Cryptococcus neoformans*:

- Particles from pigeon excreta compatible with alveolar deposition. *J. Infect. Dis.* 125: 412–415.
- Qureshi, M.H., Zhang, T., Koguchi, Y., Nakashima, K., Okamura, H., Kurimoto, M., and Kawakami, K. (1999). Combined effects of IL-12 and IL-18 on the clinical course and local cytokine production in murine pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *Eur. J. Immunol.* 29: 643–649.
- Reed, S.G. (1999). TGF-beta in infections and infectious diseases. *Microbes Infect.* 1: 1313–1325.
- Rhodes, J.C. (1985). Contribution of complement component C5 to the pathogenesis of experimental murine cryptococcosis. *Sabouraudia* 23: 225–234.
- Robinson, D., Shibuya, K., Mui, A., Zonin, F., Murphy, E., Sana, T., Hartley, S.B., Menon, S., Kastelein, R., Bazan, F., and O'Garra, A. (1997). IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon-gamma production and activates IRAK and NFkappaB. *Immunity* 7: 571–581.
- Rossi, D. and Zlotnik, A. (2000). The biology of chemokines and their receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 21: 217–242.
- Schaible, U.E. and Kaufmann, S.H. (2000). CD1 molecules and CD1-dependent T cells in bacterial infections: A link from innate to acquired immunity? *Semin. Immunol.* 12: 527–535.
- Scharton, T.M. and Scott, P. (1993). Natural killer cells are a source of interferon gamma that drives differentiation of CD4+ T cell subsets and induces early resistance to *Leishmania major* in mice. *J. Exp. Med.* 178: 567–577.
- Schelenz, S., Malhotra, R., Sim, R.B., Holmskov, U., and Bancroft, G.J. (1995). Binding of host collectins to the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*: human surfactant protein D acts as an agglutinin for acapsular yeast cells. *Infect. Immun.* 63: 3360–3366.
- Shellito, J.E. and Kolls, J.K. (2003). Alveolar macrophage-mediated killing of *Pneumocystis carinii* f. sp. muris involves molecular recognition by the Dectin-1 beta-glucan receptor. *J. Exp. Med.* 198: 1677–1688.
- Shoham, S., Huang, C., Chen, J.M., Golenbock, D.T., and Levitz, S.M. (2001). Toll-like receptor 4 mediates intracellular signaling without TNF-alpha release in response to *Cryptococcus neoformans* polysaccharide capsule. *J. Immunol.* 166: 4620–4626.
- Singh, N., Hong, S., Scherer, D.C., Serizawa, I., Burdin, N., Kronenberg, M., Koezuka, Y., and van Kaer, L. (1999). Activation of NK T cells by CD1d and alpha-galactosylceramide directs conventional T cells to the acquisition of a Th2 phenotype. *J. Immunol.* 163: 2373–2377.
- Soilleux, E.J., Morris, L.S., Leslie, G., Chehimi, J., Luo, Q., Levrony, E., Trowsdale, J., Montaner, L.J., Doms, R.W., Weissman, D., Coleman, N., and Lee, B. (2002). Constitutive and induced expression of DC-SIGN on dendritic cell and macrophage subpopulations in situ and in vitro. *J. Leukoc. Biol.* 71: 445–457.
- Steele, C., Marrero, L., Swain, S., Harmsen, A.G., Zheng, M., Brown, G.D., Gordon, S., Roeder, A., Kirschning, C.J., Rupec, R.A., Schaller, M., and Korting, H.C. (2004). Toll-like receptors and innate antifungal responses. *Trends Microbiol.* 12: 44–49.
- Syme, R.M., Spurrell, J.C., Amankwah, E.K., Green, F.H., and Mody, C.H. (2002). Primary dendritic cells phagocytose *Cryptococcus neoformans* via mannose receptors and Fc gamma receptor II for presentation to T lymphocytes. *Infect. Immun.* 70: 5972–5981.
- Szalay, G., Ladel, C.H., Blum, C., Brossay, L., Kronenberg, M., and Kaufmann, S.H.E. (1999). Anti-CD1 monoclonal antibody treatment reverses the production patterns of TGF-beta2 and Th1 cytokines and ameliorates listeriosis in mice. *J. Immunol.* 162: 6955–6958.
- Takeda, K., Kaisho, T., and Akira, S. (2003). Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 21: 335–376.
- Tanaka, Y., Morita, C.T., Tanaka, Y., Nieves, E., Brenner, M.B., and Bloom, B.R. (1995). Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human gamma delta T cells. *Nature* 375: 155–158.
- Tang, Y.Q., Yuan, J., Miller, C.J., and Selsted, M.E. (1999). Isolation, characterization, cDNA cloning, and antimicrobial properties of two distinct subfamilies of alpha-defensins from rhesus macaque leukocytes. *Infect. Immun.* 67: 6139–6144.
- Taniguchi, M. and Nakayama, T. (2000). Recognition and function of Valpha14NKT cells. *Semin. Immunol.* 12: 543–550.
- Tateda, K., Moore, T.A., Deng, J.C., Newstead, M.W., Zeng, X., Matsukawa, A., Swanson, M.S., Yamaguchi, K., and Standiford, T.J. (2001). Early recruitment of neutrophils determines subsequent T1/T2 host responses in a murine model of *Legionella pneumophila* pneumonia. *J. Immunol.* 166: 3355–3361.
- Taub, D.D., Sayers, T.J., Carter, C.R., and Ortaldo, J.R. (1995). Alpha and beta chemokines induce NK cell migration and enhance NK-mediated cytotoxicity. *J. Immunol.* 155: 3877–3888.

AQ6

- Taylor, P.R., Brown, G.D., Herre, J., Williams, D.L., Willment, J.A., and Gordon, S. (2004). The role of SIGNR1 and the beta-glucan receptor (Dectin-1) in the nonopsonic recognition of yeast by specific macrophages. *J. Immunol.* 172: 1157–1162.
- Toura, I., Kawano, T., Akutsu, Y., Nakayama, T., Ochiai, T., and Taniguchi, M. (1999). Inhibition of experimental tumor metastasis by dendritic cells pulsed with α -galactosylceramide. *J. Immunol.* 163: 2387–2391.
- AQ7 Trinchieri, G. (1989). Biology of natural killer cells. *Adv. Immunol.* 47: 187–376.
- Trinchieri, G. (1995). Interleukin-12: A proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 13: 251–276.
- Truelsen, K., Young, T., and Kozel, T.R. (1992). In vivo complement activation and binding of C3 to encapsulated *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 60: 3937–3939.
- Uezu, K., Kawakami, K., Miyagi, K., Kinjo, Y., Kinjo, T., Ishikawa, H., and Saito, A. (2004). Accumulation of gamma-delta T cells in the lungs and their regulatory roles in Th1 response and host defense against pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *J. Immunol.* in press.
- AQ8 van de Wetering, J.K., Coenjaerts, F.E., Vaandrager, A.B., van Golde, L.M., and Batenburg, J.J. (2004). Aggregation of *Cryptococcus neoformans* by surfactant protein D is inhibited by its capsular component glucuronoxylomannan. *Infect. Immun.* 72: 145–153.
- Vecchiarelli, A., Pietrella, D., Dottorini, M., Monari, C., Retini, C., Todisco, T., and Bistoni, F. (1994a). Encapsulation of *Cryptococcus neoformans* regulates fungicidal activity and the antigen presentation process in human alveolar macrophages. *Clin. Exp. Immunol.* 98: 217–223.
- Vecchiarelli, A., Dottorini, M., Pietrella, D., Monari, C., Retini, C., Todisco, T., and Bistoni, F. (1994b). Role of human alveolar macrophages as antigen-presenting cells in *Cryptococcus neoformans* infection. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 11: 130–137.
- Walenkamp, A.M., Verheul, A.F., Scharringa, J., and Hoepelman, I.M. (1999). Pulmonary surfactant protein A binds to *Cryptococcus neoformans* without promoting phagocytosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 29: 83–92.
- Wesch, D., Glatzel, A., and Kabelitz, D. (2001). Differentiation of resting human peripheral blood gamma delta T cells toward Th1- or Th2-phenotype. *Cell. Immunol.* 212: 110–117.
- Wormley, F.L. Jr., Steele, C., Wozniak, K., Fujihashi, K., McGhee, J.R., and Fidel, P.L., Jr. (2001). Resistance of T-cell receptor delta-chain-deficient mice to experimental *Candida albicans* vaginitis. *Infect. Immun.* 69: 7162–7164.
- Yagita, H., Akira, S., Nakanishi, K., and Higashino, K. (1999). IL-18 up-regulates perforin-mediated NK activity without increasing perforin messenger RNA expression by binding to constitutively expressed IL-18 receptor. *J. Immunol.* 162: 1662–1668. AQ9
- Yang, D., Biragyn, A., Kwak, L.W., and Oppenheim, J.J. (2002). Mammalian defensins in immunity: More than just microbicidal. *Trends Immunol.* 23: 291–296.
- Zaragoza, O., Taborda, C.P., and Casadevall, A. (2003). The efficacy of complement-mediated phagocytosis of *Cryptococcus neoformans* is dependent on the location of C3 in the polysaccharide capsule and involves both direct and indirect C3-mediated interactions. *Eur. J. Immunol.* 33: 1957–1967.
- Zhang, T., Kawakami, K., Qureshi, M. H., Okamura, H., Kurimoto, M., and Saito, A. (1997). Interleukin (IL)-12 and IL-18 synergistically induce the fungicidal activity of murine peritoneal exudate cells against *Cryptococcus neoformans* through production of interferon-gamma by natural killer cells. *Infect. Immun.* 65: 3594–3599.
- Zhang, P., Summer, W.R., Bagby, G.J., and Nelsen, S. (2000). Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol. Rev.* 173: 39–51.

Author Queries:

- AQ1: Wu and Russell, 1997 not in Reference list.
- AQ2: Roeder et al. (2004) not in Reference list.
- AQ3: Behar et al. (1999) not in Reference list.
- AQ4: Nieuwnhuis et al. (2002) not in Reference list.
- AQ5: Please specify Kawakami et al. (2001)a, b, or c.
- AQ6: Shellito and Kolls (2003) not cited in text.
- AQ7: Please check page range.
- AQ8: Please update.
- AQ9: Yagita et al. (1999) not cited in text.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	頁
河野 茂	感染症の治療の動向	山口 徹 他	2005 今日の治療指針	医学書院	東京	2005	129
河野 茂	抗真菌薬	矢崎義雄	ポケット判 治療薬 UP-TO-DATE2005	メディカル レビュー社	東京	2005	675-681
宮崎義継、 河野 茂		斎藤 厚	高齢者診療のツボ 肺炎	日本医事新 報社	東京	2005	26-27
河野 茂、 鳥居本美、 岡山昭彦	検査 感染症およ び寄生虫疾患	富野康日己	医療禁忌マニュアル 第3版	医歯薬出版 株式会社	東京	2005	17-18
河野 茂	I.呼吸器感染症 A.構造 B.病理 C.感染防御機構	土肥義胤	スタンダード 微生 物学	文光堂	東京	2005	95-96
栗原慎太郎、 河野 茂	市中肺炎	永井厚志 他	EBM 呼吸器疾患の 治療 2006-2007	中外医学社	東京	2005	34-53
河野 茂、 平潟洋一	呼吸器・感染症内 科	富野康日己	内科医のための薬の 禁忌 10	医学書院		2005	30-56

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
宮崎義継、河野 茂	新しい抗真菌薬－肝障害や腎不全患 者の薬物動態	日本集中治療医学 会雑誌	12	64	2005
道津安正、石松祐二、 高谷 洋、南 和徳、 井上啓爾、小原則博、 柳原克紀、東山康仁、 宮崎義継、平潟洋一、 河野 茂	肺クリプトコッカス症 16 例の臨床 的検討－血清クリプトコッカス抗原 価の推移に着目して－	感染症学雑誌	79	656-663	2005
河野 茂	Voriconazole の概要	日本化学療法学会 雑誌	53		2005
Nakamura S, Miyazaki Y, Higashiyama Y, et al.	Community acquired pneumonia (CAP) caused by Cryptococcus neoformans in a healthy individual.	Scand J Infect Dis.	37	932-5	2005
Tsutomu KOBAYASHI, Yoshitsugu MIYAZAKI, Katsunori YANAGIHARA, Hiroshi KAKEYA, Hideaki OHNO, Yasuhito HIGASHIYAMA, Yoichi HIRAKATA, Yohei MIZUTA, Kazunori TOMONO, Takayoshi TASHIRO and Shigeru KOHNO	A probable case of aspiration pneumonia caused by Candida glabrata in a non-neutropenic patient with candidemia.	Intern Med	44	1191-94	2005
Taiga Miyazaki, Yoshitsugu Miyazaki, Koichi Izumikawa, Hiroshi Kakeya, Shunichi Miyakoshi, John E. Bennett, and Shigeru Kohno	Fluconazole treatment is effective against a Candida albicans erg3/erg3 mutant in vivo despite in vitro resistance.	Antimicrob Agents Chemother	50 (2)	580-6	2006

タイトル	著者	グループ	雑誌	巻	番号	頁	年
病原微生物用薬 58. 抗真菌薬	河野 茂	呼吸器感染症	ポケット判 治療薬UP-TO-DATE2005 (監修)矢崎義雄 (発行)メディカルレビュー社			675-681	2005

675

53 抗真菌薬

種類と適応

*従来、わが国で市販されている全身投与可能な抗真菌薬は、①世界で初めて抗真菌活性を有する薬剤として開発されたグリセオフルビン、②ポリエン系薬剤(ナイスタチン、アムホテリシンB)、③ピリミジン系薬剤(フルシトシン)、④アゾール系薬剤(ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール)の4系統7薬剤のみであったが、昨年キャンディン系薬剤(ミカファンギン)が市販され、5系統8薬剤となった。

*これらの薬物にはそれぞれ有効な適応菌種があり、それ以外の菌種には効果はないか、あっても軽微である。また、その薬物動態により適応菌種が制限される薬物もある。

1) グリセオフルビン

*経口薬のみで、深在性真菌症に適応はなく、皮膚白癬症のみである。

2) ポリエン系薬剤

*アスペルギルスを含む糸状菌にも有効な抗真菌活性を有するが、両薬剤とも経口投与では吸収が悪く、消化管以外の深在性真菌症に効果は期待できない。ナイスタチンは副作用が強いため、注射用製剤はない。

*アムホテリシンBは、糸状菌を含めて極めて良好な抗真菌活性を有する。注射用製剤は有効性が高いものの、その副作用が問題となる。

3) ピリミジン系薬剤

*フルシトシンは、耐性化しやすいため単剤では用いず、アムホテリシンBやフルコナゾールと併用する。

4) アゾール系薬剤

*ミコナゾールやフルコナゾールは糸状菌には抗菌活性は弱く、糸状菌に適応があるのはイトラコナゾールのみである。フルコナゾールは耐性化の問題があり、イトラコナゾールは吸収が不安定で、髄膜炎は適応外である。

*ホスフルコナゾールはフルコナゾールのプロドラッグであり、抗真菌スペクトルや活性はフルコナゾールと同じである。

5) キャンディン系薬剤

*ミカファンギンは、アスペルギルス属やフルコナゾール低感受性カンジダ属に強い抗真菌活性を有し、かつ安全性は極めて高い。ただし、作用機序の理由からクリプトコックスやトリコスボロンには抗真菌活性を有していない。

使用方法と注意事項

*皮膚白癬などの浅在性真菌症に対して一般的には外用薬(「14 皮膚科用薬」129ページ参照)で十分であるが、皮膚の角化が強い場合や、爪白癬など難治性の場合には内服薬(グリセオフルビン、イトラコナゾール)の適応となる。なお、爪白癬に対してはイトラコナゾールのパルス療法(400mg/日の7日間連続投与を1クールとして、4週毎に合計3クール)が保険適応となった。

676◆

- * 深在性真菌症に対して治療薬の中心となっている薬剤は、アムホテリシンBである。しかし、この薬剤は、抗真菌活性は高いものの低カリウム血症や腎機能障害が用量的にはほぼ必発であり、使用に際しては注意深い観察が必要である。
- * フルシトシンやアゾール系薬剤は、副作用は少なく使用しやすいため、軽症～中等にはこれらの薬剤が選択される。その使用に際しては、フルシトシンは骨髄抑制に注意が必要で、アゾール系薬剤は他薬剤との相互作用が問題となる。
- * リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールの併用でアゾール系薬剤の代謝が亢進し、アゾール系薬剤の血中濃度が低下する。
- * イトラコナゾールの吸収は胃内のpHに左右され、それが上昇するような状態(胃切H₂受容体拮抗薬、PPI、スクラルファート)では極端に低下する。
- * アゾール系薬剤との併用で血中濃度が上昇する薬物としては、シクロスポリン、タロリムス、フェニトイン、スルホニールウレア、トリアゾラム、ミタゾラム、チフェナジン、ワルファリン、抗HIV薬等があり、併用により腎障害、中毒症状、血糖、睡眠効果遅延、QT延長、出血傾向等を引き起こす。
- * ミカファンギンは副作用も少なく、使用しやすい薬剤であるが、重症の症例では用量またはアムホテリシンBとの併用が選択される。

〔河野〕

薬剤名・規格単位	適 応	用法・用量	備考(副作用・禁忌等)
グリセオフルビン <i>griseofulvin</i> グセルピンFP Guservin FP (中外) 錠 125mg ㉔11.20 ポンシルFP Poncyl (武田) 錠 125mg ㉔ _{t_{1/2}} : 22hr, V: 105L/70kg, 腎外 消失: 1.0	皮膚糸状菌による白 癬・黄癬・渦状癬	250~500mg・日, 1~数 回に分服 初回: 1,000mgを投与 し効果が現れれば上 記まで減量 小児: 125~250mg/日, 1~数回に分服, 375 ~500mg 日まで増 量可	㉔中毒性表皮壊死症, 剥脱性皮膚炎, SLE様症状, 精神錯乱, 末梢神経炎, ボルフィリン症, 肝機能障害, 黄疸, 過敏症状, 血管神経浮腫, 光線過敏症, 発疹, 紅斑, 蕁麻疹, 色素沈着, 顆粒球減 少, 白血球増多, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 心窩部痛, 味覚異常, 舌痛, 口渇, めまい, 頭痛, 頭重, 眠気, 不眠, 耳 鳴, 抑うつ状態, 視力障害, 蛋白尿, 倦怠感, 発熱, 関節痛, 女性化乳房 ㉔ボルフィリン症, 肝障害, 本剤の成分に対し過敏症歴, 妊婦 又は妊娠の可能性, 授乳婦
アムホテリシンB <i>amphotericin B (AMPH-B)</i> ㉔(㉔)㉔(注用) ファンギゾン Fungizone (ブリistol) 錠 100mg ㉔49.60 ㉔10% 注用 50mg ㉔1099	内服: 消化管におけ るカンジダ異常増 殖 注用: アスペルギル ス, カンジダ, ム コール, クリプト コッカス, プラス トマイセス, ヒス トプラズマ, コク シジオイデス, ホ ルモデンドラム, ヒアロホーラ, ホ ルミシチウム等 による深在性感染症	内服: 100mg×2~4回・日 小児(㉔): 50~100mg ×2~4回 日 点滴静注: 0.25mg/kg から開始し, 0.5mg/ kg 日まで漸増 最高1mg/kg/日, 又は 1.5mg/kg×1回・2日 気管内注入: 初回1mg /日又は5~10mg/日 から漸増し, 10~20 mg×1回/2日 胸膜内注入: 1mg 日 から漸増し, 5~20 mg×1~3回/週 髄腔内注入: 0.25~ 1mg×1回/日, 採取 髄液量を超えない液 量で漸増法により隔 日又は3日ごと 膀胱内注入: 15~20 mg×1~2回・日 皮内注: 0.5~2mg 10 ~30日 吸入: 2.5~5mg/mL ×2~5回/日, 1~2ヵ 月継続	㉔内服: 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性 表皮壊死症, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛, 下痢, 口内炎, 心窩部痛, 発熱, 腎障害, 肝障害, 蕁麻疹, 血管浮腫 注用: 心停止, 心不全, 不整脈(心室 細動等), 急性肝不全, 腎障害, 皮膚粘 膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症, アナ フィラキシー様反応, 無顆粒球症, 肺 水腫, 頭痛, 倦怠感, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 筋肉痛, 関節痛, 過敏症, 貧血, 顆粒球減少症, 血圧降下, 血圧上昇, 斑点状丘疹性皮膚疹, 肝障害, 複視, 末 梢性神経障害, めまい, 痙攣, 低K血 症, BUN・クレアチニン上昇 ㉔本剤の成分に対し過敏症歴, 授乳婦 (㉔注用): 白血球輸注
ポイント▶▶▶注用毒性が非常に強いので深在性の重篤疾患にのみ適用。注 射速度はできるだけ遅くする。㉔ 深の溶解不可。㉔CL: 1.8L/hr (70 kg), t _{1/2} : 360hr, V: 280L/70kg, 腎 外消失: 0.95	ニスタチン <i>nystatin (NYS)</i> ニスタチン nystatin (明治) 50万単位	有効菌種: カンジダ 消化管カンジダ症 50万単位×3回 日	㉔皮膚粘膜眼症候群, 発疹, 瘙癢感, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 下痢

53
抗真菌薬

薬剤名・規格単位	適 応	用法・用量	備考(副作用・禁忌等)
フルシトシン <i>flucytosine (5-FC)</i> ㉔ アンコチル Ancotil (共和) 錠 500mg ㉔314.70 ◎ココール(錠 500mg) ㉔F: 84%, CL: 0.8L/hr (70g), t _{1/2} : 4.2hr, V: 55L/70kg, 腎外消 失: 0.03	有効菌種: クリプト コッカス, カンジ ダ, アスペルギル ス, ヒアロホーラ, ホンセカエア 真菌血症, 真菌性髄 膜炎, 真菌性呼吸 器感染症, 黒色真 菌症 尿路真菌症, 消化管 真菌症	25~50mg/kg×4回 日 12.5~25mg/kg×4回 /日	㉔テガフル・ギメラシル・オテ ルカリウム配合剤との併用にて, 重 な血液障害等のおそれがあるので併 不可 ㉔汎血球減少, 腎不全, 無顆粒球症 貧血, 白血球・顆粒球・血小板減少 腎障害, 肝障害, 食欲不振, 嘔吐, 痛, 下痢, 頭痛, しびれ感, 視力低 幻覚, 難聴, 傾眠, 不随意運動, 痘 疹, 光線過敏症, 血清K・血清Ca 血清P値等の低下 ㉔本剤の成分に対し過敏症歴, 妊婦 は妊娠の可能性, 授乳婦 ㉔テガフル・ギメラシル・オテ ルカリウム配合剤投与中及び投与 中止後7日以内
ミコナゾール <i>miconazole (MCZ)</i> ㉔ (Fのみ) フロリド-F Florid-F (持田) 錠 200mg (20mL) ㉔2481 点滴静注用: 0.267 % (75・150mL) フロリドゲル Florid (持田) 経口用ゲル: 2% ㉔122.20 g	有効菌種: クリプト コッカス, カンジ ダ, アスペルギル ス, コクシジオイ デス ㉔真菌血症, 肺真 菌症, 消化管真菌 症, 尿路真菌症, 真菌髄膜炎 ゲル: 口腔・食道カ ンジダ症治療	㉔点滴静注: 初回200 mg以後200~400mg ×1~3回/日, 30~60 分かける ㉔髄腔内注入: 5~20mg ×1回, 1~7日 ゲル: 200~400mg (10 ~20g) 4回に分けて 使用(食後, 就寝前) ㉔口腔カンジダ症: 口腔 内にまんべんなく塗 布, 病巣が広範囲の 場合は口腔内にでき るだけ長く含んだ後, 嚥下 ㉔食道カンジダ症: 口腔 内に含んだ後, 少量 ずつ嚥下	㉔F: ショック, アナフィラキシー 症状, 肝機能障害, 黄疸, 急性腎不 QT延長, 心室性不整脈, 汎血球・白 血球・血小板減少, 掻痒感, 発疹, 寒, 発熱, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 痢, 頭重感, 倦怠感, 腎障害, 静脈 血圧低下, 期外収縮, 血管痛, 振戦 ゲル: 嘔気・嘔吐, 食欲不振, 口渇 腹鳴, AST・ALTの上昇, 発疹, 口 腔内疼痛等 ㉔本剤の成分に対し過敏症歴, 妊婦 は妊娠の可能性, 授乳婦 ㉔シサプリド, ビモジド, トリ ソラム, テルフェナジン, キニジ シンバスタチン, アゼルニジピン, 石炭エルゴタミン, メシル酸ジヒド エルゴタミン ポイント▶薬物代謝酵素CYP3A 阻害。㉔F(経口): 27%, CL: 46L/hr (70kg), t _{1/2} : 23hr, V: 1400 L/70kg, 腎外消失: 1.0

剤名・規格単位	適 応	用法・用量	備考(副作用・禁忌等)
<p>フルコナゾール <i>fluconazole</i></p>			
<p>ジフルカン Diflucan (ファイザー) ④ 50mg ④ 100mg ④ 1310.60 静注：50mg (50mL) 100mg (50mL) 200mg (100mL)</p>	<p>有効菌種：カンジダ属、クリプトコッカス属及びアスペルギルス属 真菌血症、呼吸器・消化管・尿路真菌症、真菌髄膜炎</p>	<p>カンジダ症：50～100mg×1回/日 クリプトコッカス症、アスペルギルス症：50～200mg×1回/日内服、静注 重症・難治性：400mg×1回/日まで増量可</p>	<p>㊟ショック、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、血液障害、急性腎不全、肝障害、意識障害、痙攣、高カリウム血症、心室頻拍、QT延長、不整脈、間質性肺炎、偽膜性大腸炎、発疹、発熱、嘔気、しゃっくり、食欲不振、下痢、腹部不快感、頭痛、倦怠感、手指のこわばり、腎障害、浮腫、乏尿、熱感、好酸球増多、高コレステロール血症、高血糖、注射部位血管痛(㊟) ㊟本剤に対し過敏症歴、妊婦又は妊娠の可能性、授乳婦 ㊟禁 トリアゾラム、シサプリド、テルフェナジン</p>
<p>㊟フルコナメルク、ミコシスト(㊟ 50・100mg静注液0.1% 50mL・0.2% 50mL・0.2% 100mL)、フラノス(静注：0.1% 50mL・0.2% 50mL・0.2% 100mL)、アルナゾール(静注キット100mg 50mL・200mg 100mL)。</p>			
<p>ホスフルコナゾール <i>fosfluconazole</i></p>			
<p>プロジフ Prodif (ファイザー) ㊟ 100mg(1.25mL) ④ 5860.0 200mg(2.5mL) ④ 11160.0 400mg(5mL) ④ 21251.0 ㊟ 03年12月</p>	<p>カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症： 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎</p>	<p>カンジダ症：50～100mg×1回/日、静注 クリプトコッカス症：50～200mg×1回/日、静注 重症・難治性：400mg×1回/日まで増量可、どちらの場合も初日、2日目は倍量を投与</p>	<p>㊟ショック、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、無顆粒球症・汎血球減少症・血小板減少等血液障害、急性腎不全、肝障害、意識障害、痙攣、高K血症、心室頻拍、QT延長、不整脈、間質性肺炎、偽膜性大腸炎、ALT・ビリルビン増加・黄疸等肝機能障害、脱毛、発疹、剥脱性皮膚炎、しゃっくり・腹部不快感・消化不良等消化器障害、頭痛、手指のこわばり、浮動性めまい、BUN・クレアチニン増加、乏尿、高コレステロール血症、高TG血症、高血糖、好酸球増加、好中球減少、貧血、高血圧、静脈炎、心雑音、鼻炎、鼻出血、関節痛、筋痛、背部痛、熱感、味覚倒錯、発熱 ㊟本剤の成分又はフルコナゾールに対して過敏症歴、妊婦又は妊娠の可能性、授乳婦 ㊟禁 トリアゾラム、シサプリド、テルフェナジン</p>
<p>ポイント▶フルコナゾールのプロドラッグ。</p>			

抗真菌薬

680 ◆アゾール系◆カンディン系

薬剤名、規格単位	適 応	用法・用量	備考(副作用・禁忌等)
<p>イトラコナゾール <i>itraconazole</i></p>			
<p>イトリゾール Itrazole (ヤンセンファーマ) 錠 50mg (614.50)</p>	<p>有効菌種：皮膚糸状菌(トリコフィトン属, ミクロスポルム属, エピデルモフィトン属), カンジダ属, マラセチア属, アスペルギルス属, クリプトコッカス属, スポロトリックス属, ホンセカエア属</p> <p>内臓真菌症(真菌血症, 呼吸器真菌症, 消化器真菌症, 尿路真菌症, 真菌髄膜炎), 深在性皮膚真菌症(スポロトリコーシス, クロモミコーシス)</p> <p>表在性皮膚真菌症(白癬, カンジダ症, 癬風, マラセチア毛包炎)(爪白癬以外)</p> <p>爪白癬</p>	<p>100~200mg×1回/日, 食直後</p> <p>50~100mg×1回/日, 食直後</p> <p>爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎: 100mg×1回/日, 食直後 最大: 1日200mg</p> <p>200mg×2回/日, 食直後, 1週間経口投与しその後3週間休薬, これを1サイクルとし, 3サイクル繰り返す(パルス療法)</p>	<p>㊟うつ血性心不全, 肺水腫, 肝障害(黄疸, AST・ALT・LDH・γ-GTP・α-P・総蛋白・総コレステロール・血ビリルビン・LAPの上昇等), 皮膚粘膜炎候群, 腹痛, 嘔気, 便秘, 下痢, 嘔吐, 消化不良, 食欲不振, 鼓腸放屁, 発疹, 光線性過敏性反応, 痲痺, めまい, 頭痛, 肩こり, 倦怠感, 不眠等, BUNの上昇, 尿蛋白及び尿糖の陽性等, 白血球減少, 血小板減少, 好酸球増多, 浮腫, トリグリセリド・尿酸・血清Kの上昇, 低K血症, 発熱, 味覚倒錯, 耳鳴, 心室性期外収縮, 心室ブロック</p> <p>㊞本剤の成分に対し過敏症歴, 重篤な肝疾患又はその既往歴, 妊婦又は妊娠の可能性, 授乳婦</p> <p>㊟シサプリド, トリアゾラム, ビゾジド, キニジン, シンバスタチン, ゼルニジピン, エルゴタミン, ジベロエルゴタミン, バルデナフィル</p>
<p>㊟イトラート, イコナゾン, イトラコナゾール (錠 50mg).</p>			<p>ポイント▶薬物代謝酵素CYP3A4阻害。㊟F: 40%, t_{1/2}: 30hr</p>
<p>ミカフンゲンシナトリウム <i>miconazole sodium</i></p>			
<p>ファンガード Funguard (藤沢) 点滴用 50mg (7387) 75mg (10680)</p>	<p>アスペルギルス属及びカンジダ属による真菌血症, 呼吸器真菌症, 消化管真菌症</p>	<p>アスペルギルス症: 50~150mg×1回/日, 点滴静注, ~300mg/日まで</p> <p>カンジダ症: 50mg×1回/日, 点滴静注, ~300mg/日まで</p> <p>*いずれも㊟, ㊞, 又は補液に溶解し, 75mg以下では30分以上, 75mg以上では1時間以上かけて点滴</p>	<p>㊟好中球減少, 血小板減少, 溶血性貧血, ショック, アナフィラキシー症状, 肝機能障害・黄疸, 急性腎不全, K上昇・低下, 好酸球増多, 発疹, 血圧, 動悸, 下痢, 軟便, BUN・クレアチニン上昇, クレアチニクレアチニン低下, 静脈炎, 関節炎, 血管炎</p> <p>㊞本剤の成分に対し過敏症歴, 授乳婦</p>
<p>ポイント▶光によって徐々に分解する。又, 他剤と配合すると直後に濁りが生じたり, 力価低下がみられる場合がある。</p>			

薬剤名・規格単位	適 応	用法・用量	備考(副作用・禁忌等)
塩酸テルビナフィン <i>terbinafine hydrochloride</i>			
ラミシール Lamisil (ノバルティス) ⑧ 125mg ⑨ 293.50 ⑩ 1% (10g) ⑪ 56.70 g ⑫ 1% (10g) ⑬ 56.70 g ⑭ 1% (10g) ⑮ 85.20 g	⑧: 深在性皮膚真菌症(白癬性肉芽腫, スポロトリコーシス, クロモミコーシス), 表在性皮膚真菌性, 白癬(爪白癬, 手・足白癬, 生毛部白癬, 頭部白癬, ケルスス禿瘡, 白癬性毛瘡, 生毛部急性深在性白癬, 硬毛部急性深在性白癬), 爪カンジダ症 ⑩⑫: 白癬(足白癬, 体部白癬, 股部白癬), 皮膚カンジダ症(指間びらん症, 間擦疹, 乳児寄生菌性紅斑), 癬風	125mg×1回/日(外用) 抗真菌薬では治療困難な患者に限る)	⑧(⑩のみ) 重篤な肝障害及び汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少から死亡例の報告あり。投与前, 投与中には肝機能検査, 血液検査を行う。 ⑩⑫: 重篤な肝障害, 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少, 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症, 横紋筋融解症, 過敏症状, 肝障害, 白血球減少, 消化器障害, 頭痛, めまい, ふらつき, 頻尿, BUN上昇, 味覚異常 ⑬⑭: 接触皮膚炎, 紅斑, 発赤, 痒痒感, 刺激感等 ⑮ 本剤の成分に対し過敏症歴, ⑧のみ : (重篤な肝障害, 血液障害, 授乳婦)
クロトリマゾール <i>clotrimazole</i>			
エンペシド Empecid (バイエル) ⑯ 10mg	HIV感染症における口腔カンジダ症(軽症, 中等症)	10mg×5回/日	⑯ AST・ALT上昇, 嘔気, 嘔吐, 口内乾燥, 口腔疼痛, 口内灼熱感, 瘙癢 ⑰ 本剤の成分に対し過敏症歴, 授乳婦

タイトル	著者	グループ	雑誌	巻	番号	頁	年
3. 感染症 感染症の治療の動向	河野 茂	呼吸器感染症	2005今日の治療指針 (発行) 医学書院:東京			129	2005

3 感染症

感染症の治療の動向

河野 茂 長崎大学大学院教授・感染分子病態学講座

感染症医療の現状

感染症における最大のトピックは、重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome: SARS) の流行である。この感染症は瞬く間に世界に拡大し、グローバル化時代の新興感染症の特徴を示すと同時に、感染危機管理体制の脆さをも露呈した。世界保健機構 (WHO) によると、SARS 患者 8,000 人以上の感染者と 900 人以上の死者を計上し、以後終息に向かったとされている。その後 SARS の病原ウイルスである SARS コロナウイルス (SARS-CoV) が同定され、全塩基配列が報告された。日本国内では奇跡的に患者が発生しなかったものの、再流行やわが国での発生が懸念されている。

2003 年 12 月に LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法と呼ばれる新しい遺伝子増幅法による SARS コロナウイルスの検出が保険適用された。糞便と鼻腔咽頭拭い液が対象となるが尿のほうが高検出率が高い。治療に関しては、抗ウイルス薬やインターフェロンの有効性の報告はあるものの、十分とはいえない。現在世界中で最も注目されている SARS 対策の 1 つがワクチン開発である。現時点では、SARS Co-V の構造蛋白からのペプチドを使用して、ワクチン開発に利用しようとする研究が行われているが、臨床応用にはまだ時間がかかると思われる。

また、鳥インフルエンザの世界規模の発生は国際的に大きな問題を投げかけている。本ウイルスは変異を繰り返してヒトへの感染力を増すことがおそ

われている。この感染症によるパンデミーが発生すれば、数十万 - 数百万人の犠牲者が危惧される。既にヒト-ヒト感染の疑似例も報告されるなど、世界規模の抑制対策が求められている。

2. 感染症法改正と新しいガイドライン

2003 年 11 月 5 日には感染症法が 4 年ぶりに改定された。主なポイントは、SARS および痘そう (天然痘) が新たに 1 類感染症に追加されたことと、従来の 4 類感染症のうち、消毒、動物の輸入禁止等の措置が必要なものを新 2 類、それ以外を新 5 類に分類した点である。

感染症領域のガイドラインとして、日本呼吸器学会は 2003 年に気道感染症のガイドラインである「成人気道感染症診療の基本的考え方」を刊行した。また、各科領域における真菌感染症に対しても「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」が 2003 年に刊行された。

3. 最近 (1 年間) 保険適用となった診断法ならびに治療法

EIA キットによるレジオネラ尿中抗原測定、LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法を用いた SARS コロナウイルスの検出、マクロライド誘導体のケトライド系抗菌薬であるケテック (テリスロマイシン)、キャンディン系抗真菌薬であるファンガード (ミカファンギン)、新規アゾール系抗真菌薬の開発であるプロジア (フォスフルコナゾール)。

タイトル	著者	グループ	雑誌	巻	番号	頁	年
1章 総論 ガイドラインに基づく高齢者肺炎の考え方 7.院内肺炎	宮崎義継、河野茂	呼吸器感染症	高齢者診療のツボ 肺炎 (編) 斎藤 厚 (発行) 日本医事新報社			26-27	2005

1 ガイドラインに基づく高齢者肺炎の考え方

院内肺炎

1 薬物療法の開始に先立ち行うこと

1) 診断と重症度の判定

入院後48時間以降に胸部X線で新たに出現した浸潤影を認め、呼吸器症状と炎症反応が認められれば院内肺炎と診断して原因菌不明のまま治療を開始する。治療薬の決定に先立ち重症度を判定するが、重症度判定は市中肺炎の場合と同様に、症候学的に体温、脈拍、呼吸数と脱水の有無、検査所見としては胸部X線上の拡がり、白血球数、CRPおよびPaO₂値から行う。

ところが、高齢者や重篤な基礎疾患をもつ患者では症状や炎症反応亢進は軽微である場合もあり、若年成人の場合と比較して軽症と判定されやすいので、高齢者肺炎の重症度判定は必ずしも容易ではない。そこで、ATSガイドライン (*Am J Respir Crit Care Med.* 1996)などを参考にして、重症の基準に適合するか否かを確認する(表1)。さらに、危険因子(表2)を有するか否かを考慮して抗菌薬選択を行う。

表1 重症の基準

<ul style="list-style-type: none"> ◎呼吸不全：人工呼吸の必要な患者または動脈血酸素飽和度 SaO₂ 90%以上を保つのに FiO₂ 35%以上が必要な患者 ◎胸部X線写真所見の急激な増悪、多葉にまたがる肺炎、空洞化 ◎低血圧や臓器不全を伴う重症敗血症 <ul style="list-style-type: none"> ・ショック(収縮期血圧 90mmHg 以下、または拡張期血圧 60mmHg 以下) ・4時間以上血管収縮薬の投与が必要 ・尿量 20mL/hr 以下あるいは4時間尿量 80mL 以下で他の原因がない場合 ・透析が必要な急性腎不全

2) 患者背景の考慮

院内肺炎患者で注意すべき点は、実際の重症度は肺炎の重症度のみではなく、肺炎発症の背景や治療抵抗性に結びつく基礎疾患に影響されることである。そこで、これらの特殊な肺炎発症様式を特殊病態として別に考える。

2

高齢者にありがちな病態

誤嚥は院内肺炎の特殊病態として挙げられ、高齢者では特に重要な事項である。咳嗽、喀痰は一般的な肺炎の臨床所見ではあるが、誤嚥を起こしている高齢者ではこれらの症状が出にくいことは十分予測できる。誤嚥性肺炎の場合は原因を除去しない限り肺炎を繰り返すことが特徴で、原因としては神経系疾患や口腔内の異常、胃食道疾患、医原性の要因などがある。また、寝たきりの状態では原因のいかんによらず誤嚥を繰り返す。

高齢者肺炎では、臨床症状があまり顕在化し

表2 院内肺炎の危険因子

<ul style="list-style-type: none"> ◎誤嚥をきたしやすい状態：脳血管障害、多量の鎮静剤投与、胸腹部の手術 ◎慢性呼吸器疾患：肺気腫症、間質性肺炎、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺 ◎心不全、肺水腫 ◎糖尿病、腎不全、慢性肝疾患 ◎H₂ブロッカーや制酸剤投与 ◎長期の抗菌薬投与 ◎65歳以上の高齢者 ◎悪性腫瘍
--