

- visual disturbance due to cryptococcal uveitis in a non-HIV individual. *Med Mycol.* 46:367-70, 2008.
41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Sawai T, Soda H, Kohno S: *Mycobacterium intracellulare* pulmonary infection which co-existed and mimicked lung cancer. *Intern Med.* 47: 459-62, 2008.
 47. 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.
 48. 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.
49. 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.
 50. 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.
 51. 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. Izumikawa K, Mihara T, Takazono T, Saijo T, Kurihara S, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. 4th Advanced against Aspergillosis (ローマ)
 2. Takazono T, Izumikawa K, Mihara T, Saijo T, Kurihara S, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S. Development of murine chronic pulmonary aspergillus colonization model 4th Advanced against Aspergillosis (ローマ)
 3. Kohno S. The differences between Japanese and US guidelines for CAP and HAP 10th Annual Symposium: Current Concepts in Pulmonary and Critical Care (マウイ)
 4. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Shimada J Intravenous Peramivir for Treatment of Influenza A and B Infection in High-Risk Patients 14th International Congress on Infectious Diseases (マイアミ)
 5. Yanagihara K, Motoshima M, Yamada Y, Kamihira S, Kohno S. A novel multiplex real-time PCR assay for CA-MRSA: Rapid typing of SCCmec type assignment with detection of the pathogenicity 14th International Congress on Infectious Diseases (マイアミ)
 6. Kohno S. Development of Guidelines for Infectious Diseases in Japan 2010 Congress of The Korean Society of Chemotherapy & Korean Society of Infectious Diseases (ソウル)
 7. Yamada K, Yanagihara K, Araki N, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yamada Y,

- Kamihira S, Kohno S. Clinical characteristics of bacteremia caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Nagasaki University Hospital 110th ASM (サンディエゴ)
8. Morinaga Y, Yanagihara K, Araki N, Yamada K, Hasegawa H, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yamada Y, Kamihira S, Kohno S. Legionella pneumophila-induced High Cathepsin B Activation is a Crucial Trigger of Necrotic Cell Death 110th ASM (サンディエゴ)
 9. Kohno S. Overview and scope of Nagasaki University Hospital 125th SPbMAPS' Anniveresary Joint Conference on Biomedical Sciences (サンペトロブルグ)
 10. Kohno S. 長崎大学における医学教育 北華大学医学部講演会 Beihua University (吉林)
 11. Sugaya N, Kohno S, Takahashi T. Efficacy and safety of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic A (H1N1) influenza virus infection International Conference on Emerging Infectious Diseases 2010 (アトランタ)
 12. Sugaya N, Kohno S, Takahashi T. Efficacy and safety of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic A (H1N1) influenza virus infection (H1N1) influenza virus infection Options for the Contrl of Influenza VII (香港)
 13. Ikeda-Dantsuji Y, Hanaki H, Nakae T, Tomono O, Takesue Y, Honda J, Suwabe A, Nagura o, Mizuno H, Yanagihara K, Mikamo H, Fukuchi K, Kaku M, Kohno S, Niki Y. Evaluation of E-test as a method to detect linezolid-resistant MRSA 50th ICAAC (ボストン)
 14. Morinaga Y, Yanagihara K, Araki N, Yamada K, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. The role of high-mobidity group Box 1 on Legionella pneumophila pneumonia 50th ICAAC (ボストン)
 15. Kohno S, Tateda K, Kadota J, Fujita J, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M. Contradiction between in vitro and clinical outcome: does azithromycin intravenous formulation(AZM-IV) demonstrate clinical efficacy in macrolide resistant pneumococcal pneumonia? 50th ICAAC (ボストン)
 16. Miyazaki T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S. Functional characterization of calcineurin regulators in *Candida glabrata* 50th ICAAC(ボストン)
 17. Mihara T, Kakeya H, Miyazaki T, Seki M, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kohno S. Prophylaxis and treatment efficacy of aerosolized liposomal amphotericin B against murine invasive puimmonary zygomycosis 50th ICAAC (ボストン)
 18. Yamada K, Yanagihara K, Morinaga Y, Seki M, Izumikawa K, Kakeya H,

- Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. Effects of biapenem in a murine model of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection mimicking ventilator-associated pneumonia 50th ICAAC (ボストン)
19. Hernandez J, Alexander W, Kohno S, Elder J, Sheridan W for the Peramivir Study Groups. Neutropenia is Not Related to Neuraminidase Inhibitor (NAI) Treatment of Uncomplicated Influenza in Phase 2 and 3 Controlled Clinical Trials 48th Annual Meeting IDSA (バンクーバー)
 20. Kohno S. Current status of community acquired MRSA in Japan. 5th Korean Interscience Conference for Infection and Microbiology (ソウル)
 21. Kohno S. CAP/HAP/VAP-Challenges and Controversies in Pneumonia : Approach to CAP: Asian perspective. 26th ICC (トロント) .
 22. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Mizuguchi M, Kida H, Shimada J. Single-intravenous peramivir vs. oral oseltamivir to treat acute, uncomplicated influenza in the outpatient setting: a phase 3 randomized, double-blind trial. 49th ICAAC (サンフランシスコ) .
 23. Saito Y, Ogawa K, Kurashima A, Amitani R, Okimoto J, Niki Y, Miyazaki Y, Izumikawa K, Takeya H, Kohno S. A first randomized trial comparing micafungin and voriconazole for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in Japan. 49th ICAAC (サンフランシスコ) .
 24. Kaneko Y, Imamura Y, Ohno H, Kohno S, Miyazaki Y. Effects of Antifungal Combinations against *Candida* Biofilms and Stress Responses. 49th ICAAC (サンフランシスコ) .
 25. Kohno S, Izumikawa K, Akamatsu S, Kageyama A, Takayanagi N, Nakamura S, Inoue Y, Higashiyama Y, Fukushima K, Ishida T, Sawai T, Yoshimura K, Nakahama C, Omichi M, Kakukawa T, Nishioka Y, Aoki N, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K. Evaluation of a rapid immunochromatographic ODK0501 assay for detecting *Streptococcus pneumoniae* antigens in sputum from patients with lower respiratory tract infection. ATS 2008 (トロント) .
 26. Kohno S, Inoue M, Ono Y, Jones R, Turnidge J. Multicenter retrospective evaluation of tigecycline clinical pathogens from Japan(2003-2004) .13th ICID (クアラルンプール) .
 27. Kohno S, Yanagihara K, Jones R, Castamheira M. Multicenter evaluation of tigecycline: an in vitro upon clinical pathogens from Japan (2006-2007). 13th ICID (クアラルンプール) .
 28. Niki Y, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, Sato J, Yagisawa M, Hanaki H. Verification of resistance prevalence in bacterial nationwide surveillance

- conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. 13th ICID (クアラルンプール) .
29. Kohno S. Deep-seated mycosis and current topics, Symposium 66b (Mycosis): Opportunistic mycosis. 17th International Congress for Tropical Medicine and Malaria (済州島) .
 30. Kohno S, Aoki N, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M. Dichotomy between in vitro and in vivo: Does azithromycin extended release (AZM-ER) show clinical efficacy in macrolide resistant pneumococcal pneumonia? 48th ICAAC (ワシントン) .
 31. Yanagihara K, Morinaga Y, Araki N, Nakamura S, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. In vivo efficacy of sivelestat in combination with pazufloxacin against legionella pneumophila in a murine pneumonia model. 48th ICAAC (ワシントン) .
 32. Yanagihara K, Araki N, Morinaga Y, Nakamura S, Seki M, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. In vivo efficacy of doripenem (s-4661), a novel carbapenem, against *Pseudomonas aeruginosa* in a murine chronic respiratory tract infection model. 48th ICAAC (ワシントン) .
 33. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Shimada J. A double-blind, placebo-controlled study of intravenous peramivir in acute influenza patients. 48th ICAAC (ワシントン) .
 34. Jones RN, Yanagihara K, Moet GJ, Rhomberg PR, Kohno S. Tigecycline in vitro susceptibility test accuracy using three methods and USA-FDA interpretive criteria When testing Japanese clinical isolates. 48th ICAAC (ワシントン) .
 35. Kohno S. Epidemiology in Asia of invasive fungal infections Symposium 14: Invasive Fungal Infections. 11th WPCCID 2008 (タイペイ) .
 36. Nakamura S, Yanagihara K, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, and Kohno S. In vitro activity of sitafloxacin against *Haemophilus influenzae* including clinical isolates of fluoroquinolone-resistant strains, and comparison of its mutant prevention concentration to levofloxacin, garenoxacin and ciprofloxacin. 11th WPCCID 2008 (タイペイ) .
 37. 河野 茂 新薬シンポジウム パズフロキサシン1回1000mg1日2回の新用量 開発の経緯 第57回日本化学療法学会東日本支部総会 (東京)
 38. 河野 茂 西洋医学と長崎 第55回予防医学事業推進全国大会(長崎)
 39. 河野 茂 わが国のガイドラインと独特の世界観第76回日本呼吸器学会 第106回日本結核病学会 近畿地方会 (大阪)
 40. 河野 茂 本音の真菌症診断 第20回日本臨床微生物学会総会 (仙台)
 41. 河野 茂 ガイドラインセッション I

- 市中肺炎・院内肺炎・気道感染症 第
49回日本呼吸器学会学術講演会(東京)
42. 河野 茂 **Respiratory Year in
Review** 第 56 回 日本化学療法学会
西日本支部総会 (神戸)
43. 河野 茂 呼吸器感染症の常識と非常
識 第57回 日本感染症学会東日本学
術集会 第55回 日本化学療法学会東
日本支部総会 (埼玉)
44. 河野 茂 外来診療における深在性真
菌症のチェックポイント 第38回 生
涯教育講演会 日本内科学会九州支部
(熊本)
45. 河野 茂 新薬シンポジウム「タゾバ
クタム／ピペラシンリン(YP-18)」 タ
ゾバクタム／ピペラシリンの臨床的位
置づけ 第 56 回 日本化学療法学会
西日本支部総会 (広島)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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（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
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、遺伝子背景の検討を行った。29例のCPA患者由来の検体を用いて、innate immunity に関与するといわれているmannose-binding lectin (MBL) 遺伝子群の一塩基多型 (SNPs) 解析を行った。MBLに関しては、コーサカス人におけるCPAでは有意なSNPsとして報告されているC868Tは、本邦では少ない可能性のあることが判明した。一方、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症に関連したSNPsとして知られるG1011Aの陽性率が高かった。また、欧米では報告されていないC649TのSNPsを多く認め、コーサカス人と日本人では、遺伝子背景が異なる可能性が示唆された。

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、宿主の疾患感受性に関する研究は少ないが、コーサカス人においては、mannose-binding lectin (MBL) 等のinnate immunityに関わる宿主因子の機能不全がその発症と関係するという報告がある。一方、本邦におけるCPAの危険因子は、肺結核後遺症等であり、COPDが中心となるコーサカス人とは異なっており、遺伝子背景も異なる可能性がある。

本研究の目的は、MBLを含む遺伝子多型の解析により、遺伝子背景を解明し、CPAの遺伝子的な危険因子等を探ることである。

B. 研究方法

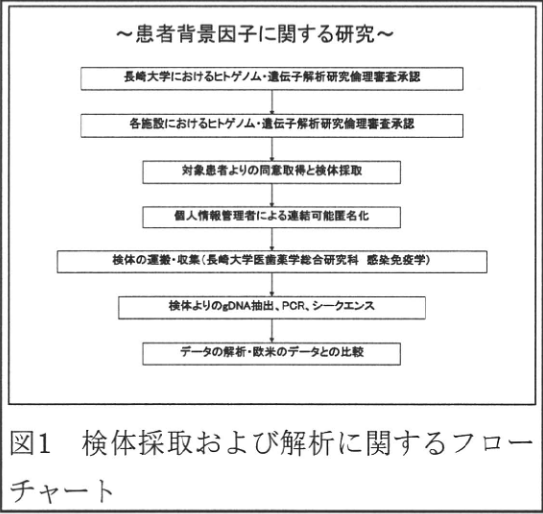
1) 対象：

長崎大学病院で、すでにCPAと診断されている患者、ならびに臨床試験NEOCI-0001「慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）を対象としたミカファンギン（MCFG）とボリコナゾール（VRCZ）の比較試験」（全国24施設）に登録された患者のうち承諾のあった18施設の患者の全血を対象とする。

上記患者につき、それぞれの定める手順により、説明、同意を得た。

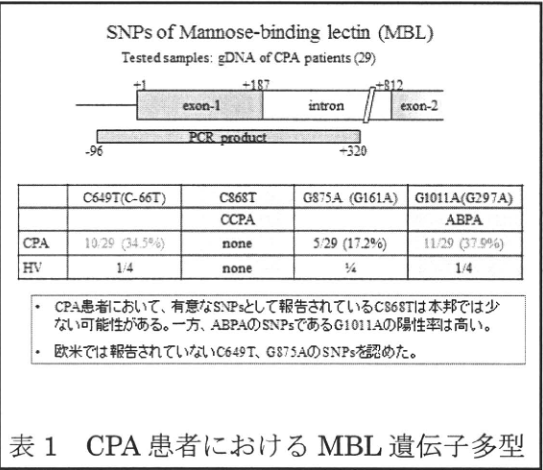
2) 検体の採取および解析

同意を得られた患者より約 3ml の全血採血を行い、ゲノム DNA (gDNA) を定法により抽出した（一部は-80℃にて保存）。PCRにて、MBL 遺伝子を増幅し、増幅産物のシーケンスを行った。一塩基多型 (SNPs) 解析を行い、欧米の報告と比較検討した（図1）。



C. 研究結果

29 例の CPA 患者において、MBL 遺伝子の解析を行った。C649T および G1011A の SNPs を多く認めた。また、コーカサス人の CPA (CCPA) に多い C868T は、1 例も認められなかった (表 1)。



D. 考察

CPA患者のMBL遺伝子解析において、CCPAでは有意なSNPsとして報告されているC868Tは、本邦では少ない可能性のあることが示唆された。一方、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) に関連したSNPsとして知られるG1011Aの陽性率が高かった。また、欧米では報告されてい

ないC649TのSNPsを多く認めた。

E. 結論

コーカサス人におけるCPAと本邦のCPAでは、発症の遺伝子学的背景が異なる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

患者背景因子に関する研究 (1) の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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

慢性肺アスペルギルス症の臨床的研究
-画像所見、および血清診断法を中心に-

研究分担者 二木 芳人 昭和大学医学部 臨床感染症学講座
研究協力者 吉田耕一郎 昭和大学医学部 臨床感染症学講座

研究要旨 慢性肺アスペルギルス症 (CPA) における画像診断の役割を明らかにする目的で、国内でアスペルギローマ (AG) または慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) として治療された症例の画像を再検討した。AGおよびCNPAともに、圧倒的多数の症例に構造破壊をともなう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。空洞の有無や性状などの画像上の各項目を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。特に、CNPAに特異的と考えられた浸潤影やスリガラス状陰影は、AGと診断されていた症例にも高頻度で認められた。一方、CNPAと診断された症例にも、陳旧性の線状・索状影が主で、活動性の浸潤影とは考えにくいものが、わずかながら含まれていた。以上の結果、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。また、アスペルギルスガラクトマンナ (GM) 抗原を、CNPAの診断に応用可能か否か、検討した。CNPA例、AG例、非アスペルギルス症例を対象とした。CNPAではGMの上昇を認める症例と認めない症例があり、偽陽性も多く認められた。GMでCNPAを診断する事は困難と考えられた。また、CNPAとAGの鑑別に応用可能かについても検討したが、ROC曲線のAUCは0.765であり、GMのみを用いて両者を切り分ける事は難しいと考えられた。

A. 研究目的

臨床現場で、アスペルギローマ (AG) と慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) を明確に鑑別診断することは困難な場合が多く、臨床現場の混乱のもとになっている。

慢性肺アスペルギルス症 (CPA) における画像診断とガラクトマンナン (GM) の役割を明らかにする目的で、CPAの患者の画像を検討した。さらにGMを測定されていた患者を臨床的に検討し、GMがCNPAの診断に有用か否か検討した。

B. 研究方法

画像診断の検討

ミカファンギン (MCFG) 呼吸器特定使用成績調査にエントリーされた症例を対象とした。

男性：46例 女性：17例 計63例
年齢：24-90歳 (平均 66.6±12.4歳)

<胸部単純X線・CTの検討項目>

1. 胸部単純X線写真上の病変部位
2. 空洞の有無と空洞の数
3. 真菌球の数
4. 浸潤影の有無と性状
5. 肺容積減少・肺既存構造破壊の有無

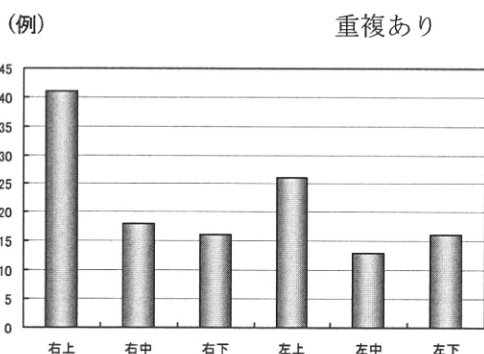
GMの検討

CNPA例 24例、AG例 18例、非アスペルギルス症例 415例で検討を行った。男性 311例、女性 146例、年齢 18-97歳（中間値70歳 平均 67.3 ± 14.8 歳）、各診断名群別にGMの数値を比較し、ROC解析を行った。

C. 研究結果

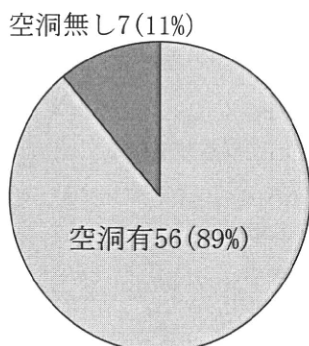
1. 胸部X線写真上、病変を認めた部位

右上肺野、および左上肺野に病変を認める症例が多かったが、中下肺野にも同時に病変を伴う症例も少なくなかった。

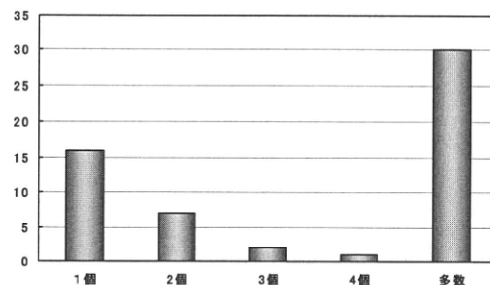


2. 空洞の有無と空洞の数

89%の症例で空洞を認め、空洞数が4個以上の複数個認める症例が多い結果であった。

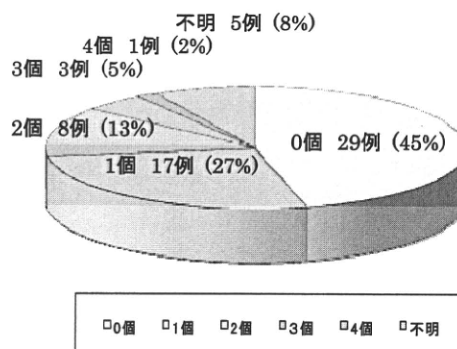


(例)



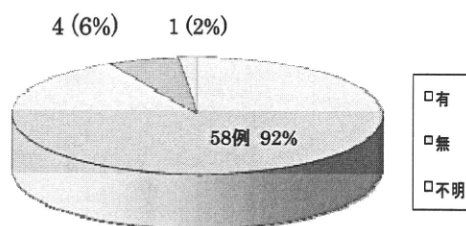
3. 真菌球の数

画像上明らかな真菌球を認めなかった症例が45%、1個認めた症例が27%と、多発する空洞の数に対して真菌球の数は比較的少ないものが多い結果であった。

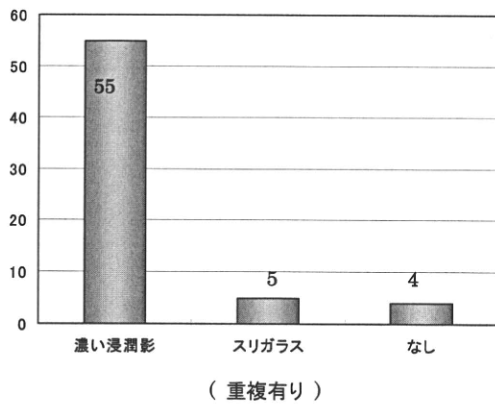


4. 浸潤影の有無と性状

浸潤影を伴う症例が92%と多く、スリガラス陰影よりも、濃い浸潤影を伴うものが多かった。濃い浸潤影を呈したものの中、air bronchogramを認めたものが28例、均等影を認めたものが2例であった。

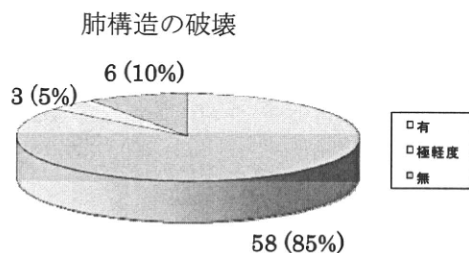
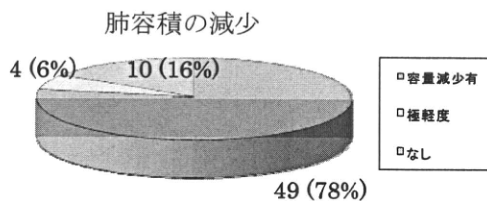


(例)



5. 肺容積減少の有無と肺既存構造の破壊の有無

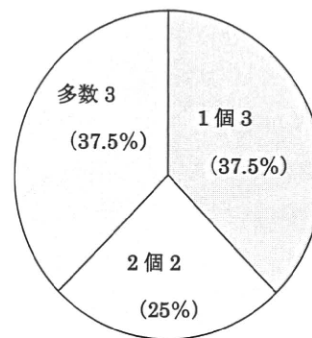
肺容積の減少を伴っている症例が78%、肺既存構造の破壊を伴っている症例が85%と多数を占めていた。



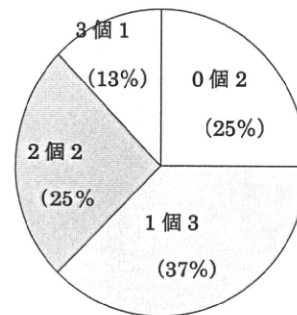
6. MCFG呼吸器特定使用成績調査時にアスペルギローマと診断されていた8症例の検討

8例全例が濃い浸潤影を伴っており、そのうち、4例では air bronchogram を呈していた。また、スリガラス陰影を同時に伴っていたものが 1例認められた。

空洞の個数

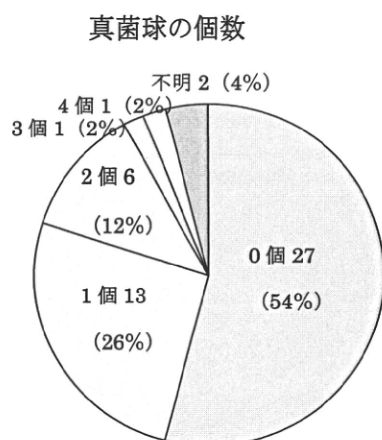
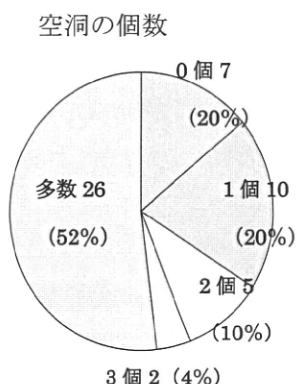


真菌球の個数



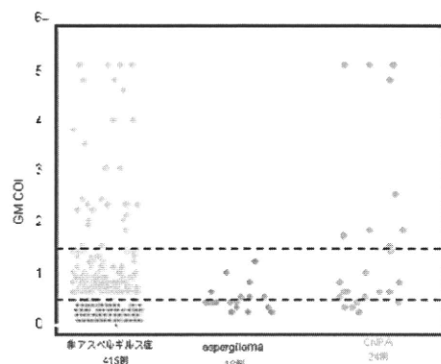
7. MCFG呼吸器特定使用成績調査時にCNPAと診断されていた50症例の検討

多数の空洞を認めた症例が多かった。真菌球は80%の症例で、0-1個であった。50例中、43例が濃い浸潤影を伴っており、そのうち、23例では air bronchogram を、2例では均等影を呈していた。3例では浸潤影を認めなかった。スリガラス陰影を認めたものが 4例 認められた。



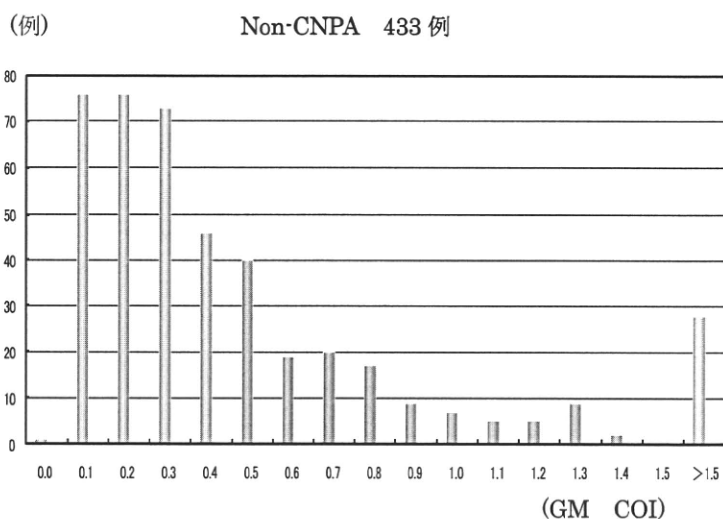
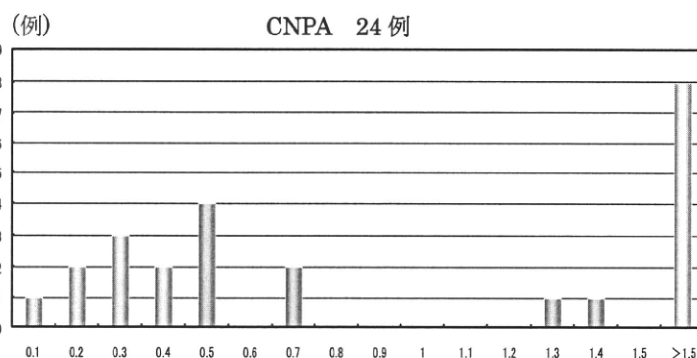
8. CNPA 症例では GM 高値の例もあるが、上昇していない例も少なくなかった。非アスペルギルス症例の群でも同様に、GM が正常域に留まっているものが多い結果であったが、上昇しているものも少なくなかった。一方、AG では GM は比較的低値に留まっている例が多かった。

病型ごとの GM カットオフインデックス値



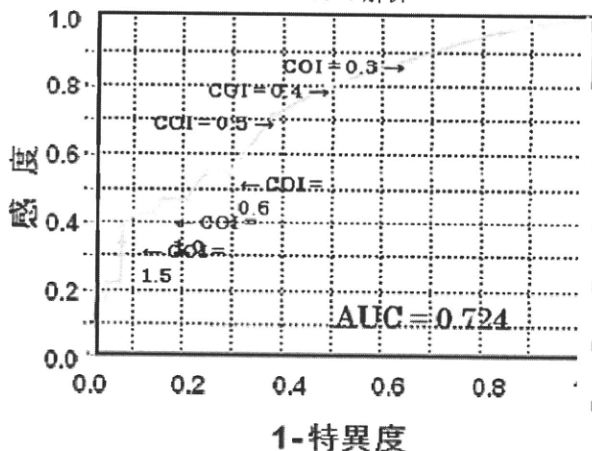
9. CNPA24 例と AG を含む非 CNPA 症例 433 例の比較では、非 CNPA 症例群では偽陽性が多く認められた。非 CNPA 症例群に AG 群を含めた理由は、AG は非侵襲性病変であるので、原則として、GM 高値を示さないと考えられたからである。

呼吸器内科領域：CNPA 例と非 CNPA 例の GM 抗原 COI の分



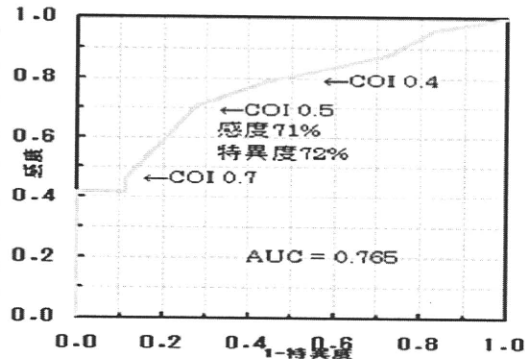
10. CNPA24 例と非 CNPA 症例 433 例における ROC 解析では、ROC 曲線の AUC は 0.724 であり、両者の明確な区別に用いるのは難しいと思われた。

CNPA の診断に GM 抗原を応用する
ROC の解析



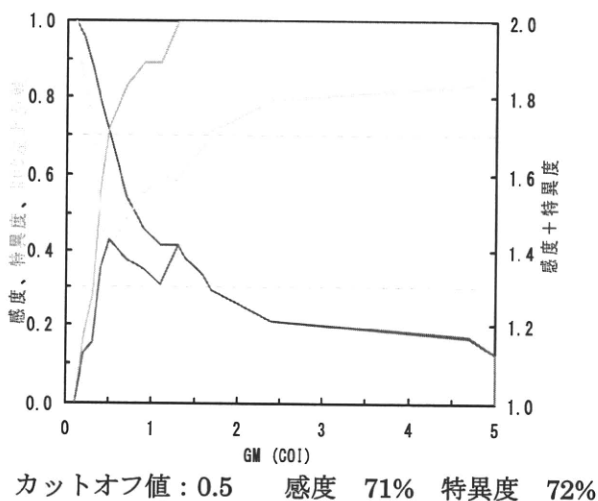
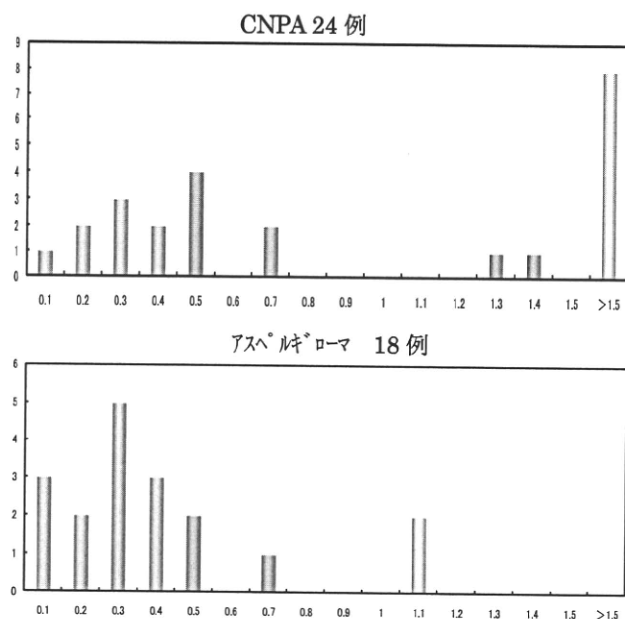
たが、GM のみで両者を鑑別する事は
困難と考えられた。

CNPA とアスペルギローマを GM 抗原で切り分けられるか



11. CNPA24 例と AG18 例の比較では、AG 群では GM 値は CNPA 群よりも低値に留まる症例が多いようであった。この結果は、CNPA と AG の鑑別に GM を使用できるかもしれないことを示唆する結果と考えられた。

呼吸器内科領域：CNPA とアスペルギローマ例の CM 抗原 COI の分布



D. 考察

慢性肺アスペルギルス症の画像は、症例ごとのアスペルギルス症の活動性や基礎疾患に応じて多彩であり、アスペルギローマと CNPA を画像上、明確に区別する事は困難と考えられた。また GM を単独で臨床応用し、CNPA 症例と AG を含む非 CNPA 症例、および CNPA 症例と AG 症例を明確に鑑別する事は困難と考えられた。

12. CNPA24 例と AG18 例を対象として、AUC 解析を行った。AUC 曲線の AUC は 0.765 であり、CNPA と非 CNPA の鑑別に用いるよりも良好な数値であった。

E. 結論

圧倒的多数の症例に肺の構造破壊をともなう基礎疾患を認めた。右上肺野

に空洞を伴い、その壁と周囲の胸膜の肥厚を伴う症例が多かった。空洞が複数のあり、小真菌球を複数認めるものも少なくなかった。空洞周囲に出現した浸潤影は、比較的高濃度な症例が多く、すりガラス陰影は少なかった。

慢性型肺アスペルギルス症の画像は多岐にわたり、アスペルギローマとCNPAの区別は画像上、明らかにできない場合も多い。

GMを単独で臨床応用し、CNPA症例とAGを含む非CNPA症例、およびCNPA症例とAG症例を明確に鑑別する事は困難と考えられた。

画像や血清診断法以外に、症状、炎症反応、基礎疾患などを総合的に判断して慢性肺アスペルギルス症を診断するべきである。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 二木芳人 3 抗真菌薬 今日の治療薬 解説と便覧 2011 株式会社南江堂 P116～129 2011年
2. 二木芳人 カンジダ症で使用する薬剤の特徴とガイドラインでの変更点
1) ポリエン系抗真菌薬 IDSAガイドライン 真菌症治療のUP-TO-DATE 株式会社医薬ジャーナル社 P54～57 2010年
3. 吉田耕一郎・二木芳人 薬剤感受性試験や診断における進歩 IDSAガイドライン 真菌症治療のUP-TO-DATE 株式会社医薬ジャーナル社 P44～51 2010年
4. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 XI.

感染症 4.慢性肺アスペルギルス症 Medical Practice テーラーメイド治療のための治療薬の選択と使用法ガイドライン Vol.27 株式会社文光堂 P371～375 2010年

5. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 感染症診断・治療・予防の進歩 2.真菌感染症診断はどうするのか？ 感染症 up to date ～日常遭遇する感染症への対処法～ 株式会社新興医学出版社 P684～687 2010年
6. 吉田耕一郎・二木芳人 肺真菌症への外科的治療の適応を考える 感染と抗菌薬 vol.13 №4 株式会社ヴァンメディカル 2010年
7. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 感染症診断・治療・予防の進歩 2.真菌感染症診断はどうするのか？ Modern physician vol.30 №5 P684～687 2010年
8. 吉田耕一郎・二木芳人 抗真菌薬の基礎と臨床—今日の考え方— 6.アムホテリシンBリボソーム製剤—その臨床—化学療法の領域 vol.26 №4 P589～597 2010年
9. 二木芳人 肺真菌症 今日の治療指針 医学書院 P242～244 2010年
10. 二木芳人 抗真菌薬 今日の治療薬 解説と便覧 2010 株式会社南江堂 P114～128 2010年
11. 二木芳人 3.抗真菌薬 今日の治療薬 解説と便覧 2009 株式会社南江堂 P121～135 2009年
12. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 II 病原真菌の真菌学・免疫・薬剤感受性 Q16 真菌に対する静菌/殺菌の考え方は？ 深在性真菌症Q&A 改訂3版 株式会社医薬ジャーナル社 P66～71

- 2009年
13. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 III 深在性真菌症の診断 Q25 深在性真菌症の血清診断は有用か？ 深在性真菌症Q&A 改訂3版 株式会社医薬ジャーナル社 P102～104 2009年
 14. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 IV よくみる真菌症の治療 Q45 カンジダ属の菌種による違いはあるのか？ 深在性真菌症Q&A 改訂3版 株式会社医薬ジャーナル社 P168～170 2009年
 15. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 IV よくみる真菌症の治療 Q46 カンジダ血症の治療法は？ 深在性真菌症Q&A 改訂3版 株式会社医薬ジャーナル社 P171～174 2009年
 16. Takemoto K, Yamamoto Y, Ueda Y, Kanazawa K, Yoshida K, Niki Y. Comparative Study on the Efficacy of Liposomal Amphotericin B and Voriconazole Pulmonary Aspergillosis Model Chemotherapy 55(2): 105-113, 2009.
 17. 二木芳人 新規抗真菌薬開発の動向 日本臨牀 65巻第12号 日本臨牀社 P2384～2387 2008年
 18. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 糖尿病に合併する深在性真菌症の臨床 主な深在性真菌症の病態、診断、治療ー診断・治療ガイドライン2007を踏まえてー クリプトコックス症 日本臨牀 66巻第12号 日本臨牀社 P2350～2355 2008年
 19. 吉田耕一郎・二木芳人 IX.感染症 深在性真菌症 臨床雑誌〔内科〕 第102巻第6号 株式会社南江堂 P1450～1455 2008年
 20. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 感染症の血清診断 4) 肺真菌症の血清診断 日本胸部臨床 第67巻11号増刊 克誠堂出版 P20～25 2008年
 21. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 IV 特殊な病原微生物による感染症の診断と治療 真菌症 感染症内科クリニカルスタンダード 文光堂 P222～231 2008年
 22. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 変貌した深在性真菌症治療と必須検査 2.真菌の検査法 2) 血清診断法 Medical Technology vol.36No7 医歯薬出版 P701～706 2008年
 23. 吉田耕一郎・二木芳人 深在性真菌症 免疫不全のない患者の真菌症 (2)ー胸部異常陰影をみたとき 医学のあゆみ vol.225No3 医歯薬出版 P222～226 2008年
 24. 吉田耕一郎・二木芳人 深在性真菌症 侵襲性真菌感染症の血清診断法 医学のあゆみ vol.225No3 医歯薬出版 P253～256 2008年
 25. 吉田耕一郎・小司久志・二木芳人 呼吸器疾患の診断に役立つ臨床検査 真菌感染症を疑うとき 呼吸器科 第13巻第4号 科学評論社 P339～343 2008年
- 学会発表
1. 吉田耕一郎・小司久志・詫間隆博・宮崎義継・河野茂・二木芳人 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～ 第59回 日本感染症学会東日本地方会学術集会 第57回 日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会 東京 2010年
 2. 吉田耕一郎 抗真菌薬の現状と課題

第54回 日本医真菌学会総会 東京
2010年

3. 吉田耕一郎 現在の真菌感染症治療薬
の問題点と今後の課題 第58回 日本
化学療法学会総会 長崎 2010年
4. 吉田耕一郎 深在性真菌症の診断・治
療の新しい展望 第58回 日本化学療
法学会総会 長崎 2010年

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

「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

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

研究協力者 奥村 欣由 名城大学薬学部 微生物学
二改 俊章 名城大学薬学部 微生物学

研究要旨 慢性壊死性肺アスペルギルス症診断ガイドライン作成のための臨床症状に関する研究をおこなった。慢性壊死性肺アスペルギルス症自験 59 例の臨床症状の特徴は気道出血症状（血痰・喀血）で、この症状出現の原因として菌産生エラスターゼの関与が示唆された。次に本疾患と細菌性肺炎の鑑別が重要なため、入院治療をおこなった年齢、性別に有意差のない本疾患患者 57 名と細菌性肺炎患者 282 名の臨床症状および検査所見の比較をおこなった。その結果、慢性壊死性肺アスペルギルス症では細菌性肺炎に比べ有意（危険率 1%以下）に気道出血症状（血痰・喀血）が多く、体温（発熱）は細菌性肺炎の方が有意（危険率 1%以下）に高く、また CRP 値も同様であった。なお、咳、痰症状に有意差は認めなかった。以上より本疾患の症状は、咳・痰・発熱・気道出血症状が主であり、その程度は細菌性肺炎と比較し咳・痰は変わらず、発熱時の体温は平均値で 0.7℃低く、気道出血症状は本疾患に特徴的であった。また炎症マーカーである CRP 値は細菌性肺炎よりも 6.60mg/dl 低値であった。本疾患診断ガイドライン作成においては、以上の点を考慮して作成すべきと考えられた。

A. 研究目的

慢性壊死性肺アスペルギルス症の診断基準作成に関し臨床症状や検査所見の特徴を見出す。

れた282名の臨床データと慢性肺アスペルギルス症を対象として呼吸器特定使用成績調査で集積された57名の慢性壊死性肺アスペルギルス症患者の臨床データを比較検討した。

B. 研究方法

1) 入院を必要とする細菌性肺炎患者を対象として、点滴抗生剤比較試験で集積さ

2) 慢性壊死性肺アスペルギルス症（CN PA群）、細菌性肺炎（P群）の2群に分け、①年齢、②男女比、③咳、④喀痰、⑤気道

出血（血痰・喀血）、⑥発熱、⑦CRP、の7項目についての有意差検定をおこなった。なお、統計解析はUnpaired t testとFisher's exact testを用いた。

C. 研究結果

1. CNPA群とP群の間で、年齢・男女比・咳・喀痰に有意差は認めなかった。
2. CNPA群とP群の間で、気道出血（血痰・喀血）は $P<0.0001$ でCNPA群の方が多く認められた。また発熱はCNPA群が 37.7 ± 0.8 、P群が 38.4 ± 0.9 と $P<0.001$ でP群の方が有意に高熱であった。さらにCRPはCNPA群が 9.75 ± 7.40 、P群は 15.34 ± 8.86 であり $P<0.001$ でP群の方が有意に高値を示した。

D. 考察

CNPA群とP群に共通の症状としては、咳・喀痰・発熱が認められた。これに対し、CNPA群とP群の鑑別において血痰・喀血のような気道出血症状はCNPA群に特徴的な症状であると考えられた。また、発熱時の体温はP群の方がCNPA群より有意に高く、さらにCRP値も同様の結果を示したため、急性に発症するP群の方が強い炎症反応を呈すると考えられた。

E. 結論

慢性壊死性肺アスペルギルス症の診断ガイドライン作成における臨床症状をまとめると「本疾患は咳・喀痰・発熱・気道出血（血痰・喀血）症状を主症状とする。細菌性肺炎との鑑別で有用な所見は、気道出血（血痰・喀血）症状の有無（細菌性肺炎では見られない）、 38°C を超える発熱の有無（本疾患では 38°C 未満のことが多い）、 10mg/dl を超えるCRP値の上昇の有無（本疾患では 10mg/dl 以下のことが多い）である。」

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 小川賢二、滝 久司：アスペルギルス症で使用される薬剤の特徴とガイドラインの変更点 2)アゾール系抗真菌薬 ガイドラインサポートハンドブック (IDS Aガイドライン) p183-187, 医薬ジャーナル社 大阪 2010
2. 林 悠太、小川賢二：キャンディン系抗真菌薬 (MCFG) -その臨牀- 化学療法の領域 26(4): 50-55, 2010
3. 小川賢二：真菌感染症診療の実際. 深在性真菌症 5(2): 34-35, 2009
4. 小川賢二、中川 拓：呼吸器症候群□アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 別冊日本臨床 第2版 p 30-33, 日本臨床社 大阪 2009

学会発表

1. 齋藤裕子、小川賢二、中川 拓、垂水修、田野正夫、清水 信 慢性壊死性肺アスペルギルス症12例の臨床的検討 第84回日本感染症学会総会学術講演会 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

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

慢性肺アスペルギルス症における病理組織学的病態の解析
ー上皮障害と菌糸の関連についてー

分担研究者 安藤常浩 日本赤十字社医療センター

研究協力者 渋谷和俊 東邦大学医学部病院病理学講座

研究要旨 慢性肺アスペルギルス症(CPA)について、病理検体が得られた症例を対象として病理組織学的に解析を行い CPA の進展様式を含めた病態の解明を目的として研究を行った。その結果、全例に空洞が観察され、一例を除きその内部に菌塊 (fungus ball) が確認された。空洞内壁は上皮欠損、びらんを伴い潰瘍形成を認めた。また、空洞に連続する気管支においても上皮欠損、気管支内腔への好中球の強い滲出・壊死を認めた。気管支壁では慢性炎症細胞浸潤や肉芽形成を認め、周囲の実質は器質化肺炎を呈した。さらに末梢領域でみられる病変においても同様な病理所見が観察された。以上より、空洞、空洞周囲の実質と空洞から離れた末梢領域まで一連の病態と考えられた。CPA においては、空洞および気道の上皮障害が生じ、ついで気腔への強い滲出反応・壊死性変化とさらに実質での器質化を生ずる。つまり菌に由来する上皮障害と好中球反応が関与した組織障害 (潰瘍・壊死) と慢性炎症が関与した器質化が同時に進行する病態と考えられた。

A. 研究目的

慢性肺アスペルギルス症 (CPA) は、早期診断と外科治療も考慮に入れつつ、抗真菌薬による治療がなされなければ、慢性に進行ししばしば不良な転帰となることも少なくない。診断は臨床診断であり、1982 年 Binder らが CNPA、前年に Geftter らが Semi-invasive pulmonary aspergillosis を報告したことに基づいているが、その後 2003 年 Denning らは Chronic cavitary pulmonary

aspergillosis(CCPA), Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA)といった新たな分類を提起しており、臨床的にやや混乱している現状である。CPA においては、これまで病理組織学的な解析を含めた十分な病態の解明がほとんどなされていない。我々はこれまで、病理組織所見が得られた CPA 症例を対象として病理組織学的に解析を行い CPA の進展様式を含めた病態の解明を目的として検討を行ってきた。今回はさらに病態

の解析を行ううえで、上皮障害と菌糸の関連について病理組織学的に解析を行った。

B. 研究方法

日本赤十字社医療センターおよび東邦大学医療センター大森病院において、臨床経過と病理組織所見から CPA と診断された 25 例を対象として、それぞれの臨床的背景と病理組織所見について詳細な検討を行なった。病理組織学的検討においては、剖検肺あるいは切除肺をホルマリンで固定した後、パラフィン切片を作製し、これらに hematoxylin-eosin (HE) 染色、elastica van Giesson (EVG) 染色、Periodic acid-Schiff (PAS) 染色、Masson 染色および Methenamine silver-Gomori (Grocott) 染色をほどこし、詳細な検討を行なった。

C. 研究結果

病理組織学的検討

1. 空洞

病理組織学的解析の結果、すべての症例に空洞が観察された。一例を除き、全例に内部に fungus ball を認めた。空洞壁の大半の上皮は欠損し、びらん・潰瘍形成（滲出）、あるいは壊死巣からなる実質の崩れ（破壊）が観察された（図 1、2）。空洞壁上皮の欠損の程度はおおよそ全周の 7 割以上の欠損は 25 例中 10 例に認め、おおよそ 3 割から 7 割の欠損は 15 例であり、上皮欠損が 1/3 以下の症例は認めなかった（図 3）。壊死巣には

好中球、深部には単核球、巨細胞などの慢性炎症細胞浸潤を認めた。種々の程度 of 出血も観察。好中球浸潤（滲出）が強い場合、肺実質まで含む広範な壊死を伴う。空洞周囲の実質は器質化を認めた。組織内への菌糸による侵襲像は認めなかった。

2. 空洞周囲の気管支（図 4）

空洞に連続、隣接する気管支においても、同様な炎症像が観察された。菌糸はまばらに気管支内腔に局限し観察された。ところどころ気管支上皮の欠損を認め、同部位より内腔への好中球の強い滲出や壊死をみた（図 5）。また、気管支壁での慢性炎症細胞浸潤や肉芽組織の形成を認めた。同時に、気管支周囲の末梢領域では広範な器質化が観察された。

3. 肺末梢領域

肺末梢領域において観察される病変においては、細気管支の一部上皮欠損と好中球を主とする炎症性滲出を認め、細気管支壁周囲では慢性炎症細胞浸潤と種々の程度の器質化肺炎を認めた（図 6）。器質化肺炎は空洞より離れた対側肺にもまれに観察された。異物型巨細胞や尿酸カルシウム結晶の沈着を認める症例も確認された。

D. 考察

CNPA は Binder らや Geftter らによって、侵襲性肺アスペルギルス症とは異なり慢性に進行する疾患として提唱された。臨床病理的な疾患概念として広く認知されているが、病