

- ✓ 救急外来や呼吸器内科外来などでは陰圧室が一つはあることがのぞましい
- ✓ 外来で結核が強く疑われ採痰する場合も陰圧室がない場合は採痰ブースの設置が望ましい

表 4. 結核のハイリスクグループ

高齢者、高齢者収容施設入所者およびデイケアに通院するもの ホームレス、特定結核高度蔓延地域（国）の住民 入国後3年以内の外国人 結核治癒所見を持っているもの HIV 感染者 珪肺、癌、人工透析、低栄養者 コントロール不良な糖尿病患者 免疫抑制薬、長期ステロイド、抗癌剤、TNF 阻害剤などで治療中の者 BCG 接種歴のない乳幼児（0～4 歳）

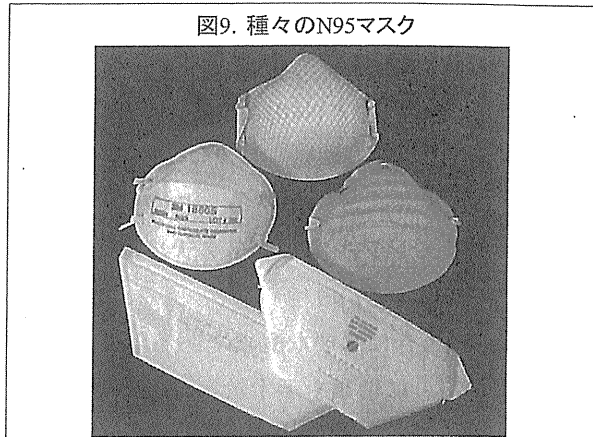
（結核診療ガイドライン 日本結核病学会より一部改訂）

4) 感染対策（患者発生時の対応）

- ✓ 結核と診断された（または疑い）患者は陰圧の空調を備えた個室に隔離し、届出を行い治療を開始する
- ✓ 塗抹で抗酸菌陽性であるが、胸部レントゲン上は非結核性抗酸菌症が疑われる、肺外結核の診断はついているが、胸部の精査は行っていないなどといった場合も培養、PCR、胸部 CT 等で肺結核が除外されるまでは個室収容が安全である
- ✓ 陰圧個室がない場合は、転院可能な患者は転院まで、基礎疾患が重篤で転院できない者は転院できるようになるまで個室へ隔離する
- ✓ 陰圧でない個室のうち、空調設備が再循環式の場合（病室または特定区域からの排気の一部を循環させて、吸気の一部に用いる方式）で HEPA フィルターが備えられていないときは、空調を止め、簡易式の HEPA フィルター内蔵空気清浄器を使用する
- ✓ 結核病床のない一般病院でも 1～2 室の全排気方式の隔離室を備えていることが望ましい
- ✓ 病室に入る前には職員及び面会者は N95 マスクを着用する（図 9）
- ✓ 自分に合ったサイズのマスクを着用し、きちんと着用できているか一度は確認を行う事が重要ある（フィットテストの様子：図 10）
- ✓ やむなく病室外で検査等行わなければならない場合、患者には N95 マスクではなく外科用マスクを着用させる
- ✓ 関係部署には空気感染対策が必要である旨伝達しておく
- ✓ 医療関係者が病室に入る場合、空気感染対策中である事がわかる表示を院内共通の認識事項として周知しておくことも伝播を予防するためには重要である
- ✓ 可能な限り他の患者と接しないルートあるいは時間帯を設定しておく
- ✓ 患者が使用した食器は通常の処理を行い、リネン類も標準予防策に準じて洗濯を行う
- ✓ 血圧計、聴診器などは専用にする必要はない
- ✓ 喀痰は専用のごみ箱を設置し、室内でビニール袋などで密閉して感染性廃棄物として廃棄する
- ✓ 2 類感染症である結核の治療および検査で使用した後のものは感染性廃棄物となるが

日常生活からでる一般のゴミは通常通り処理する

- ✓ 患者が退室した後は、部屋の扉を閉め、空気中の飛沫核が除去されるまで空室にする
- ✓ 除去されるまでの時間は1時間当たりの換気回数による（通常1時間当たり12回の換気では、約30分で99.9%の飛沫核を除去できる）



5) 感染対策（患者発生後の対応・接触者健診）

- ✓ 医療施設で発生した場合でも、自施設のみで事後対処せず、保健所長の指導のもと、協働して行う
- ✓ 濃厚接触者、非濃厚接触者、非接触者の判断をすることになるが、面会の家族を除く考えられる院内の濃厚接触者とは、同室者、主治医、担当看護師、気管支鏡検査や採痰を担当した医師、検査技師があげられる（同室者の主治医や担当看護師レントゲン技師などは非濃厚接触者に入る）

6) 感染対策（患者発生後の対応・結核早期発見のための職員健康管理）

- ✓ 日本結核病学会予防委員会では雇入れ時の健康診断に際しては法令に定められた検査項目の他、クオンティフェロン（QFT）検査の実施を推奨している¹¹⁾
- ✓ 特に結核患者と常時接する職場（結核病棟など）で強く奨めている
- ✓ 雇入れ時にQFT検査が行えない場合、明らかに結核患者との接触歴がない者はベースライン陰性として扱う
- ✓ 曝露後本検査で陽性化したものには予防投与を行うが、専門医に相談の上服用を開始するのが望ましい
- ✓ 毎年の健康診断は必ず受診する体制が必要である

7) 感染対策（その他）

- ✓ 痰や培養菌などを取り扱う際は安全キャビネット内で操作し、可能であれば検査室は陰圧の環境とするのがよい
- ✓ 結核が疑わしいがどうしても喀痰で診断がつかない場合、気管支鏡を施行することもありうるが、その際にはできるだけ最後に検査を組み入れ、陰圧の気管支鏡室が確保できなければ、簡易式のHEPAフィルター内蔵空気清浄器を設置するなどの工夫が必要である

特集 HIV 感染症と呼吸器疾患

HIV 感染症

近年の動向

塚本美鈴* 安岡 彰*

Summary

この数年の HIV 感染症および AIDS 患者数の新規発生頻度は世界的に見ると、ゆるやかながら減少傾向に転じている。しかしながらいまだ治療が必要とされる人々が 1,000 万人いる。わが国では男性同性愛者を中心に HIV 感染が広がっており、さらなる包括的支援が必要である。HIV に見られる日和見合併症も増加を続けており、感染症の診断の際には鑑別として念頭に入れておくことが今後の改善につながる。

Key words ▶ HIV, AIDS, 日和見合併症 / HIV, AIDS, opportunistic disease of HIV/AIDS

はじめに

HIV 感染症はウイルスの感染によって慢性的な免疫不全が徐々に進行し、日和見感染症や悪性腫瘍を発生することにより致命的転帰をとる疾患である。強力な抗ウイルス療法 (antiretroviral therapy : ART) により免疫不全の進行を止めることができるようになったものの、わが国では現在でも新たに発見される HIV 感染症の 3 割が AIDS 発症、すなわち合併症を発症しており、年々増加の一途にある。

世界の動向

国連合同エイズ計画 : UNAIDS レポート「世界のエイズ流行」2010 年版によれば、2009 年末時点で HIV とともに生きる人々は 3,300 万人、男女比はおおよそ半々、新たに HIV に感染した人は 260 万人、180 万人が AIDS で亡くなったとしている¹⁾。経年的に見てみると、新規感染患者はピークを迎えたと考えられる 1999 年以降 19% 減少しており、緩やかではあるが、減少傾向となっている。2001 年との比較では、新規 HIV 感染者数は 310 万から 260 万へ減少している。同期間に 25% 以上の減少を示している国は 33 カ国あり、流行が深刻な国であるエチオピア、ナイジェリ

HIV Infection : Trend of Recent Years

Misuzu TSUKAMOTO*, Akira YASUOKA*

* Nagasaki University Hospital, Infection Control and Education Center, Nagasaki

* 長崎大学感染制御教育センター (〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1)

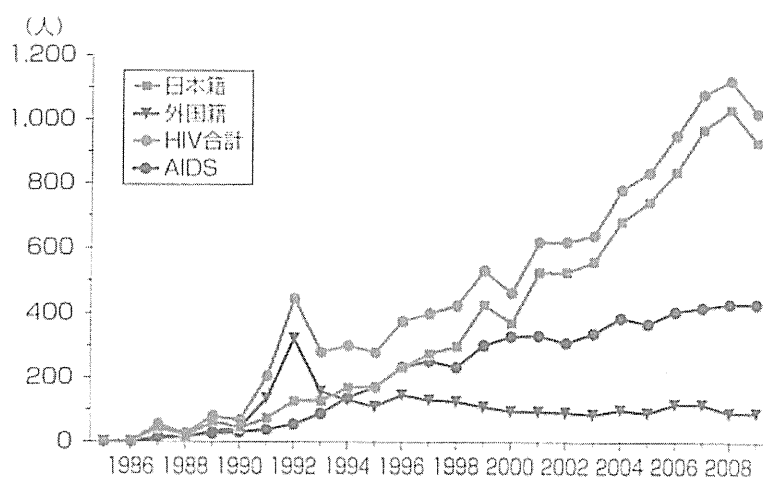
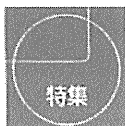


図 1 HIV 感染者および AIDS 患者の年次推移
(厚生労働省エイズ動向委員会、平成 21 年エイズ発生動向年報より引用)

ア、南アフリカ、ザンビア、ジンバブエでも流行は横ばい、あるいは減少する兆しが見えている。その一方で、増加傾向を示す国や地域もあり、なかでも東ヨーロッパおよび中央アジア 5 カ国を含む 7 カ国では HIV 新規感染がこの 2001 年から 2009 年に 25% 以上増加している。AIDS による死亡者数は治療へのアクセスが改善し、2004 年のピーク時と比較すると 19% の減少となっている。しかし死亡者数も地域や国での格差が見られ、新規 HIV 感染者数の推移と同じく、東ヨーロッパや中央アジアでは増加傾向を示している。治療へのアクセスに関する進展としては、2009 年だけで 120 万人が新たに治療を提供され、2004 年以降、低・中所得国で治療を受けている人の数は 13 倍の 520 万となった。しかし、この数は 2010 年に発表された WHO の新ガイドラインによる治療が必要な人々の 36% に過ぎず、治療が必要な HIV 陽性者はまだ 1,000 万人いると推定されている。UNAIDS が掲げる「新規感染ゼロ、差別ゼロ、エイズによる死亡ゼロ」という目標を達成するには、

HIV/AIDS の背景にさまざまにとりまく貧困、男女の不平等、保健・教育制度の不平等、セックスワーカーとその顧客、セクシュアルマイノリティーへの差別・偏見などといった問題に、世界をあげて多方面からのアプローチで効果的に対策をとっていかねばならない。

わが国の動向

2010 年 5 月に発表された厚生労働省エイズ動向委員会 2009 年エイズ発生動向年報報告によると、凝固因子製剤による感染例を除いた新たな HIV に感染者数は 1,021 件で過去 3 位、AIDS 患者は 431 件過去最高と同数、合計では 1,452 件で過去 3 位であり、年々増加傾向を示していたが、久しぶりに減少傾向となった(図 1)。しかしながらこれには 2009 年の新型インフルエンザの影響も考えられ、現在までに報告されている 2010 年速報値報告では新規 HIV 感染者は 1,050 件で過去 3 位、新規 AIDS 患者は 453 件で過去 1 位、合

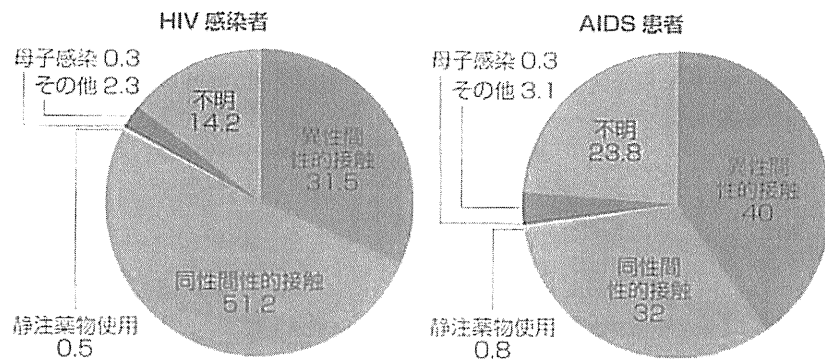


図 2 HIV 感染者・AIDS 患者の感染経路別内訳 (2009 年末までの累計)
(厚生労働省エイズ動向委員会, 平成 21 年エイズ発生動向年報より引用)

計では 1,503 件となり、2008 年に次いで過去 2 位と、再び増加傾向に転じている。2009 年までの累計では HIV 感染者数は 11,573 件、AIDS 患者 5,330 件となっている。特にこの 5 年間の報告件数は HIV 感染者では 5,013 件で累計の 43.3%、AIDS 患者では 2,053 件で累計の 38.5%を占めており、近年の報告数増加は著しい。感染経路別では HIV 感染者および AIDS 患者とも性的接触によるものがほとんどを占めている (図 2)。年齢分布では累計で見ると HIV 感染者では 20~39 歳 (70.4%) に集中しているが、AIDS 患者では 25 歳から 60 歳以上まで幅広い分布である。国籍・性別で見ると、HIV 感染者では日本国籍、外国国籍とも男性では 25~39 歳、女性では 20~34 歳の報告が多い。AIDS 患者では日本国籍男性で 25 歳以上の全年齢層に分布し、女性は 25~44 歳の報告例が多い。2009 年で目立つのは日本国籍男性 AIDS 患者の 35~39 歳が前年 63 件 (17.5%) から 94 件 (24.4%) に著しく増加した点である。

報告地別に見てみると、HIV 感染者では、日本国籍男性例はすべてのブロックで増加が続いたが、2009 年は横ばい~減少した地域が

多い中、九州では増加が続いている。女性、他国籍ではほぼ横ばいの傾向である。AIDS 患者では、日本国籍の男性例は北海道・東北、関東・甲信越 (東京都を除く)、北陸を除くほかのブロックで増加していた。外国国籍例は男性女性とも、累計で関東・甲信越、東京、東海、近畿での報告が目立ち、2009 年も同傾向であった²⁾³⁾。

男性同性間と在日外国人の HIV 感染

わが国の疫学的特徴として、日本国籍男性の増加が HIV 感染者および AIDS 患者とも著しい点が挙げられる。新規 HIV 感染者における感染経路別にみると、累計 (8,490 件) では同性間性的接触が 65.8%、異性間性的接触が 28.1%となっており同性間性的接触による感染が多くを占め、2009 年の報告では同性間性的接触が 73.7%、異性間性的接触が 16.6%であった。AIDS 患者報告数は累計 (4,021 件) での感染経路別では、異性間性的接触が 37.8%、同性間性的接触が 39.7%を占めほぼ同数であるが、2009 年の報告数 386 件のなかでは異性間性的接触が 28.0%、同性間

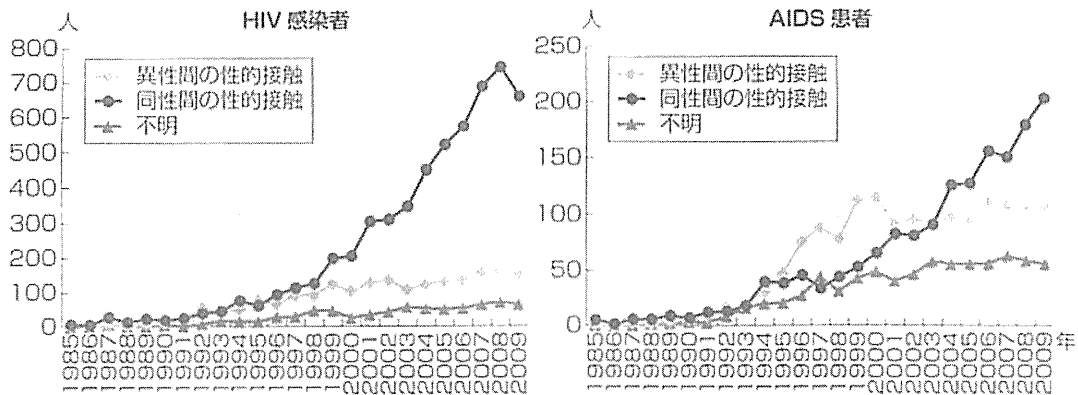


図3 日本国籍男性 HIV 感染者の経路別・年次推移

*静脈薬物使用，母子感染，その他は除く

(厚生労働省エイズ動向委員会，平成 21 年エイズ発生動向年報より引用)

性的接触が 53.1%と同性間性的接触の割合が増加傾向を示している (図 3)。

市川らによると，男性同性間の性的接触 (men who have sex with men : MSM) における未発症 HIV (human immunodeficiency virus) 感染者，AIDS 患者の有病率 (人口 10 万人対) を算出したところ，HIV 感染者が 692.9 人，AIDS 患者が 188.9 人で，MSM 以外の男性におけるそれぞれの有病率 (7.2 人，5.8 人) と比較して極めて高く，加えて 2008 年の新規発生率は，HIV 感染者・AIDS 患者ともに 2001 年の 2 倍に上昇していることが明らかになっている⁴⁾。この男性同性愛者層に対しての HIV 感染予防対策や種々の支援活動は厚生労働省の「男性同性間の HIV/STI 感染予防に関する啓発事業」として財団法人・エイズ予防財団を通じて，NGO 団体と連携してとられ，男性同性愛者での予防行動パターンは改善してきているとの調査結果がある。しかしながら，セクシュアル・マイノリティに対する社会の偏見と差別は，自身の性的指向を明らかにして社会生活 (職場・学校・家庭などでの生活) を送り，同性愛者が

同性愛者として生活権を顕示することを困難にしている。そのことは，その存在を不可視化しており，対策が必ずしも必要とされている人々に達していないという問題が残されている⁵⁾。

同じく在日外国人も言葉の問題や法的问题などで HIV 予防啓発，治療へのアクセスに関する情報が伝わりにくく，HIV 感染対策が脆弱と考えられる層である。報告数はこの 10 年ほど HIV/AIDS 合わせて 140~170 件程度で推移しているが，2005 年までを見ると在日外国人では AIDS 報告件数の占める割合が日本国籍と比べて 40%台と高い傾向にあったが，この 4 年ほどは 30%台となり 2009 年には 25.2%と日本国籍 30.1%より低かった。

日和見合併症の動向

HIV の日和見感染症の発生動向は，法に基づく HIV 患者の届出データによるエイズ動向委員会報告と，厚生労働科学研究費によって継続されてきた日和見合併症アンケート調査のデータによって知ることができる。エイ

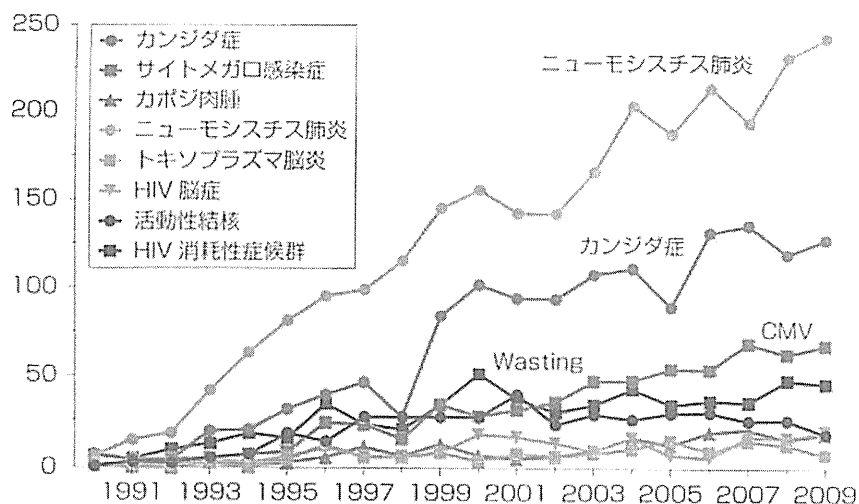


図 4 エイズ動向委員会報告に見る日和見合併症の推移
(厚生労働省エイズ動向委員会, 平成 21 年エイズ発生動向年報より引用)

ズ動向委員会報告は感染症法に基づく第 5 類感染症の報告データを集計し解析したもので、捕捉率は高いと推測されるが、AIDS が診断された時点での日和見合併症のみが報告されていること（その後に発生したものは報告されない）、HIV/AIDS と診断して 7 日以内の報告義務があるため、日和見感染症が正しく診断されているとは限らないという限界がある。図 4 に動向委員会報告に見られる主要疾患の年次推移を示した。多くの疾患が漸増しており、特にニューモシスチス肺炎とカンジダ症は群を抜いている。

厚生労働科学研エイズ対策事業による日和見感染症のデータ収集・解析は、木村哲班により開始され、全国エイズ診療拠点病院の協力により 1995 年分からのデータを毎年収集してきた。このアンケート調査は強制力はないものの、毎年 60~70% の回答率を維持しており、診断が確定した後の調査であるため実状を最も反映した疫学調査と考えられる⁶⁾。

本調査でも日和見合併症の例数は年々増加

してきており、2009 年の総エピソード数は 557 回であった。これまでの累積では AIDS 指標疾患として最も頻度が高いのはニューモシスチス肺炎 (35.3%) で、ついでサイトメガロウイルス感染症 (14.0%)、カンジダ症 (12.8%)、結核 (9.0%)、非結核性抗酸菌症 (4.5%) およびカポジ肉腫 (4.5%) の順であった (図 5)。最新の 2009 年のみの頻度では、ニューモシスチス肺炎 (42.6%)、サイトメガロウイルス感染症 (12.6%)、カンジダ症 (12.1%)、結核 (7.1%)、非ホジキンリンパ腫 (6.4%)、非結核性抗酸菌症 (3.0%)、ほぼ同数でカポジ肉腫 (3.2%) となり、第 4 位までの感染症の頻度に大差は見られなかったが、非ホジキンリンパ腫の増加が目立つ (図 6)。日和見悪性腫瘍頻度については近年増加傾向が見られている (図 7)。

HIV 感染症とはじめて診断された時期と、日和見合併症の発症時期との関連を見ると (図 8)、HIV と診断されてから 3 カ月以内 (日和見感染症が先に診断されて、その後



HIV 感染症と呼吸器疾患

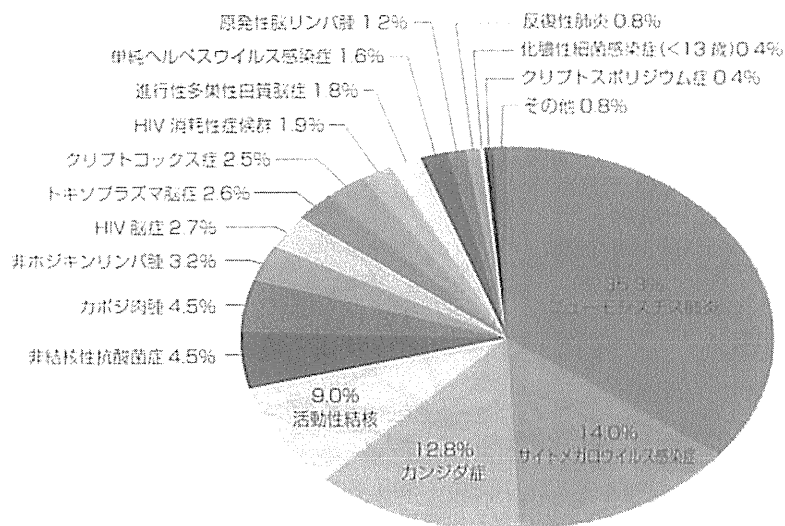


図 5 AIDS 指標疾患の累積頻度：1995～2009 年

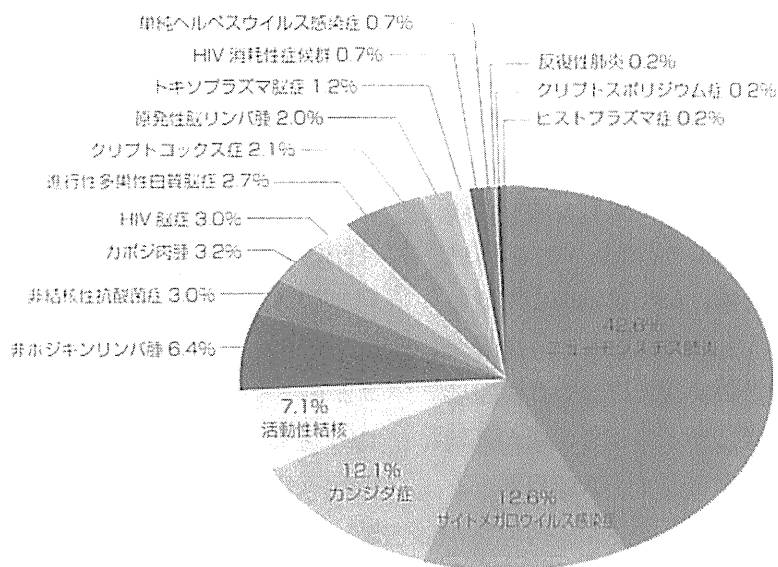


図 6 AIDS 指標疾患の頻度：2009 年

HIV 感染症が発見された例を含む)の発症が、HAART が一般化した 1998 年以降、2001 年にかけて大部分を占めるようになった。一方、2002 年以降は再び 1 年以上経過した症例および一旦受診後來院しなくなった後に、日和見感染症で受診する「長期未受診」が増え、

両群あわせ 15%前後で推移している(長期未受診の選択肢は 2002 年以降設定)。日和見合併症発症時点の抗 HIV 療法施行の有無(図 9)では、2002 年以降日和見合併症発症例で抗 HIV 療法を 1 年以上受けている患者の割合は 1 割未満にすぎない状況が続いていた

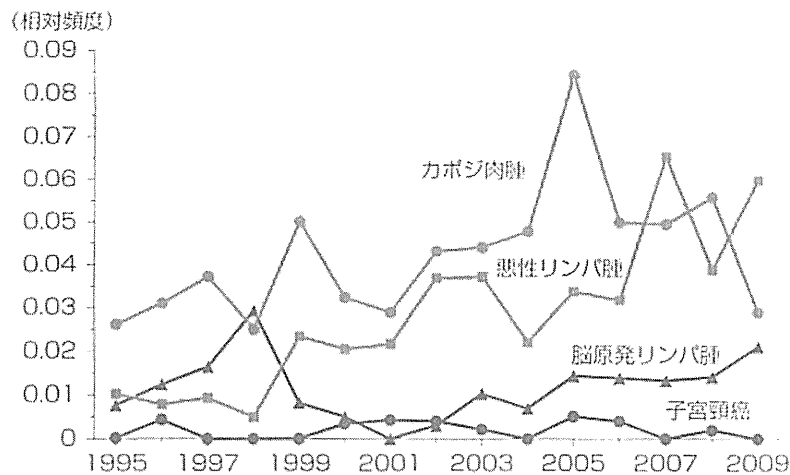


図7 日和見悪性腫瘍の相対頻度の年次推移

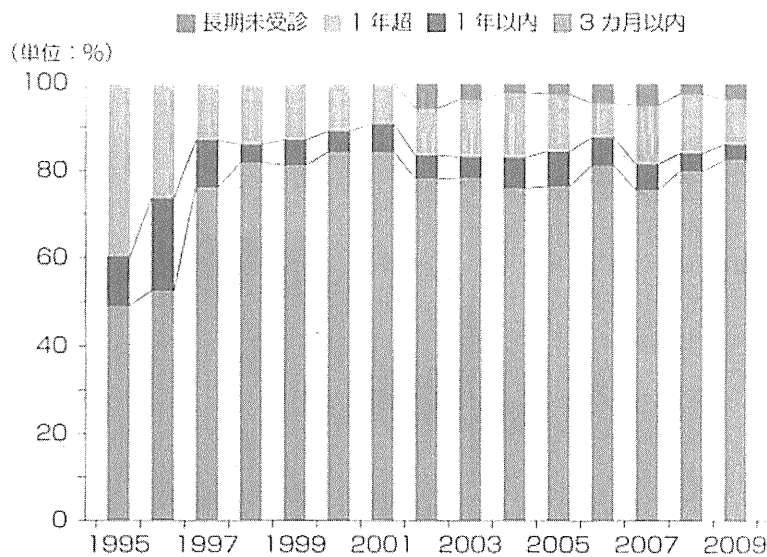


図8 HIV診断から日和見合併症発症までの期間

※3ヵ月以内には同時・日和見感染症発症が先を含む。

が、2009年は9.8%と前年の7.9%より増加していた。治療を受けていないか治療を中断している患者（無治療か治療中断中かを設問で分けたのは2002年から）が多くを占め、90%近くある。

発症する日和見感染症が高度の免疫不全の持続を背景として見られているかどうかの指

標として、1人の患者が同一年に複数の日和見合併症を起こしている割合を検討した（図10）。免疫不全状態の持続が疑われる日和見感染症の同一年複数発症患者は、1995年には全患者の41.6%（74/178）を占めていたが、徐々に低下し、20%台で推移している。

日和見合併症を発症した患者の死亡率を

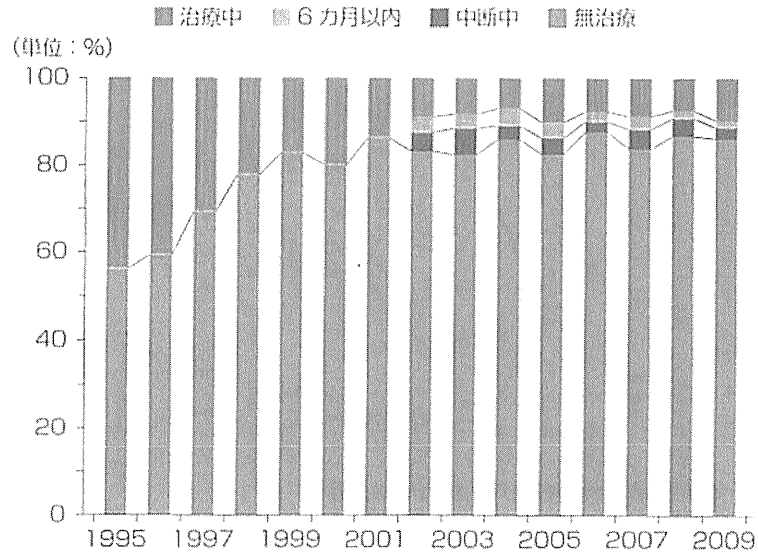
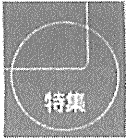


図 9 日和見合併症発症時の抗 HIV 療法の有無

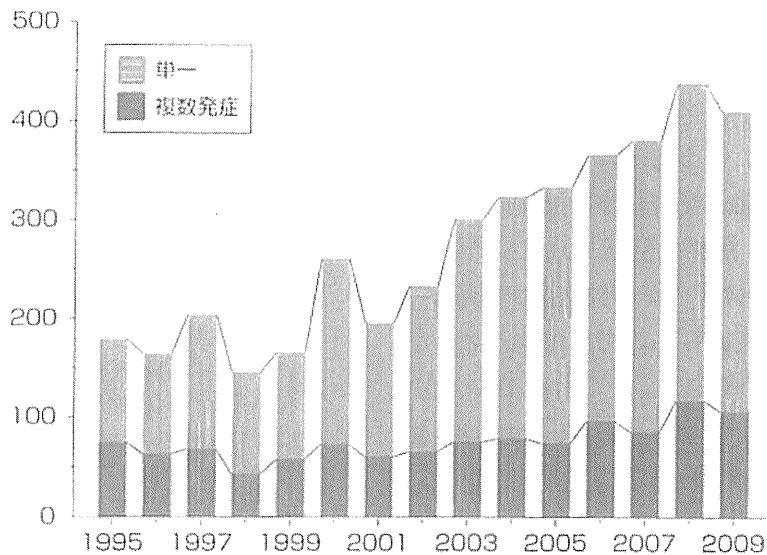


図 10 同一年に複数の日和見合併症を発症する患者の割合

図 11 に示した。すべての AIDS 指標疾患を含めたいずれか 1 つの疾患を発症した場合の死亡率は次第に低下し、ここ数年の経時的な変化を見ると 10% 前後で横ばい状態であったが、2009 年は 8.1% で過去最低の死亡率であった⁶⁾。

おわりに

この数年の HIV 感染症および AIDS 患者数の新規の発生頻度は世界的に見るとゆるやかながら減少傾向に転じているにもかかわらず、いまだわが国では著しく増加し続けてお

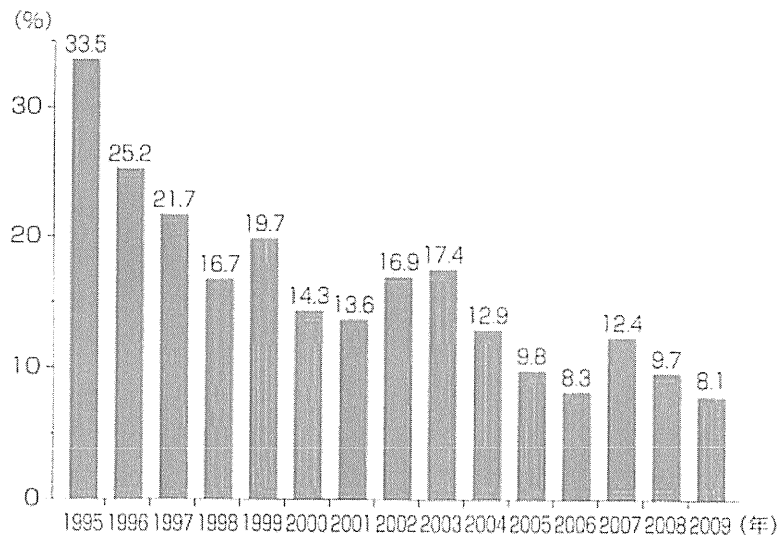


図 11 日和見合併症によって死亡する割合

り、日和見合併症の発生頻度もそれを裏付ける結果が続いている。今後 HIV 感染の予防啓発、治療へのアクセスしやすい環境がいきわたりにくい層へ、さらなる効果的な対策が望まれる。また、日和見合併症の発症の主体はこれまでどおり HIV と診断されていない、抗 HIV 療法を受けていない患者群であるが、一旦診断されても継続した医療を受けていない長期中断例や、受診していても抗 HIV 療法を始めることができない、あるいは中断せざるを得ない患者群での日和見合併症発症も見逃してはならない。このような患者への抗 HIV 療法維持の支援も重要である。

文献

- 1) Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 (UNAIDS).
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会, 平成 21 年エイズ

発生動向年報, 平成 22 年 5 月 27 日.

- 3) 厚生労働省エイズ動向委員会, 平成 22 年エイズ発生動向年報, 平成 23 年 2 月 7 日.
- 4) 市川誠一, 男性同性間の HIV 感染対策とその介入効果に関する研究, 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事 (主任研究者, 市川誠一) 研究報告書.
- 5) 市川誠一, 男性同性間の HIV 感染対策に関するガイドライン: 地方自治体における男性同性間の HIV 感染対策への対応とコミュニティーセンターの役割と機能, 厚生労働省エイズ対策研究事業男性同性間の HIV 感染対策とその評価に関する研究, 平成 18 年 3 月.
- 6) 塚本美鈴, 安岡 彰, 照屋勝治, ほか, HIV 感染症に伴う日和見合併症の全国実態調査 2009 年: 全国 HIV 診療拠点病院アンケート調査, 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (研究代表者, 安岡 彰: 日和見感染症の診断・治療およびそれを端緒とする HIV 感染者の早期発見に関する研究) 研究報告書 (作成中).

医療従事者職業感染対策の現状と問題点

長崎大学病院感染制御教育センター 安岡 彰

KEY WORDS

- 血液媒介感染症
- 4種ウイルス感染症
- 結核
- インフルエンザ

はじめに

「院内感染(病院感染)」の定義には、医療施設職員が業務中に感染症に罹患した場合が含まれている。職員が感染症に罹患することは職員の健康問題に留まらず、職員から患者への感染伝播のリスクにもつながっている。院内感染対策としても職業感染対策に取り組む必要があり、人事担当の事務職員に任せきりにせず、感染対策当事者が積極的に関与すべき領域である。

I. 職業感染と労働災害

職員が業務上罹患しうる感染症には、B型肝炎やHIVを代表とする血液媒介感染症、麻疹・水痘を代表とする小児期のウイルス感染症、結核を代表とする空気感染/飛沫感染症などがあげられる。感染対策としては曝露の防止と曝露後の対応の2つの観点から対応が必要である。

職業感染の予防対策のうち労災保険の給付対象とされているのは、血液媒介感染症であるB型肝炎の曝露後対策と、HIVの発症予防投薬である。また、結核は感染症予防法によって曝露者に対する定期検査と感染者に対する潜在性結核治療(発症予防投薬)が公費によってカバーされる。

II. 血液媒介感染対策

業務上注意すべき血液媒介感染症としては、遭遇頻度と罹患した場合の重大さを勘案するとB型肝炎ウイルス(Hepatitis B Virus; HBV)、C型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus; HCV)、HIVが主要な病原体である。これ以外にも梅毒トレポネーマ、HTLV-1、バルボB19ウイルス、出血熱ウイルスやマラリアなどでも血液を介した感染が知られている。

Infection control in healthcare personnel.

Akira Yasuoka (教授)

1. 感染防止策

標準予防策のなかにすべて盛り込まれており、血液・体液に触れる可能性がある場合の手袋やマスク、ゴーグルなどの着用、環境表面が血液に汚染された場合の消毒、針刺し防止策などがある。針刺し防止には①針やメスなどの鋭利物は安全機能付きのものを用いること、②鋭利物廃棄容器(針捨てボックス)の利用、③針の操作時には手袋を着用すること、④安全教育、などがある。また、HBVに対しては有効なワクチンがあるので、患者や患者体液に接する可能性があるすべての医療従事者、医療系学生は就業(実習)前か開始後すみやかに3回の接種からなるHBワクチンを実施する必要がある。

2. 曝露後対策

HBVに対してはHBワクチンにより抗体保持者となった場合は必要ないが、それ以外は表1に従ってHBワクチンとHB抗体高力価ガンマグロブリンの接種を行う。以前は曝露血液のHBc抗原の有無によって対応が分かれていたが、現在では区別されない。

HIVに対しては、曝露の程度と患者のウイルス量に応じて表2、表3に従って抗HIV薬服用による発症予防を行う。

HCVに対する発症予防策は現時点ではない。HCVでの主たる健康被害は慢性化によって慢性肝炎から肝硬変・肝癌発生へと進展することであるので、急性感染がみられた時点で必要に応じて抗ウイルス療法を行い、慢性化を阻止することが主要な対策になる。

いずれの血液媒介病原体の曝露でも、曝露直後の患者と受傷者のウイルス抗原抗体および受傷者の定期的検査フォローアップが重要である。表4に

表1. HBVの曝露後感染予防

血液の状態	HBsAg(+)	HBsAg不明
ワクチン未接種	HB-IG×1 HBワクチンスタート	HBワクチンスタート
ワクチン反応例	治療不要	治療不要
ワクチン不応例	HB-IG×1 HBワクチンスタート HB-IG×2*	感染源のrisk↑ ←に準じる
ワクチン反応不明	抗体チェック 陽性→治療不要 陰性→HB-IG×1	抗体チェック 陽性→治療不要 陰性→ワクチンブースト

*2セットのワクチン接種でも不応例
HB-IG: 抗HBsヒト免疫グロブリン

表2. HIV針刺し事故時、粘膜曝露時の予防内服

血液の状態	低ウイルス量 (VL<1,500) (無症候期)	高ウイルス量 (AIDS 急性感染期)	HIV感染 状態不明	由来不明 (針捨て容器の なかの針など)
非高度 (擦過や非中空針など)	2剤	≥3剤	No*	No*
高度 (留置針、明らかな 血液付着など)	≥3剤	≥3剤	No*	No*
少量 (数滴)	(2剤)	2剤	No*	No*
多量 (多量の飛沫)	2剤	≥3剤	No*	No*

*HIV感染のリスクが十分あれば2剤併用を考慮
(CDC MMWR Recommendations and Reports. Vol.54, RR-9, September 30, 2005より引用)

表3. HIVの予防内服として推奨される薬剤

2剤服用の場合 TDF+3TCまたはFTC	3剤服用の場合の追加薬 LPV/r
AZT+3TCまたはFTC	ATV±RTV FPV±RTV
d4T+3TCまたはFTC	IDV±RTV
ddI-EC+3TCまたはFTC	SQV+RTV EFV

TDF: テノホビル, 3TC: ラミブジン, FTC: エムトリシタピン, AZT: ジドブジン, d4T: サニルブジン, ddI-EC: ジダノシン, LPV: ロビナビル, ATV: アタザナビル, RTV: リトナビル, FPV: ホスアンブレナビル, IDV: インジナビル, SQV: サキナビル, EFV: エファビレンツ

(CDC MMWR Recommendations and Reports. Vol.54, RR-9, September 30, 2005より引用)

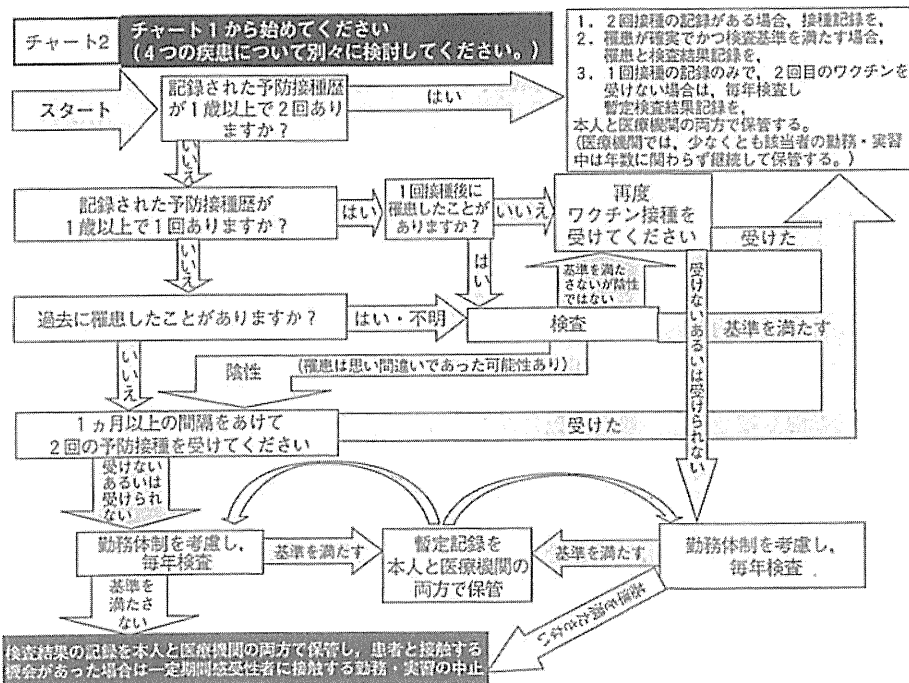
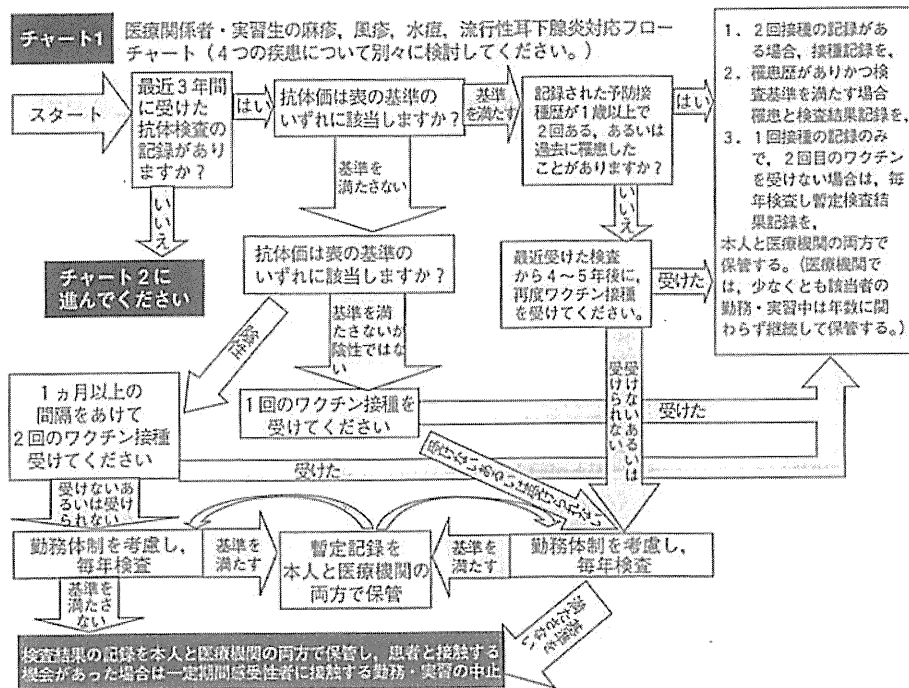


図. ワクチンプログラム

（日本環境感染学会ホームページから入手可能）

発覚直後と2ヵ月後、可能であれば3～6ヵ月後にIGRA (QFT) を行い、直後と比べて陽性化した場合は感受性菌

であればisoniazid (INH) の潜在性結核治療（発症予防投薬）を行う。また、それ以降も職員健康診断時の胸部

X線を活用して、少なくとも2年後までは注意深く発症を観察し、早期診断・早期治療に心がける。

表5. 4種ウイルス感染症の曝露後対策

・麻疹：72時間以内＝ワクチン ハイリスク者で6日以内＝高力価ガンマグロブリン	
・水痘：120時間(可能な限り72時間)以内＝ワクチン ハイリスク者で96時間以内＝ガンマグロブリン	
・風疹：	} 有効な曝露後予防策は知られていない
・ムンプス：	

待たずに)速やかに治療する。ただし、病院内での感染拡大がみられる場合や、免疫不全者などリスクが高い職員の場合は、オセルタミビルなどによる発症予防投薬を考慮する。

おわりに

医療施設は職員の職業感染対策について従来より広範な対応が必要とされるようになってきた。個別の対応の考え方にはまだ未解決の部分も残されているが、本稿に示した対策をバランスよく行うことが求められている。

2. インフルエンザ

1) 感染防止策

シーズンが始まる前に、職員に対してワクチンを接種する。

2) 曝露後対策

流行期に入ったら、職員に対して健康管理を指示し、インフルエンザの患

者に適切な防御をせずに接した場合や同居家族がインフルエンザを発症した場合は、曝露から5日間は業務中マスク着用を指示し、症状発症前の感染期間での感染拡大を防止する。発症予防投薬は一般的には推奨されず、症状が発現したときに(迅速検査の陽性化を

Clinical Characteristics of Seven Patients with *Aeromonas* Septicemia in a Japanese Hospital

Yoshitomo Morinaga,¹ Katsunori Yanagihara,¹ Nobuko Araki,¹ Yosuke Harada,^{1,2} Koichi Yamada,^{1,2} Norihiko Akamatsu,¹ Junichi Matsuda,¹ Tomoya Nishino,² Hiroo Hasegawa,¹ Koichi Izumikawa,² Hiroshi Kakeya,² Yoshihiro Yamamoto,² Akira Yasuoka,³ Shigeru Kohno^{2,4} and Shimeru Kamihira¹

¹Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

²Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

³Nagasaki University Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

⁴Global COE Program, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

The genus *Aeromonas* comprises flagellated gram-negative rods widely distributed in freshwater, estuarine and marine environments. *Aeromonas* species may cause a variety of illnesses in humans, such as enterocolitis and septicemia, especially in warmer tropical or subtropical environments. To recognize the characteristics of *Aeromonas* septicemia in Japan, we reviewed laboratory data and medical records in our hospital. During 11 years (from 2000 to 2010), *Aeromonas* septicemia was observed in seven patients involving six female subjects. Six patients were observed in summer or fall. The incidence of *Aeromonas* septicemia was about 0.07 per 1000 admissions, and two out of the seven patients died. All patients had underlying diseases such as malignancy (six patients) and choledocholithiasis (one patient). Two patients developed septicemia within two days after ingesting raw seafood. Five patients developed *Aeromonas* septicemia > 48 h after admission. Fever was present in all patients, and four out of the seven patients developed septic shock. All patients developed monomicrobial septicemia. *A. hydrophila* was isolated from five patients, and *A. caviae* and *A. veronii* biovar *sobria* were isolated from one patient each. Most antimicrobial agents had high activity against the isolated strains. However, a carbapenem-resistant strain appeared in one patient during treatment and led to death. *Aeromonas* septicemia is uncommon in temperate areas but can occur particularly in warm seasons. Immunocompromised conditions and recent ingestion of raw fish or shellfish are important characteristics of developing *Aeromonas* septicemia.

Keywords: *Aeromonas caviae*; *Aeromonas hydrophila*; *Aeromonas veronii* biovar *sobria*; *Aeromonas* septicemia; seafood

Tohoku J. Exp. Med., 2011, 225 (2), 81-84. © 2011 Tohoku University Medical Press

The genus *Aeromonas* comprises flagellated gram-negative rods widely distributed in freshwater, estuarine and marine environments. Although *Aeromonas* species can grow at a range of temperatures, they are isolated more frequently in warmer tropical or subtropical environments. They have the potential to infect or colonize humans and are associated with a variety of illnesses, such as enterocolitis (Holmberg and Farmer 1984), septicemia (Janda et al. 1994), skin and soft tissue infections (Furusu et al. 1997), and peritonitis (Huang et al. 2006).

Severe infections sometimes occur in clinically ill patients and septicemia is an important invasive disease associated with *Aeromonas* infections. *Aeromonas* infections can develop into septicemia not only in immunocom-

promised patients but in trauma patients as well as healthy persons. However, immunocompromised patients with hepatobiliary diseases or hematologic malignancy are considered to be at the greatest risk for *Aeromonas* septicemia (Tsai et al. 2006).

Some studies with large numbers of patients with *Aeromonas* infections have been reported from countries located in tropical or subtropical climates (Ko et al. 2000; Lau et al. 2000). However, epidemiological differences in *Aeromonas* infections have been noted to be based on geographic locales or populations (Janda and Abbott 2010). Although increasing antibiotic resistance in clinical isolates has been reported in Taiwan (Ko et al. 1996), the patterns of susceptibility to drugs may also vary due to geographic

Received July 21, 2011; revision accepted for publication August 16, 2011. doi: 10.1620/tjem.225.81

Correspondence: Katsunori Yanagihara, M.D., Ph.D., Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan.
e-mail: k-yanagi@nagasaki-u.ac.jp

locations or selection pressures.

Because Japan lies in a temperate zone and has four distinct seasons, the characteristics of *Aeromonas* infections in Japan are different from those in tropical or subtropical countries, and *Aeromonas* septicemia is relatively uncommon in Japan. To understand the characteristics of patients with *Aeromonas* septicemia in Japan, we retrospectively reviewed patients at our hospital.

Materials and Methods

Nagasaki University Hospital is a facility with about 850 beds. Hospital microbiology laboratory databases were reviewed for all species of *Aeromonas* isolated between the years 2000 to 2010. Positive blood culture for *Aeromonas* was considered to represent evidence of septicemia. Primary septicemia was defined in patients with fever or hypotension without an apparent focus or portal of entry. Data on clinical characteristics were obtained retrospectively by reviewing patient medical records. The laboratory parameters were extracted from same- or next-day blood sampling data. Patients were identified as either community-acquired or healthcare-associated. Healthcare-associated patients were defined as having occurred > 48 h after hospital admission, with signs and symptoms of infection that were absent at the time of admission. *Aeromonas* species were isolated on blood agar and identified to the species level by using the Vitek2 system (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA) or Phoenix 100 instrument (BD, Franklin Lakes, NJ, USA). Antimicrobial susceptibility testing of *Aeromonas* isolates was performed by the hospital microbiology laboratory by broth microdilution assay according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (The Clinical and Laboratory Standards Institute 2010).

Results

From the years 2000 to 2010, *Aeromonas* species were isolated from 101 patients at Nagasaki University Hospital. *Aeromonas* species were isolated from the blood samples of seven patients (6.9%) (Table 1). The incidence of *Aeromonas* septicemia in our hospital was about 0.07 per 1,000 admissions. The patient subjects included one male and six females, ranging in age from 15 to 89 years (median age, 76 years). *A. hydrophila* was isolated from five patients, and *A. caviae* and *A. veronii* biovar *sobria* were isolated from one patient each. Malignant diseases were observed in six patients (85.7%). Four patients had hematological malignancies, one had colon cancer, and one had pancreatic cancer. None of the patients had liver cirrhosis as an underlying condition. Two patients presented secondary septicemia followed by cholangitis associated with stenosis due to choledocholithiasis or pancreatic cancer. The other patients presented primary septicemia. In two patients primary septicemia developed during nadir of neutropenia due to chemotherapy.

One hundred percent of the patients had fevers and four patients (57.1%) developed septic shock. Five (71.4%) of the seven patients were healthcare-associated. As episodes, two patients (patients 1 and 2) had ingested raw seafood within 2 days prior to developing symptoms. Patient 1 consumed raw sea bream and manila clam at home. Patient

Table 1. Clinical summary of seven patients with *Aeromonas* septicemia.

Patient no.	Age	Sex	Onset month	Isolates	Comorbidities	Clinical presentation	Day of septicemia onset after hospitalization	Body temperature (°C)	Abdominal pain	Shock	WBC (/μL)	Drugs	Outcome
1	74	F	Jul	<i>A. hydrophila</i>	Choledocholithiasis	Cholangitis + septicemia	(community-acquired)	39.8	+	-	12,400	Meropenem	Cured
2	35	F	Jul	<i>A. hydrophila</i>	Colon cancer	Primary septicemia	17	39.9	-	-	5,900	Biapenem	Cured
3	79	F	Jul	<i>A. hydrophila</i>	Multiple myeloma, Diabetes	Primary septicemia	169	38.3	+	-	2,300	None	Died
4	76	F	Sep	<i>A. hydrophila</i>	MDS/ALL	Primary septicemia	(community-acquired)	39.2	-	+	13,400	Cefepime + Isepamicin	Cured
5	78	M	Feb	<i>A. caviae</i>	AML	Primary septicemia	26	39.5	-	+	100	Meropenem	Cured
6	89	F	Oct	<i>A. hydrophila</i>	Pancreatic cancer	Cholangitis + septicemia	9	40.1	-	+	9,100	Imipenem	Cured
7	15	F	Jul	<i>A. veronii</i> biovar <i>sobria</i>	ALL, Down syndrome	Primary septicemia	371	40.4	-	+	100	Meropenem	Died

WBC, white blood cell; MDS, myelodysplastic syndromes; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloblastic leukemia.

2 had a history of eating unspecified raw fish that were brought by family during hospitalization. In addition, the stool of patient 2 was cultured, but *Aeromonas* species were not isolated.

With antimicrobial therapy, five out of six patients received a carbapenem as a first-line therapy. Patient 1 required endoscopic sphincterotomy to remove a common bile duct stone. Ceftazidime, cefepime, aztreonam, meropenem, gentamicin, and ciprofloxacin showed good antimicrobial activity against *Aeromonas* species isolated in the study, although ampicillin/sulbactam did not.

Two patients (28.6%) died due to *Aeromonas* septicemia. For patient 3, aggressive treatment with antibiotics was not selected because the patient was in a terminal state of multiple myeloma. For patient 7, meropenem was started for the treatment of neutropenic fever. However, the effect of treatment with meropenem alone was insufficient. Combination treatment with meropenem, vancomycin, and ciprofloxacin was then selected. The minimum inhibitory concentration (MIC) of meropenem against the strain isolated at onset was $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, but $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ on the seventh day after septicemia onset. The MIC of ciprofloxacin remained at $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ in each isolate. However, the patient's condition did not respond to the treatment, resulting in death on the tenth day after onset.

Discussion

Aeromonas species are universally isolated from a variety of environmental sources, including water, seafood, meats and vegetables (Palumbo et al. 1985). Their growth is encouraged in thermal gradients ranging from 25°C to 35°C (Hazen et al. 1978) and *Aeromonas* infections can be relatively frequent in warm tropical or subtropical climates. Therefore, many reports concerning *Aeromonas* infections have been published from these areas (Chan et al. 2000; Ko et al. 2000; Tsai et al. 2006). Indeed, the number of patients with *Aeromonas* septicemia in our hospital during the past 11 years was small compared to reports from Taiwan (Ko et al. 2000; Lau et al. 2000). Characteristics of the Japanese climate may affect bacterial growth, especially in winter. Japanese people may also have fewer opportunities to be exposed contaminated water or foods containing high concentrations of bacteria compared to people in subtropical countries. In fact, six out of seven of patients were observed between July and September, the period when the sea temperature is relatively warm.

A. hydrophila, *A. caviae*, and *A. veronii* biovar *sobria* are major *Aeromonas* species that cause septicemia (Janda et al. 1994). These species were also observed in our study. In several reports of *Aeromonas* septicemia, the male-female ratio ranged from 1.6 to 4.0 and community-acquired patients comprised 71 to 79% of all patients (Ko et al. 2000; Lau et al. 2000; Llopis et al. 2004). In contrast, our study involved a lower percentage of men and a lower percentage of community-acquired patients. The difference in our male-female ratio may be due to the few patients in

our study. In regards to the lower percentage of community-acquired patients, fewer opportunities of contact with *Aeromonas* species may decrease the potential of septicemia. In contrast, *Aeromonas* septicemia was observed mainly in hospitalized patients. The fact that *Aeromonas* strains colonize in multiple ways and the host develops a serious immunosuppressive condition requiring hospitalization may increase the potential of bacteremia. However, we should also pay attention to food-borne patients from the ingestion of raw fish or shellfish, as in patients 1 and 2. The seafood can carry a lot of *Aeromonas* strains even in Japanese climate, especially in the warm seasons. These results suggest that consumption of *Aeromonas*-contaminated foods such as raw seafood as well as immunocompromised conditions can be risk factors for *Aeromonas* septicemia in temperate areas. Considering that most of the patients presented in this study developed *Aeromonas* septicemia in summer or fall, the patients who had uncertain episodes might also consume some *Aeromonas*-contaminated foods.

Aeromonas septicemia can be categorized into four groups according to the patient's condition: immunocompromised patients, trauma patients, healthy persons, and post-reconstructive surgery patients. *Aeromonas* septicemia are seen mainly in immunocompromised patients (Janda and Abbott 2010). Several studies with a large number of patients reported that predisposing conditions for *Aeromonas* septicemia were chronic liver disease, malignancy, and biliary tract disease (Ko et al. 2000; Lau et al. 2000; Llopis et al. 2004). In individuals with hematologic malignancies, anti-neoplastic medications may cause disintegration of the gastrointestinal mucosa and allow transmigration of colonized *Aeromonas* species from the bowel into the circulatory system. Among hematological malignant diseases, acute myeloblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, and non-Hodgkin's lymphoma were three leading risk conditions for *Aeromonas* septicemia (Tsai et al. 2006). As reported in these studies, the comorbidities of our patients were similar, except we had no patients with chronic liver disease. Patients whose onset was during nadir of neutropenia or a terminal state had risks of developing bacteremic translocation.

In reports with a large number of patients, the most common symptoms associated with *Aeromonas* septicemia were fever (74 to 89%), jaundice (57%), abdominal pain (16 to 45%) and septic shock (40 to 45%) (Lau et al. 2000; Tsai et al. 2006). Similarly, these symptoms were observed in our patients except for jaundice. Because these symptoms are nonspecific, it is difficult to distinguish *Aeromonas* septicemia from those caused by other gram-negative septicemia by clinical features. The percentage of monomicrobial septicemia (100%) in our study was higher than that in previous reports (64 to 75.6%) (Lau et al. 2000; Llopis et al. 2004; Tsai et al. 2006). Our results may have been influenced by the presence of a few patients with hepatobiliary diseases. When polymicrobial septicemia occurs, *Escheri-*

chia coli, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* can be identified with *Aeromonas* species (Lau et al. 2000; Tsai et al. 2006). The mortality rate in this study was similar to the result of some previous reports, (Ko et al. 2000; Tsai et al. 2006). However, only in hospitalized patients, the mortality rate in our study was 40%, whereas Ko et al. (2000) reported 15%. The patients who required long-term hospitalization because of their poor conditions seemed to elevate the mortality rate, suggesting that *Aeromonas* septicemia can be fatal in immunocompromised patients.

In conclusion, we reported seven patients of *Aeromonas* septicemia in a university hospital in Japan. Immunocompromised conditions, such as hematological malignancy or cholangitis, and recent ingestion of raw fish or shellfish were important characteristics of developing *Aeromonas* septicemia. All patients were monomicrobial. Most of the isolates were susceptible to antimicrobial agents. However, the appearance of a drug-resistant isolate during the treatment indicates the need for caution in the selection of drugs.

Acknowledgments

This research was partially supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (no. 21591294 to K. Y.) from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and a grant from the Global Centers of Excellence Program, Nagasaki University.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

References

- Chan, F.K., Ching, J.Y., Ling, T.K., Chung, S.C. & Sung, J.J. (2000) *Aeromonas* infection in acute suppurative cholangitis: review of 30 cases. *J. Infect.*, **40**, 69-73.
- Furusu, A., Yoshizuka, N., Abe, K., Sasaki, O., Miyazaki, K., Miyazaki, M., Hirakata, Y., Ozono, Y., Harada, T. & other authors (1997) *Aeromonas hydrophila* necrotizing fasciitis and gas gangrene in a diabetic patient on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **12**, 1730-1734.
- Hazen, T.C., Fliermans, C.B., Hirsch, R.P. & Esch, G.W. (1978) Prevalence and distribution of *Aeromonas hydrophila* in the United States. *Appl. Environ. Microbiol.*, **36**, 731-738.
- Holmberg, S.D. & Farmer, J.J. 3rd (1984) *Aeromonas hydrophila* and *Plesiomonas shigelloides* as causes of intestinal infections. *Rev. Infect. Dis.*, **6**, 633-639.
- Huang, L.J., Chen, H.P., Chen, T.L., Siu, L.K., Fung, C.P., Lee, F.Y. & Liu, C.Y. (2006) Secondary *Aeromonas* peritonitis is associated with polymicrobial ascites culture and absence of liver cirrhosis compared to primary *Aeromonas* peritonitis. *APMIS*, **114**, 772-778.
- Janda, J.M. & Abbott, S.L. (2010) The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, **23**, 35-73.
- Janda, J.M., Guthertz, L.S., Kokka, R.P. & Shimada, T. (1994) *Aeromonas* species in septicemia: laboratory characteristics and clinical observations. *Clin. Infect. Dis.*, **19**, 77-83.
- Ko, W.C., Lee, H.C., Chuang, Y.C., Liu, C.C. & Wu, J.J. (2000) Clinical features and therapeutic implications of 104 episodes of monomicrobial *Aeromonas* bacteraemia. *J. Infect.*, **40**, 267-273.
- Ko, W.C., Yu, K.W., Liu, C.Y., Huang, C.T., Leu, H.S. & Chuang, Y.C. (1996) Increasing antibiotic resistance in clinical isolates of *Aeromonas* strains in Taiwan. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **40**, 1260-1262.
- Lau, S.M., Peng, M.Y. & Chang, F.Y. (2000) Outcomes of *Aeromonas* bacteremia in patients with different types of underlying disease. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, **33**, 241-247.
- Llopis, F., Grau, I., Tubau, F., Císnal, M. & Pallares, R. (2004) Epidemiological and clinical characteristics of bacteraemia caused by *Aeromonas* spp. as compared with *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Scand. J. Infect. Dis.*, **36**, 335-341.
- Palumbo, S.A., Maxino, F., Williams, A.C., Buchanan, R.L. & Thayer, D.W. (1985) Starch-Ampicillin Agar for the Quantitative Detection of *Aeromonas hydrophila*. *Appl. Environ. Microbiol.*, **50**, 1027-1030.
- The Clinical and Laboratory Standards Institute (2010) Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline-Second Edition, vol. **30**. Pennsylvania.
- Tsai, M.S., Kuo, C.Y., Wang, M.C., Wu, H.C., Chien, C.C. & Liu, J.W. (2006) Clinical features and risk factors for mortality in *Aeromonas* bacteremic adults with hematologic malignancies. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, **39**, 150-154.



RESEARCH ARTICLE

The glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl protease Yps1 is transcriptionally regulated by the calcineurin-Crz1 and Slr2 MAPK pathways in *Candida glabrata*

Taiga Miyazaki¹, Koichi Izumikawa¹, Shunsuke Yamauchi¹, Tatsuo Inamine², Yohsuke Nagayoshi¹, Tomomi Saijo¹, Masafumi Seki¹, Hiroshi Kakeya¹, Yoshihiro Yamamoto¹, Katsunori Yanagihara¹, Yoshitsugu Miyazaki³, Akira Yasuoka⁴ & Shigeru Kohno¹

¹Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan; ²Department of Pharmacotherapeutics, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; ³Department of Bioactive Molecules, National Institutes of Infectious Diseases, Tokyo, Japan; and ⁴Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

Correspondence: Taiga Miyazaki, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan. Tel.: +81 95 819 7273; fax: +81 95 849 7285; e-mail: taiga-m@nagasaki-u.ac.jp

Received 28 September 2010; revised 5 March 2011; accepted 11 April 2011.
Final version published online 16 May 2011.

DOI:10.1111/j.1567-1364.2011.00734.x

Editor: Richard Calderone

Keywords

yapsin; cell wall integrity; Mpk1.

Abstract

In the pathogenic fungus *Candida glabrata*, the *YPS1* gene, which encodes a glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl protease, is required for cell wall integrity and virulence. Although the expression of *YPS1* has been studied in *Saccharomyces cerevisiae*, the transcriptional regulation of this gene in *C. glabrata* is not well understood. Here, we report that *C. glabrata* Yps1 is required for cell growth at elevated temperatures, and that the heat-induced expression of *YPS1* is regulated predominantly by the calcineurin-Crz1 pathway and partially by the Slr2 MAPK pathway. Although a total of 11 *YPS* genes are present in the *C. glabrata* genome, the loss of transcriptional induction in a calcineurin mutant was observed only for *YPS1*. The results of a *YPS1* promoter-*lacZ* reporter assay using a series of constructs with mutated promoter elements indicated that the transcription factor Crz1 binds to multiple sites in the promoter region of *YPS1*. To date, as none of the putative Crz1 targets in *C. glabrata* have been characterized using a Δ *crz1* mutant, monitoring the expression of *YPS1* represents an effective method for measuring the activity of the calcineurin-Crz1 signaling pathway in this fungus.

Introduction

In *Saccharomyces cerevisiae*, a family of five glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl proteases (Yps1-3, Yps6, and Yps7), known as yapsins, are required for maintaining cell wall integrity (Krysan *et al.*, 2005; Gagnon-Arsenault *et al.*, 2006). Yapsins have also been identified in the opportunistic fungal pathogen *Candida glabrata*, which contains 11 *YPS* genes (*YPS1*, *YPS2*, *YPS7*, and a cluster of eight *YPS* genes), encoding Yps proteases that play an important role in cell wall remodeling by removing glycosylphosphatidylinositol-anchored cell wall proteins, such as the adhesin Epa1, from the cell wall (Kaur *et al.*, 2007). Kaur *et al.* (2007) have also demonstrated that among the 11 *YPS* genes, *YPS1* plays a primary role in the survival of *C. glabrata* within macrophages and virulence in a mouse model of disseminated candidiasis. Although the expression of *S. cerevisiae* *YPS1* is induced in association with active cell

wall synthesis or remodeling under cell wall-damaging conditions, and is coregulated by the Pkc1-Mpk1/Slr2 and calcineurin-signaling pathways (Krysan *et al.*, 2005; Gagnon-Arsenault *et al.*, 2006), it is not known whether these regulation mechanisms are active in *C. glabrata*. In this study, we therefore attempted to determine whether the Slr2 pathway and calcineurin are involved in the transcriptional regulation of *YPS1* in *C. glabrata*.

Materials and methods

Strains and culture conditions

The *C. glabrata* strains used in this study are listed in Table 1. *Candida glabrata* cells were routinely propagated at 30 °C in synthetic complete medium (SC) or SC lacking uracil (SC-ura) or tryptophan (SC-trp) to maintain plasmid selection (Kaiser *et al.*, 1994).