

200931027A

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成 22 年 3 月

研究代表者

宮崎 義継

(国立感染症研究所)

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成 22 年 3 月

研究代表者

宮崎 義継

(国立感染症研究所)

平成 21 年度 新興・再興感染症研究事業
「COPD 等における難治性感染症の病態把握等に関する研究」班
班員名簿

| 氏 名 | 所 属 | 職 名 |
|-------|----------------------------------|-------|
| 宮崎 義継 | 国立感染症研究所 生物活性物質部 | 部長 |
| 河野 茂 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学 | 教授 |
| 二木 芳人 | 昭和大学医学部 臨床感染症学講座 | 教授 |
| 小川 賢二 | 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部 | 部長 |
| 安藤 常浩 | 日本赤十字社医療センター | 副部長 |
| 山越 智 | 国立感染症研究所 生物活性物質部 | 主任研究官 |
| 掛屋 弘 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学 | 講師 |
| 亀井 克彦 | 千葉大学真菌医学研究センター 病原真菌研究部門真菌感染分野 | 教授 |
| 渡邊 浩 | 久留米大学医学部 感染医学講座 臨床感染医学部門 | 教授 |

目 次

| | |
|---|------------|
| I. COPD 等における難治性感染症の病態把握等に関する研究 総括研究報告書（平成 21 年度） 研究代表者：宮崎 義継（国立感染症研究所 生物活性物質部） | ・ ・ ・ ・ 1 |
| II. 分担研究報告書 | |
| 1. 患者背景因子に関する研究（1） 研究分担者：河野 茂（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学） | ・ ・ ・ ・ 7 |
| 2. 患者背景因子に関する研究（2） 研究分担者：河野 茂（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学） | ・ ・ ・ ・ 16 |
| 3. 慢性肺アスペルギルス症の臨床的検討—画像所見を中心に— 研究分担者：二木 芳人（昭和大学医学部 臨床感染症学講座） | ・ ・ ・ ・ 18 |
| 4. 慢性壊死性肺アスペルギルス症の症状と病原性に関する研究 研究分担者：小川 賢二（独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部） | ・ ・ ・ ・ 23 |
| 5. 慢性壊死性肺アスペルギルス症の病理組織学的病態の解析 研究分担者：安藤 常浩（日本赤十字社医療センター） | ・ ・ ・ ・ 25 |
| 6. 深在性真菌症の疫学 研究分担者：安藤 常浩（日本赤十字社医療センター） | ・ ・ ・ ・ 32 |
| 7. 慢性壊死性肺糸状菌感染症における新たな抗原検索に関する研究 研究分担者：山越 智（国立感染症研究所 生物活性物質部） | ・ ・ ・ ・ 39 |

8. *Aspergillus fumigatus* の遺伝子破壊と機能解析について 44

研究分担者：宮崎 義継（国立感染症研究所 生物活性物質部）

9. 新たな抗原検索と診断応用に関する研究 49

研究分担者：掛屋 弘（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学）

10. 慢性壊死性肺糸状菌感染症における微生物側の病原因子に関する検証 58

研究分担者：亀井 克彦（千葉大学真菌医学研究センター

病原真菌研究部門真菌感染分野）

11. *Aspergillus fumigatus* が産生するバイオフィルムと
fetuin の関連についての基礎的研究 62

研究分担者：渡邊 浩（久留米大学医学部 感染医学講座 臨床感染医学部門）

I. 総括研究報告書

総括研究報告書

研究代表者 宮崎義継（国立感染症研究所 生物活性物質部）

研究要旨 COPD等の呼吸器疾患に合併する慢性糸状菌感染症の的確な診断法と有効性の高い治療法の開発を促進すること、ひいては当該疾患の患者予後や生活の質の改善、ならびに当該疾患における医療の効率化等に貢献することを目的として、臨床および基礎的研究を行った。臨床小班では、昨年より引き続き、疾患概念と患者背景、検査法、症状の検討を行った。基礎小班では、診断基準の科学的根拠の創造、および、有効な治療法の開発等を目標として、病理組織像の検証および疫学、新規診断法の開発研究、病原性に関する研究、および難治化因子に関する研究を実施した。特に、昨年度と比較して、臨床的には、患者背景など、基礎的には、進展様式などに関する知見がさらに進んだ。また、新規診断法の開発についても、良好な成果が得られた。

A. 研究目的

COPD等における慢性壊死性肺糸状菌感染症はときに致死的であるが、疾患概念が曖昧であり、明確な診断指針が確立されていない。わが国と欧米諸国において、疾患の捉え方のみならず、診断名自体も統一されていない現状にある。

代表疾患である慢性肺アスペルギルス症（CPA）は、長期的予後が不良であり、予後や治療の有効性を検証する臨床研究の実施が望まれている。したがって、臨床研究の実施に先立ち、治療対象となるCPAの診断基準の確立は優先課題である。

本研究の目的は、CPAの診断基準を策定することのみならず、CPAの的確な診断法を確立すること、および有効性の高い治療法の開発を促進することにある。本研究で得られた成果は、CPAの患者予後や生活の

質の改善、ならびに医療の効率化等に貢献するものと期待される。

本年度は2年目であり、昨年度までの成果を活用し、さらに発展・応用することを目標として、それぞれ検討を行った。

B. 研究方法

本年度も、臨床小班と基礎小班に分け、昨年度からの継続中の課題、または新規の課題について、それぞれに必要な研究を行った。

<臨床小班>

1) 患者背景に関する研究

a) 臨床背景

昨年度の「呼吸器科領域におけるアスペルギルス症に対するキャンディン系抗真菌薬ミカファンギン（MCFG）の臨床効果」

に登録された91例についての解析に引き続き、本年度は、臨床試験NEOCI-0001「慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）を対象としたMCFGとポリコナゾール（VRCZ）の比較試験」（全国24施設）に登録された107例について、同様の患者情報を集計、前回のデータと比較し、解析を行った。（河野）

b) 遺伝子背景

長崎大学でCPAと診断された患者のうち、同意を得られた患者5名について、mannose-binding lectin（MBL）等の遺伝子多型（1塩基多型（SNPs））を検討した。（河野）

2) 検査法：画像所見の検討

本年度は、CPAの画像的特徴を改めて明らかにする目的で、MCFG呼吸器特定使用成績調査にエントリーされた症例（男性46例、女性17例の計63例）を対象に、胸部単純X線・CTを再検討した。（二木）

3) 症状に関する研究

CNPAの臨床症状や検査所見上の特徴を見出すため、199名の肺炎患者と91名のCPA患者（アスペルギローマ（AG）34名、CNPA 57名）について、臨床データの比較を行った。（小川）

<基礎小班>

4) 病理学的解析および疫学

a) CNPAの病理学的解析

CNPAの進展様式を含めた病態の解明を目的として、病理検体が得られた症例を対象に、病理組織学的解析を行った。症例は25例（男性23例、女性2例）、年齢は29から86（平均69.9）歳であった。基礎疾患として肺結核および非結核性抗酸菌症が最も多

く、その他糖尿病、ステロイド剤治療などの軽度の免疫低下状態にあることが推測される症例を認めた。（安藤）

b) 侵襲性真菌症（IFI）の疫学

1955-2006年の52年間に渡る剖検記録より、真菌症症例を検索し、疫学的に検討を行った。（安藤）

5) 新規抗原の診断への応用および病原性との関連

a) 診断への応用

昨年度、哺乳類の細胞表層および分泌蛋白質を網羅的に同定できるシグナルシーケンストラップ（SST-REX）法を用い、*Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) の膜蛋白質、分泌蛋白質として75種類の遺伝子を得ることができた。その中から、21種類の遺伝子を選出した。さらに、*Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) 発現系を用いて、分泌の確認できた蛋白質に対しては、抗体を利用した診断系の確立を試みた。（山越）

b) 病原性との関連

SST-REX法により同定された75種類の遺伝子の中には、病原因子として分泌される蛋白質も含まれると推定された。同定された多くの遺伝子は機能不明であったため、その中で最も発現量が高いと推測されたY-1蛋白質の病原性との関連を検討した。（宮崎）

6) 臨床プロテオミクスを用いた新規診断系の開発

臨床プロテオミクスの手法により、肺アスペルギルス症の患者血清（IPA）、非患者血清（Healthy）、および菌体抽出物（Fungus）の蛋白質を網羅的に比較した。IPAとFungusに共通し、Healthyには認め

られない蛋白質を標的蛋白質として同定し、ウェスタンブロット法やELISA法による診断系の確立を試みた。(掛屋)

7) 難治化因子の研究

a) *A. fumigatus* の発育に及ぼす血清の影響

昨年度は、*A. fumigatus*のバイオフィルム様構造物の構築が、血清添加により促進されることを確認した。本年は、その微細構造を、走査電子顕微鏡 (SEM) で観察した。また、その生育速度に関して、Bio-Cell Tracer (BCT) システムを用いた定量的解析を行った。(亀井)

b) バイオフィルム産生能に及ぼすfetuinの影響

*A. fumigatus*のバイオフィルム産生能に及ぼすfetuinの影響を、microtiter biofilm assay (MBA) 法および共焦点レーザー走査型顕微鏡 (CLSM) を用いて検討した。(渡邊)

C. 研究結果

<臨床小班>

1) 患者背景

a) 臨床的背景

CPAは60歳代後半に好発する疾患で、男女比は、ほぼ3:1であった。ほとんど全ての患者が何らかの基礎疾患を有しており、呼吸器基礎疾患としては、海外での報告にあるようなCOPD等の慢性肺疾患が多かった。ただし、本邦では、高い肺結核罹患率を反映して、呼吸器基礎疾患の内訳では、肺結核後遺症が最も多かった。炎症所見について、白血球数は比較的低い傾向にあり、CRP値、血沈(1時間値)は中等度の値であった。(河野)

b) 遺伝子背景

コーカサス人におけるCPAと本邦のCPAでは、遺伝子背景が異なる可能性のあることが示唆された。(河野)

2) 画像所見

基礎疾患として、多数の症例に、肺の器質的疾患を認めた。また、CPAの画像は、活動性や基礎疾患に応じて多彩であった。

空洞など、CPAに特徴的な画像所見を、AGとCNPAで比較したが、両者を明らかに判別できる特異的な所見は認められなかった。

以上の結果、AGとCNPAを、一時点の画像のみで区別することは困難であると考えられた。(二木)

3) 症状

CNPAでは、咳症状が多く、体温やCRPが高い点で、AGよりも肺炎に類似していた。一方、気道出血症状は、肺炎では全く見られなかった。これにより、CNPAの診断基準を作成する場合に重要な項目は、咳嗽、血痰・咯血、発熱、CRP上昇であると考えられた。(小川)

<基礎小班>

4) 病理学的解析および疫学

a) CNPAの病理組織学的解析

全例にfungus ballとそれを取り囲む空洞を認めた。空洞の内壁面はびらんを呈し、空洞の近傍には壊死物質、出血、好中球、リンパ球、マクロファージ、時に多核巨細胞を混じた炎症像を認めた。菌糸の組織侵襲像はほとんど見られず、菌糸は空洞に連続する気管支内腔にまばらに存在するのみであった。その気管支周囲や空洞から離れた病変部には、時に異物型多核巨細胞を含んだ肉芽腫性反応や器質化肺炎像が多く認

められた。(安藤)

b) IFIの疫学

IFI罹患率は1960年代後半より1986年を頂とする漸増傾向を呈していた。近年(2001-2006年)の罹患率は4.2%で、52年間の平均と同等であった。1980年代後半のアゾール系抗真菌薬が使用される以前の主な原因菌は*Candida*属であったが、近年では*Aspergillus*属や*Mucor*属といった糸状菌がIFIの60%以上を占める主要な病原菌となっていた。また、基礎疾患として、呼吸器疾患を有する患者の割合が増加してきていた。(安藤)

5) 新規抗原の診断への応用および病原性との関連

a) 診断への応用

*S. cerevisiae*発現系により、分泌が確認された10種類の蛋白質を、標的蛋白質候補として選択した。このうち最も多く分泌していることが推定されたY-1蛋白質に対する検出系の構築を試みた。

モノクローナル抗体(mAb)のみによるELISA法を試みたが、Y-1蛋白質を検出できなかった。そこで、新たにポリクローナル(pAb)を作製し、mAbとpAbによるサンドイッチELISA法を構築した。このサンドイッチELISA法は、培養液中のY-1蛋白質を定量的に検出可能であり、感度・特異度も良好であった。今後は、アスペルギルス症の診断、治療等への応用を試みる。(山越)

b) 病原性との関連

*A. fumigatus*のY-1遺伝子破壊株を作製した。その結果、遺伝子破壊株は、孢子形成に異常があることが示唆された。(宮崎)

6) 臨床プロテオミクス研究

IPAとFungusに共通し、Healthyには認

められなかった蛋白質として、アスペルギルス由来のユビキチン様蛋白質を同定した。アスペルギルス属に汎用性があり、かつ、アスペルギルス属に特異性が高いため、ウェスタンブロットやELISA法による診断に供する標的蛋白質とした。同蛋白質に対する抗体作製にも成功し、現在、有用性の検証を実施している。今後は、臨床検体における評価も行い、実用化に向けて開発を進める。(掛屋)

7) 難治化因子に関する検討

a) バイオフィーム様構造の構築機構に関する検討

SEMによる観察で、血清添加培地にて培養した*A. fumigatus*菌集落においてのみ、菌体外多糖からなるとされる膜状構造が認められた。

BCTシステムによる定量的解析においても、血清添加が菌糸先端成長を促進していることが確認された。(亀井)

b) バイオフィーム産生能に及ぼすfetuinの影響

MBA法およびCLSMを用いた検討により、fetuinは、*A. fumigatus*によるバイオフィーム産生能を増強することが示唆された。(渡邊)

D. 考察

1. CNPAの診断基準に必須の項目についての暫定案

昨年度からの成果も踏まえ、CNPAの診断に必須と考えられる項目として、下記4項目を提案する。ただし、CNPAの中には、症状を有するAGも含まれてよい。

1) 症状および炎症所見

a) アスペルギルス症に起因すると考えられる、咳嗽、血痰・喀血、等の呼吸器

症状。

b) 全身性炎症反応に伴う、発熱、CRP上昇。

2) 画像所見

a) 数ヶ月以内の肺の新たな陰影の出現。

b) 既存のアスペルギローマ等の陰影の増悪*。

* アスペルギローマが合併する場合は、空洞壁の肥厚や周囲への進展も増悪と捉える。

ただし、一時点の画像所見のみによるAGとCNPAの鑑別は困難である。

3) 原因診断（真菌学的検査所見）

a) アスペルギルス属を気道由来検体あるいは無菌的な検体から分離。

あるいは、

b) ガラクトマンナン抗原陽性、または、オクタロニー法による沈降抗体陽性。

4) 他の疾患の除外

3日以上注射用抗菌薬の投与により十分な効果が得られず、真菌感染症と判断される場合。

2. 診断基準の各項目等に関する考察

①患者背景

基礎疾患として、COPD等の慢性肺疾患、および肺結核症を主とする肺抗酸菌感染症の後遺症が重要であることが示唆された。

遺伝子背景としては、本邦のCPAに特異的な遺伝子多型が存在する可能性があり、今後、症例数と解析する遺伝子を増やして検討する必要がある。

②症状

肺炎患者とCPA患者の臨床データの比較から、CNPAは、咳嗽、発熱、CRP上昇の点では、AGよりも肺炎に類似していた。一方、気道出血症状は、肺炎との鑑別点となりうることが判明した。

③検査

昨年度の成果から、高頻度に使用される血清診断法であるβ-グルカンについて、測定法の違いによる結果の乖離は少ないことが示されている。

ガラクトマンナン抗原と沈降抗体の評価に関して、本年度は実施できなかったため、今後の課題として継続する。

④画像所見

AGとCNPAを、一時点の画像のみで、明確に区別する事は困難と考えられた。したがって、今後は、経過やその他の臨床所見を考慮した画像診断の有用性を検討する必要がある。

3. 基礎小班的の研究に関する考察

病理組織に関する研究で、広範囲に観察された肉芽腫性反応や器質化肺炎像は、菌糸の直接侵襲や菌糸自体に対する反応ではなく、乳酸カルシウム等、何らかの菌糸由来物質に対する生体反応である可能性が推測された。

新規診断法の開発においては、SST-REX法で見出された標的蛋白質に対するサンドイッチELISA法が、診断に応用可能となる可能性が示唆された。また、SST-REX法で同定された分泌蛋白質のうちY-1蛋白質は、孢子形成との関連性が示唆された。孢子形成は病原性と関連していると推測されるため、Y-1蛋白質の検出は、CNPAの活動性を反映しうる。この点からも、Y-1蛋白質は、診断に有用な標的蛋白質である可能性の高いことが示された。

また、昨年度、臨床プロテオミクスにより、新規抗原として同定したアスペルギルス由来ユビキチン様蛋白質については、現在、検証作業中であるが、新規診断系への応用が期待される結果となった。

難治化因子に関しては、従来、生体側因子と菌側因子が、個別に検討されてきたが、両者は相互に関連していることが示唆された。今後は、診断や治療への応用が期待される。

E. 結論

臨床小班では、CNPAの診断基準の作成における必須項目の暫定案が示された。また、それらの項目に関して、基礎疾患、症状および検査、画像所見に関する評価が行われた。

基礎小班では、CNPAの病理像、IFIの疫学、新規診断法、病原因子、および難治化因子に関する良好な結果が得られた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

各々の分担研究報告書を参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
「COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究」班
分担研究報告書

患者背景因子に関する研究（1）

研究分担者 河野 茂 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学
研究協力者 泉川公一 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学

研究要旨 COPD等の慢性呼吸器疾患患者における難治性感染症の一つである慢性肺アスペルギルス症（CPA）の患者背景因子解析の一環として、臨床的患者背景の検討を行った。全国で集積された計198症例における、年齢、性別、基礎疾患などをはじめとした臨床情報について解析したところ、CPAは60歳代後半に好発する疾患で、男女比はほぼ3:1であった。ほとんど全ての患者が何らかの基礎疾患を有していた。呼吸器基礎疾患の内訳では、高い肺結核罹患率を反映して、肺結核後遺症が最も多く、COPDが最多である欧米とはやや異なる傾向にあった。炎症所見について、白血球数は比較的低い傾向にあり、CRP値上昇・血沈（1時間値）亢進を認めるものの中等度の値であった。今後は、治療効果判定因子を決定するために、治療奏功例に対象を絞り、炎症所見等の推移の検討が必要である。

A. 研究目的

COPD等を基礎疾患に有する場合の難治性感染症の一つである慢性肺アスペルギルス症（CPA）については、診断、治療、管理に関する基準は世界的なコンセンサスが得られていない。COPDや陳旧性肺結核患者の多い本邦においては、これらの基準を独自に制定することが重要である。本研究は、臨床的患者背景因子について検討し、危険因子や治療効果判定因子等を探ることを目的とする。

昨年度は、臨床研究として行われた「呼吸器科領域におけるアスペルギルス症に対するキャンディン系抗真菌薬ミカファンギン（MCFG）の臨床効果（MCFGオープン試験）」（全国36施設）に登録された91例について、臨床情報（患者の性別、年齢、

体重、基礎疾患の有無、検査データ）の集計、解析を行った。

今年度は、この研究とは別に行われた臨床試験NEOCI-0001「慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）を対象としたMCFGとボリコナゾール（VRCZ）の比較試験」の登録症例も追加して、同様の解析を行った。

B. 研究方法

<昨年度の対象症例>

「MCFG オープン試験」（全国 36 施設）に登録された 91 例。

<今年度の追加対象症例>

臨床試験 NEOCI-0001「CNPA を対象とした MCFG と VRCZ の比較試験」（全国 24 施設）に登録された 107 例。

<診断基準>

以下の項目を満たす。

(1) 慢性的な呼吸器症状又は全身症状を示し、発熱、体重減少、喀痰、咳嗽、倦怠感の増悪、呼吸困難又は血痰のうち少なくとも1症状を有する。

(2) 新たな浸潤影を呈するか、空洞性肺病変（アスペルギローマ（AG）を含む）を有する場合には、6ヶ月以内に空洞及びその周辺部の変化を伴う。

(3) 血清学的検査（抗原又は抗体）が陽性、又は血液の真菌遺伝子診断にてアスペルギルス属に特異的な遺伝子が検出される、又は喀痰あるいは病変局所からアスペルギルスが培養されるか病理組織学的検査で検出される。

(4) 炎症マーカー（CRP、白血球数、ESR）のいずれかが陽性である。

(5) 広域抗細菌薬を3日間以上投与したにもかかわらず十分な効果が認められない（CNPA様病態を示す呼吸器感染症の除外）。

C. 研究結果

1) 基礎的患者背景

男女比はほぼ3:1、好発年齢は60歳代後半、低体重患者が多く、肺結核後遺症を有する患者が約半数を占めていた（図1）。

| 慢性肺アスペルギルス症の患者背景解析 臨床背景 MCFGオープン試験と臨床試験NEOCI-0001のまとめ | | | |
|---|------------------|--------------------|-----------------|
| 臨床的背景 | MCFGオープン試験(n=91) | NEOCI 0001 (n=107) | overall (n=198) |
| 年齢 | | | |
| 平均 | 67.8 | 70.9 | 69.5 |
| 性別 no. (%) | | | |
| 男性 | 62 (68.1) | 83 (77.6) | 145 (73.2) |
| 女性 | 29 (31.9) | 24 (22.4) | 53 (26.8) |
| 身長 - cm | | | |
| 平均 | | 159.5 | 159.5 |
| 体重 - kg | | | |
| 平均 | 43.6 | 45.7 | 44.7 |
| 基礎疾患 no. (%) | | | |
| 肺結核後遺症 | 36 (39.6) | 56 (52.3) | 92 (46.5) |
| COPD | 12 (13.2) | 22 (20.6) | 34 (17.2) |
| 糖尿病 | 12 (13.2) | 13 (12.1) | 25 (12.6) |
| Others | | 16 (43.0) | - |

図1 CPA患者の基礎的患者背景

2) 臨床所見

臨床所見としては、咳嗽、喀痰を認める症例が多かった（図2）。

| 慢性肺アスペルギルス症の患者背景解析 臨床所見 臨床試験NEOCI-0001 | |
|--|-----------|
| NEOCI 0001 | |
| 体温(°C) | |
| 測定数 | 95 |
| 平均 | 37.1 |
| 呼吸数 (/min) | |
| 測定数 | 61 |
| 平均 | 19.7 |
| 症状 (%) | |
| 測定数 | 97 |
| 咳嗽 | 86 (88.7) |
| 喀痰 | 82 (84.5) |
| 血痰 | 13 (13.4) |
| SpO2 (%) | |
| 測定数 | 92 |
| 平均 | 96.5 |

図2 CPA患者の臨床所見 (NEOCI-0001)

3) 検査データ

CPA患者の平均白血球数（WBC）は比較的的低めであった。平均CRP値は上昇し、平均血沈（1時間値）も亢進していたが、中等度の値であった（図3）。

| 慢性肺アスペルギルス症の患者背景解析 検査データ MCFGオープン試験と臨床試験NEOCI-0001のまとめ | | | |
|--|-------------------|--------------------|-----------------|
| characteristic | MCFGオープン試験 (n=91) | NEOCI 0001 (n=107) | overall (n=198) |
| WBC (mm ³) | | | |
| 測定数 | 90 | 97 | 187 |
| 平均 | 8298.2 | 7381.4 | 7812.6 |
| レンジ | 3400 - 21600 | 2600 - 27600 | 2600 - 27600 |
| CRP (mg/dl) | | | |
| 測定数 | 89 | 94 | 183 |
| 平均 | 6.5 | 4.8 | 5.6 |
| レンジ | 0.15 - 24.84 | 0.0 - 21.0 | 0.0 - 24.84 |
| ESR (mm/hr) | | | |
| 測定数 | 42 | 59 | 101 |
| 平均 | 24.6 | 79.8 | 81.8 |
| レンジ | 33.0 - 150.0 | 7.0 - 156.9 | 7.0 - 156.9 |

図3 CPA患者の臨床検査データ

D. 考察

CPAは60歳代後半に好発する疾患で、男女比は、ほぼ3:1であった。ほとんど全ての患者が何らかの基礎疾患を有しており、呼吸器基礎疾患としては、海外での報告にあるようなCOPD等の慢性肺疾患が多かった。ただし、本邦では、高い肺結核罹患率を反映して、呼吸器基礎疾患の内訳では、肺結

核後遺症が最も多かった。炎症所見について、白血球数は比較的低い傾向にあり、CRP値、血沈（1時間値）は中等度の値であった（図4）。

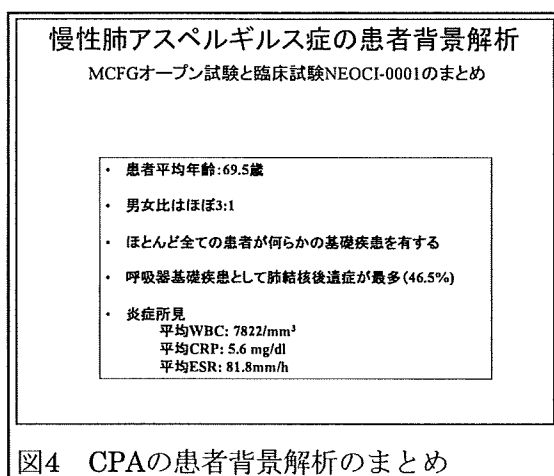


図4 CPAの患者背景解析のまとめ

E. 結論

昨年度および今年度の研究により、本邦における CPA の特異的な患者背景因子を同定した。

今後は、治療効果判定因子を決定するために、治療奏功例に対象を絞り、炎症所見等の推移の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Saijo T, Miyazaki T, Izumikawa K, Mihara T, Takazono T, Kosai K, Imamura Y, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S. Skn7p Is Involved in Oxidative Stress Response and Virulence of *Candida glabrata*. *Mycopathologia*. 169:81-90, 2010.
2. Morinaga Y, Yanagihara K, Miyashita N, Seki M, Izumikawa K, Takeya H, Yamamoto Y, Mukae H, Yamada Y,

Kohno S, Kamihira S. Azithromycin, clarithromycin and telithromycin inhibit MUC5AC induction by *Chlamydomphila pneumoniae* in airway epithelial cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 22: 580-6, 2009.

3. Yanagihara K, Kihara R, Araki N, Morinaga Y, Seki M, Izumikawa K, Takeya H, Yamamoto Y, Yamada Y, Kohno S, Tsukamoto K, Kamihira S. Efficacy of linezolid against Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a mouse model of haematogenous pulmonary infection. *Int J Antimicrob Agents*. 34: 477-81, 2009.
4. Izumikawa K, Tomiyama Y, Ishimoto H, Sakamoto N, Imamura Y, Seki M, Sawai T, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mukae H, Yoshimura K, Kohno S. Unique mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene of three cases of cystic fibrosis in Nagasaki, Japan. *Intern Med* 48: 1327-31, 2009.
5. Takazono T, Izumikawa K, Mihara T, Kosai K, Saijo T, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S. Efficacy of combination antifungal therapy with intraperitoneally administered micafungin and aerosolized liposomal amphotericin B against murine invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 53: 3508-10, 2009.
6. Yamamoto K, Yanagihara K, Sugahara K, Imamura Y, Seki M, Izumikawa K, Takeya H, Yamamoto Y, Hirakata Y, Kamihira S, Kohno S. In vitro activity of

- garenoxacin against *Streptococcus pneumoniae* mutants with characterized resistance mechanisms *Antimicrob Agents Chemother.* 53: 3572-5, 2009.
7. Nakamura S, Yanagihara K, Araki N, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. In vivo efficacy of sitafloxacin in a new murine model of non-typeable *Haemophilus influenzae* pneumonia by sterile intratracheal tube. *Int J Antimicrob Agents.* 34: 210-4, 2009.
 8. Izumikawa K, Hashiguchi K, Sawai T, Inoue Y, Imamura Y, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S. [Study on the blood concentration and clinical efficacy of ceftazidime, a cephem antibiotic at dose of one gram q.i.d, for adult hospital-acquired pneumonia patients] *Jpn J Antibiot.* 62: 9-16, 2009.
 9. Yanagihara K, Izumikawa K, Higa F, Tateyama M, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Fujita J, Kadota J, Kohno S. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med.* 48: 527-35, 2009.
 10. Izumikawa K, Akamatsu S, Kageyama A, Okada K, Kazuyama Y, Takayanagi N, Nakamura S, Inoue Y, Higashiyama Y, Fukushima K, Ishida T, Sawai T, Yoshimura K, Nakahama C, Ohmichi M, Kakugawa T, Nishioka Y, Aoki N, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S. Evaluation of a rapid immunochromatographic ODK0501 assay for detecting *Streptococcus pneumoniae* antigen in sputum samples from patients with lower respiratory tract infection. *Clin Vaccine Immunol.* 16: 672-8, 2009.
 11. Nakamura S, Yanagihara K, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. Multiplex real-time polymerase chain reaction for rapid detection of beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 64: 64-9, 2009.
 12. Seki M, Kosai K, Hara A, Imamura Y, Nakamura S, Kurihara S, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Tashiro T, Kohno S. Expression and DNA microarray analysis of a platelet activating factor-related molecule in severe pneumonia in mice due to influenza virus and bacterial co-infection. *Jpn J Infect Dis.* 62: 6-10, 2009.
 13. Nakamura S, Yanagihara K, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. Melting curve analysis for rapid detection of topoisomerase gene mutations in *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol.* 47: 781-4, 2009.
 14. Seki M, Higashiyama Y, Imamura Y, Nakamura S, Kurihara S, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S. A clinical comparative study of piperacillin and sulbactam/ampicillin in patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Intern Med.* 48: 49-55, 2009.
 15. Nakamura S, Izumikawa K, Seki M,

- Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Pulmonary cryptococcosis in late pregnancy and review of published literature. *Mycopathologia*. 167: 125-31, 2009.
16. Kohno S. High mortality in invasive aspergillosis: what we need to know for determination of poor prognosis and next countermeasures. *Clin Infect Dis*. 47: 1185-7, 2008.
 17. Saijo T, Izumikawa K, Takazono T, Kosai K, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Fukushima K, Kohno S. A case of *Legionella pneumophila* pneumonia followed by invasive aspergillosis. *Jpn J Infect Dis*. 61: 379-81, 2008.
 18. Morinaga Y, Yanagihara K, Nakamura S, Yamamoto K, Izumikawa K, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yamada Y, Kohno S, Kamihira S: In vivo efficacy and pharmacokinetics of tomopenem (CS-023), a novel carbapenem, against *Pseudomonas aeruginosa* in a murine chronic respiratory tract infection model. *J Antimicrob Chemother*. 62: 1326-31, 2008.
 19. Nakamura S, Higashiyama Y, Izumikawa K, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mizuta Y, Kohno S. The roles of the quorum-sensing system in the release of extracellular DNA, lipopolysaccharide, and membrane vesicles from *Pseudomonas aeruginosa*. *Jpn J Infect Dis*. 61: 375-8, 2008.
 20. Tashiro M, Izumikawa K, Yoshioka D, Nakamura S, Kurihara S, Sakamoto N, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mukae H, Hayashi T, Fukushima K, Tashiro T, Kohno S: Lung fibrosis 10 years after cessation of bleomycin therapy. *Tohoku J Exp Med*. 216: 77-80, 2008.
 21. Yamamoto Y, Shiohita K, Takazono T, Seki M, Izumikawa K, Takeya H, Yanagihara K, Tashiro T, Otsuka Y, Ohkusu K, Kohno S: An autopsy case of *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis. *Intern Med*. 47: 1437-40, 2008.
 22. Ishimoto H, Yanagihara K, Araki N, Mukae H, Sakamoto N, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mizuta Y, Yasuda K, Kohno S. Single-cell observation of phagocytosis by human blood dendritic cells. *Jpn J Infect Dis*. 61:294-7, 2008.
 23. Seki M, Watanabe A, Mikasa K, Kadota J, Kohno S: Revision of the severity rating and classification of hospital-acquired pneumonia in the Japanese Respiratory Society guidelines. *Respirology*. 13: 880-5, 2008.
 24. Nakamura S, Yanagihara K, Izumikawa K, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Miyazaki Y, Suyama N, Kohno S: Severe pulmonary tuberculosis complicating ileocecal intussusception due to intestinal

- tuberculosis: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 13: 7-16, 2008.
25. Izumikawa K, Zhao Y, Motoshima K, Takazono T, Saijo T, Kurihara S, Nakamura S, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Hayashi T, Kohno S: A case of pulmonary cryptococcosis followed by pleuritis in an apparently immunocompetent patient during fluconazole treatment. *Med Mycol.* 9:1-5, 2008.
 26. Ehara N, Fukushima K, Kakeya H, Mukae H, Akamatsu S, Kageyama A, Saito A, Kohno S: A novel method for rapid detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in sputum and its application in adult respiratory tract infections. *J Med Microbiol.* 57: 820-6, 2008.
 27. Fukushima KY, Yanagihara K, Hirakata Y, Sugahara K, Morinaga Y, Kohno S, Kamihira S: Rapid identification of penicillin and macrolide resistance genes and simultaneous quantification of *Streptococcus pneumoniae* in purulent sputum samples by use of a novel real-time multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol.* 46: 2384-8, 2008.
 28. Kakeya H, Ehara N, Fukushima K, Seki M, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Saito A, Kohno S: Severe Legionnaires' disease successfully treated using a combination of fluoroquinolone, erythromycin, corticosteroid, and sivelestat. *Intern Med.* 47: 773-7, 2008.
 29. Nakamura S, Izumikawa K, Seki M, Fujimoto K, Mishima K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mizuta Y, Kitaoka T, Kohno S: Reversible visual disturbance due to cryptococcal uveitis in a non-HIV individual. *Med Mycol.* 46:367-70, 2008.
 30. Kihara R, Yanagihara K, Morinaga Y, Araki N, Nakamura S, Seki M, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Tsukamoto K, Kamihira S, Kohno S: Potency of SMP-601, a novel carbapenem, in hematogenous murine bronchopneumonia caused by methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 2163-8, 2008.
 31. Kosai K, Seki M, Yanagihara K, Nakamura S, Kurihara S, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S: Gabexate mesilate suppresses influenza pneumonia in mice through inhibition of cytokines. *J Int Med Res.* 36: 322-8, 2008.
 32. Motoshima M, Yanagihara K, Yamamoto K, Morinaga Y, Matsuda J, Sugahara K, Hirakata Y, Yamada Y, Kohno S, Kamihira S: Quantitative detection of metallo-beta-lactamase of blaIMP-cluster-producing *Pseudomonas aeruginosa* by real-time polymerase chain reaction with melting curve analysis for rapid diagnosis and treatment of

- nosocomial infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 61: 222-6, 2008.
33. Kosai K, Seki M, Yanagihara K, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S: Two-dimensional gel electrophoresis analysis in simultaneous influenza pneumonia and bacterial infection in mice. *Clin Exp Immunol.* 152:364-71, 2008.
34. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Kohno S: Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 61: 170-4, 2008.
35. Sawai T, Soda H, Kohno S: *Mycobacterium intracellulare* pulmonary infection which co-existed and mimicked lung cancer. *Intern Med.* 47: 459-62, 2008.
36. Kakeya H, Miyazaki Y, Senda H, Kobayashi T, Seki M, Izumikawa K, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S: Efficacy of SPK-843, a novel polyene antifungal, in comparison with amphotericin B, liposomal amphotericin B, and micafungin against murine pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 1868-70, 2008.
37. Kakeya H, Miyazaki Y, Senda H, Kobayashi T, Seki M, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S: Efficacy of SPK-843, a novel polyene antifungal, in a murine model of systemic cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 1871-2, 2008.
38. Watanabe A, Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T; HAP study group: Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of first-line antibiotics in Japan. *Intern Med.* 47: 245-54, 2008.
39. Yanagihara K, Morinaga Y, Nakamura S, Seki M, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yamada Y, Kamihira S, Kohno S: Subinhibitory concentrations of telithromycin, clarithromycin and azithromycin reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* coagulase in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 61: 647-50, 2008.
40. Kosai K, Seki M, Yanagihara K, Nakamura S, Kurihara S, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S: Elevated levels of high mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB-1) in sera from patients with severe bacterial pneumonia coinfecting with influenza virus. *Scand J Infect Dis.* 40: 38-42, 2008.

学会発表

1. Kohno S. Current status of community acquired MRSA in Japan. 5th Korean Interscience Conference