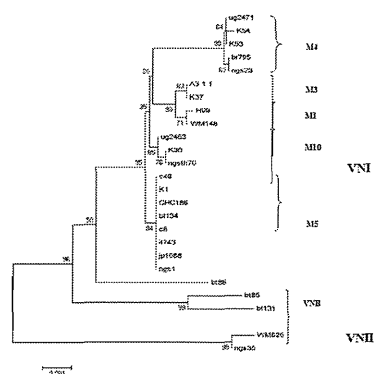


臨床分離株 35 株は、すべて血清型 A、交配型 MAT  $\alpha$ 、*Cryptococcus neoformans* var. *grubii* であった。35 の臨床分離株のうち、32 株が VNI、3 株は VNII と確認された。VNI のうち 31 株は、CAP59、GPD1、LAC1、PLB1、SOD1、URA5、IGS1 の Allele type が 1、3、19、5、2、13、1 となり、MLST Sequence type46 と同定された。診療録を入手できた 26 症例中 9 例は免疫正常で、残りの 17 人の患者は悪性腫瘍、長期のステロイド使用など基礎疾患や危険因子があり、長崎大学病院の保存株の大部分は、遺伝的に均一であった。

図 2 に neighbor-joining 法による解析結果を示す。

図2. クリプトコックスのgenotyping Neighbor-joining法・結果



ngs23, 1, 37, 35 は長崎大学病院にて分離された臨床分離株であり、VNII の 3 株を除いて、32 株はすべて VNI に分類された。VNII に分類された 3 例について、全例が死亡症例であったが、死亡原因とクリプトコックス症の明らかな関連性は示されなかった。

2. non-HIV population におけるクリプトコックス症の疾患感受性遺伝子解析  
候補遺伝子アプローチ法により、Toll-like receptor 9(TLR9)遺伝子の SNPs について、48 例のクリプトコックス症患者の血液由来 gDNA を用いて解析した。TLR9 の SNPs のデータベースより、解析候補のローカス

として rs352140、rs187084 について塩基配列を解析した。コントロールと比較して、何れのローカスにおいても、有意差をもった SNP は認められず、TLR9 の 2 つのローカスにおける SNPs は認められなかった (表 5)。

表5. non-HIV populationにおけるクリプトコックス症の疾患感受性遺伝子解析・患者背景 48例 TLR9の解析結果

	No.(% frequency)						$\chi^2$	P
	Genotype			Allele				
rs352140	C/T	C/C	T/T	C	T			
Control	55 (48.6)	29 (25.7)	29 (25.7)	113(50)	113 (50)			
cryptococcosis	17 (45.6)	12 (30.8)	10 (26.6)	41 (52.6)	37 (47.4)	0.104	0.7466	
rs187084	A/A	G/A	G/G	A	G	$\chi^2$	P	
Control	4 (17.4)	16 (69.6)	3 (13.0)	24 (52.2)	22 (47.8)			
cryptococcosis	7 (18.9)	15 (40.5)	15 (40.5)	29 (39.2)	45 (60.5)	1.9394	0.164	

MBL 遺伝子の SNPs について、23 例のクリプトコックス症患者の血液由来 gDNA を用いてシーケンスによる解析を施行した。今回、解析した 15 例について、MBL 遺伝子に有意な SNPs を認めなかった。

#### D. 考察

本邦におけるクリプトコックス症について、臨床病態、感染危険因子などについて後方視的な調査を自施設の症例と、アンケート調査によって、全国の 576 施設から調査を行った。

自験例の解析では、1977 年から 2012 年までに 151 例の non-HIV population におけるクリプトコックス症例を解析した。約半分の症例は、基礎疾患を有しない症例で胸部レントゲンの異常所見（無症状）を契機に診断されていた。基礎疾患を有する場合は、糖尿病が最多で、血液疾患、関節リウマチなどの膠原病がその感染危険因子となり、ステロイドの投与歴も重要なリスクとなることが判明した。一方、今回の全国アンケート調査では、基礎疾患の有無については半数ずつであった。基礎疾患として

多い疾患は、我々の自施設のデータと類似していた。関節リウマチについて、ステロイド薬の使用に関するアンケート調査はないが、クリプトコックス症発症の要因の一つと考えられる。

自験例の解析では、脳髄膜炎を合併しやすい因子や予後予測因子、すなわち、高齢、低栄養状態でリンパ球数が低く、CRP 値と血清クリプトコックス抗原価が高いといった点が危険因子である新しい知見を得た。これらは、診断後治療を開始する時点で、臨床的にきわめて重要な情報となる。また、放射線学的な解析では、基礎疾患を有する場合と有さない場合で、レントゲン所見条に、優位な相違がないこともわかり、重要な新しい所見となった。一方で、レントゲン上の異常所見の大きさ（陰影の大きさ）に応じて、血清クリプトコックス抗原価が高くなることを証明した。病変部のクリプトコックスの菌量（抗原量）との相関があるものと思われる。治療については、自験例の解析では、基礎疾患、脳髄膜炎の有無に応じて、どちらも認められない場合はアゾール系薬の3ヶ月投与、基礎疾患を有し、脳髄膜炎を有さない場合は、アゾール系薬の6ヶ月の投与が行われ、良好な治療成績を認めていた。一方で、アンケート調査の解析では、脳髄膜炎を有さない肺クリプトコックス症においては、高い頻度で適正な抗真菌薬であるアゾール系薬が選択されていたものの、脳髄膜炎を合併するクリプトコックス症では、初期治療として標準薬であるアムホテリシン B 製剤が選択されていた症例は44%と低い使用率であり、適正使用が十分にできていない可能性が認められた。治療期間については、アンケート調査において、基礎疾患を有さない場合、3ヶ月で終了した症例が約50%、基礎疾患を有

する場合、6ヶ月で終了した症例は約40%で、我々の自験例よりも長期間投与する傾向にあることが判明した。米国 IDSA のガイドラインでは、non-HIV population における治療期間は6-12ヶ月を推奨されているが、今回の我々のデータから、少なくとも基礎疾患を有さない場合は、3ヶ月の治療期間でも十分であることを示している。HIV 感染者におけるクリプトコックス感染症の臨床解析は少なくないが、本邦のように HIV 感染者が少ない背景で、これだけ多数の症例の解析を行った研究は他になく、重要なデータとなったと考えられる。

本邦で分離されたクリプトコックスの genotyping では35株中32株が VNI に分類された。この結果は、ほかの極東諸国である中国や韓国と同様の結果であり、多様な genotype による感染症ではないことが証明された。

健常人にも感染を呈する可能性があるクリプトコックス症について、発症する健常人と発症しない健常人の免疫学的な差（何らかの疾患感受性遺伝子の SNPs）に着目し、研究をおこなった。TLR9、MBL の SNPs 解析では、有意な SNP を認めなかったが、研究方法が煩雑であること、コントロール症例の SNPs の解析も行う必要などがあり、将来的に研究方法を変更し、解析を進める必要がある。疾患感受性遺伝子が同定されれば、将来的に、クリプトコックス症の罹患率を下げることも可能となる。

## E. 結論

本邦における、non-HIV population におけるクリプトコックス症について、臨床解析や遺伝子解析という多角的なアプローチで、生体側の感染危険因子と本邦におおいてクリプトコックス症を来す菌の血清型が

ほぼ単一であることが証明され、新たな知見を得た。

F. 健康危険情報  
特記事項なし

G. 研究発表  
論文発表

a. 英文

1. Izumikawa K, Motoi N, Takaya H, Miyamoto A, Eishi Y, Yoshimura K, Kishi K. A case of concurrent sarcoidosis, aortitis syndrome and Crohn's disease. Intern Med. 50:2915-2917, 2011
2. Izumikawa K, Kohno Y, Izumikawa K, Hara K, Hayashi H, Maruyama H, Kohno S. Eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans possibly caused by *Ascaris suum*: a case report and review of recent literatures. Jpn J Infect Dis. 64:428-432, 2011
3. Kohno S, Izumikawa K, Takeya H, Miyazaki Y, Ogawa K, Amitani R, Niki Y, Kurashima A. Clinical efficacy and safety of micafungin in Japanese patients with chronic pulmonary aspergillosis: a prospective observational study. Med Mycol. 49:688-93, 2011
4. Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Takazono T, Morinaga Y, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S. Diagnostic significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward. Med Mycol. 49:581-7, 2011
5. Tashiro M, Izumikawa K, Minematsu A, Hirano K, Iwanaga N, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S. Antifungal susceptibilities of *Aspergillus fumigatus* clinical isolates in Nagasaki, Japan. Antimicrob Agents Chemother. 56:584-7, 2012
6. Takazono T, Izumikawa K, Nagayoshi Y, Tanaka A, Mihara T, Kosai K, Saijo T, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kamihira S, Kohno S. Evaluation of the Cica Fungi Test Candida, a novel serum *Candida* mannan antigen kit, and its comparison with Cand-Tec in candidemia patients. Jpn J Infect Dis. 64:116-20, 2011
7. Miyazaki T, Izumikawa K, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Yasuoka A, Kohno S. The glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl protease Yps1 is

- transcriptionally regulated by the calcineurin-Crz1 and Slt2 MAPK pathways in *Candida glabrata*. FEMS Yeast Res. 11:449-56, 2011
8. Miyazaki T, Izumikawa K, Nagayoshi Y, Saijo T, Yamauchi S, Morinaga Y, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Functional characterization of the regulators of calcineurin in *Candida glabrata*. FEMS Yeast Res. 11:621-30, 2011
  9. Gyotoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. Med Mycol. 2011 Dec 13.
  10. Tashiro M, Kimura S, Tateda K, Saga T, Ohno A, Ishii Y, Izumikawa K, Tashiro T, Kohno S, Yamaguchi K. Pravastatin inhibits farnesol production in *Candida albicans* and improves survival in a mouse model of systemic candidiasis. Med Mycol. 2011 Sep 28
  11. Tagawa T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Miyazaki T, Hara A, Amenomori M, Fujita H, Sakamoto N, Izumikawa K, Yamamoto Y, Kohno S, Hayashi T, Nagayasu T. Immediate single lobar retransplantation for primary graft dysfunction after living-donor lobar lung transplantation: Report of a case. Surg Today. 41:1447-9, 2011
  12. Morinaga Y, Yanagihara K, Araki N, Harada Y, Yamada K, Akamatsu N, Matsuda J, Nishino T, Hasegawa H, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yasuoka A, Kohno S, Kamihira S. Clinical characteristics of seven patients with *Aeromonas* septicemia in a Japanese hospital. Tohoku J Exp Med. 225:81-4, 2011
  13. Yamada K, Yanagihara K, Araki N, Harada Y, Morinaga Y, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Hasegawa H, Kohno S, Kamihira S. In vivo efficacy of KRP-109, a novel elastase inhibitor, in a murine model of severe pneumococcal pneumonia. Pulm Pharmacol Ther. Epub ahead, 2011
  14. Kobayashi T, Kakeya H, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Ohno H, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S. Synergistic antifungal effect of lactoferrin with azole antifungals against *Candida albicans* and a proposal for a new treatment method for invasive candidiasis. Jpn J Infect Dis. 64:292-6, 2011
  15. Tanaka A, Seki M, Yamahira S, Noguchi H, Kosai K, Toba M, Morinaga Y, Miyazaki T, Izumikawa

- K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohda N, Kohno S. *Lactobacillus pentosus* strain b240 suppresses pneumonia induced by *Streptococcus pneumoniae* in mice. *Lett Appl Microbiol*. Epub ahead, 2011
16. Yamada K, Yanagihara K, Hara Y, Araki N, Harada Y, Morinaga Y, Matsuda J, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Kohno S, Kamihira S. Clinical features of bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary hospital. *Tohoku J Exp Med* 224:61-7, 2011
  17. Nakamura S, Yanagihara K, Araki N, Yamada K, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Kamihira S, Kohno S. High-dose tobramycin inhibits lipopolysaccharide-induced MUC5AC production in human lung epithelial cells. *Eur J Pharmacol*. Epub ahead, 2011
  18. Kosai K, Seki M, Tanaka A, Morinaga Y, Imamura Y, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tomono K, Kohno S. Increase of apoptosis in a murine model for severe pneumococcal pneumonia during Influenza A virus infection. *Jpn J Infect Dis*. 64:451-7, 2011
  19. . Izumikawa K, Tashiro M, Kohno S. Management of chronic pulmonary aspergillosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1272:40-8, 2012.
  20. 3. Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, Miyazaki Y, Yoshinari T, Kartsonis NA, Niki Y. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Oct 3.
  21. 4. Takazono T, Izumikawa K, Yoshioka S, Matsuo N, Yamakawa M, Suyama N, Kohno S. Possible pulmonary cryptococcosis in a patient with Crohn's disease during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: a case report and literature review. *Jpn J Infect Dis*. 65:461-4, 2012.
  22. 5. Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H, Ngamskulrungrroj P, Umeyama T, Takazono T, Tashiro M, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyzaki Y, Kohno S. Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol*. 2012 Aug 17.
  23. 6. Nagaoka K, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Ohkusu K, Kohno S. A case of multiple lung abscesses caused by *Actinomyces graevenitzi* mimicking acute pulmonary coccidioidomycosis. *J Clin*

- Microbiol. 50:3125-8, 2012.
24. 7. Tashiro M, Izumikawa K, Hirano K, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S. Correlation between triazole treatment history and susceptibility in clinically isolated *Aspergillus fumigatus*. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jul 2.
25. 8. Izumikawa K, Yamamoto Y, Mihara T, Takazono T, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yanagihara K, Mine M, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S. Bronchoalveolar lavage galactomannan for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. Med Mycol. 50:811-7, 2012.
26. 9. Yamamoto Y, Izumikawa K, Hosogaya N, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Sakamoto N, Ishimatu Y, Kakeya H, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S. A case of refractory chronic respiratory tract infection due to *Pseudomonas aeruginosa* successfully controlled by combination of clarithromycin and azithromycin. Intern Med. 51:1383-6, 2012.
27. 10. Yamamoto Y, Izumikawa K, Hashiguchi K, Fukuda Y, Kobayashi T, Kondo A, Inoue Y, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Kakeya H, Yanagihara K, Kohno S. The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. J Infect Chemother. 18:241-6, 2012.
28. 11. Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kiya T, Matsuda J, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yasuoka A, Tashiro T, Kamihira S, Kohno S. Active surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with the BD GeneOhm MRSA™ assay in a respiratory ward in Nagasaki, Japan. Jpn J Infect Dis. 65:33-6, 2012.
29. 12. Tashiro M, Izumikawa K, Minematsu A, Hirano K, Iwanaga N, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S. Antifungal susceptibilities of *Aspergillus fumigatus* clinical isolates in Nagasaki, Japan. Antimicrob Agents Chemother. 56:584-587, 2012.
30. Yamamoto Y, Izumikawa K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S: Prospective randomized comparison study of piperacillin/tazobactam and meropenem for healthcare-associated pneumonia in Japan. J Infect Chemother. 19:

31. Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, Miyazaki Y, Yoshinari T, Kartsonis NA, Niki Y: A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 32: 387-397, 2013
32. Hosogaya N, Miyazaki T, Nagi M, Tanabe K, Minematsu A, Nagayoshi Y, Yamauchi S, Nakamura S, Imamura Y, Izumikawa K, Takeya H, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kugiyama K, Kohno S: The heme-binding protein Dap1 links iron homeostasis to azole resistance via the P450 protein Erg11 in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 13: 411-421, 2013
33. Nagaoka K, Yanagihara K, Harada Y, Yamada K, Migiyama Y, Morinaga Y, Hasegawa H, Izumikawa K, Takeya H, Nishimura M, Kohno S: Macrolides inhibit *Fusobacterium nucleatum*-induced MUC5AC production in human airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 57: 1844-1849, 2013
34. Mihara T, Izumikawa K, Takeya H, Ngamskulrungraj P, Umeyama T, Takazono T, Tashiro M, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S: Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol.* 51: 252-260, 2013
35. Harada Y, Yanagihara K, Yamada K, Migiyama Y, Nagaoka K, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Takeya H, Kohno S: In vivo efficacy of daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a mouse model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 57: 2841-2844, 2013
36. Tanaka A, Nakamura S, Seki M, Fukudome K, Iwanaga N, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Takeya H, Yanagihara K, Kohno S: Toll-like receptor 4 agonistic antibody promotes innate immunity against severe pneumonia induced by coinfection with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Vaccine Immunol.* 20: 977-985, 2013
37. Kaku N, Yanagihara K, Morinaga Y, Izumikawa K, Nagashima S, Takeya H, Yamamoto Y, Fukuda M, Takatani H, Fukuda M, Hashiguchi K, Kohno S: The definition of healthcare-associated pneumonia (HCAP) is insufficient for the medical environment in Japan: a comparison of HCAP and nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP). *J Infect Chemother.* 19: 70-76, 2013
38. Migiyama Y, Kaneko Y, Yanagihara K, Morohoshi T, Morinaga Y, Nakamura S, Miyazaki T, Hasegawa H, Izumikawa K,

- Takeya H, Kohrogi H, Kohno S: Efficacy of AiiM, an *N*-acylhomoserine lactonase, against *Pseudomonas aeruginosa* in a mouse model of acute pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 57: 3653-3658, 2013
39. Yamada K, Yanagihara K, Kaku N, Harada Y, Migiyama Y, Nagaoka K, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Takeya H, Hasegawa H, Mikamo H, Kohno S: Azithromycin attenuates lung inflammation in a mouse model of ventilator associated pneumonia by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 57: 3883-3888, 2013
40. Iwanaga N, Fukuda Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Takeya H, Yanagihara K, Soda H, Tashiro T, Kohno S: Necrotizing pneumonia due to femoral osteomyelitis caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Intern Med.* 52: 1531-1536, 2013
41. Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Hayashi T, Nagayasu T, Kohno S: A case series of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and a new proposal. *Jpn J Infect Dis.* 66: 312-316, 2013
42. Miyazaki T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Matsumoto K, Hayashi H, Izumikawa K, Izumikawa K, Nagayasu T: Partial lung resection of supernumerary tracheal bronchus combined with pulmonary artery sling in an adult: report of a case. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* Jul 13. [Epub ahead of print], 2013
43. Takazono T, Izumikawa K, Suyama N, Kohno S. Cavitary pulmonary metastases and aspergillosis: an autopsy case. *Intern Med.* 52: 1751-1752, 2013
44. Yamada K, Yanagihara K, Kaku N, Harada Y, Migiyama Y, Nagaoka K, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Takeya H, Hasegawa H, Yasuoka A, Kohno S. In vivo efficacy of biapenem with ME1071, a novel metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) inhibitor, in a murine model mimicking ventilator-associated pneumonia caused by MBL-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents.* 42: 238-243, 2013
45. Nagaoka K, Yanagihara K, Harada Y, Yamada K, Migiyama Y, Morinaga Y, Izumikawa K, Takeya H, Nakashima M, Nishimura M, Kohno S. Establishment of a new murine model of liver abscess due to *Fusobacterium necrophorum* via injection into caudal vein. *J Med Microbiol.* Aug 21, 2013, accepted
46. Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A,



- Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis.* Sep 26, 2013, accepted
47. Izumikawa K, Izumikawa KI, Takazono T, Kosai K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Hara K, Kohno S. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a review of the Japanese literature. *J Infect Chemother.* Sep 30, 2013, accepted
48. Nagaoka K, Yanagihara K, Morinaga Y, Nakamura S, Harada T, Hasegawa H, Izumikawa K, Ishimatsu Y, Kakeya H, Nishimura M, Kohno S. *Prevotella intermedia* induces severe bacteremic pneumococcal pneumonia in mice with up-regulated platelet-activating factor receptor. *Infect Immun.* Nov 18, 2013, accepted
49. Morinaga Y, Yanagihara K, Gyotoku H, Oshima K, Izumikawa K, Yamasaki N, Kakeya H, Hayashi T, Fukuoka J, Nagayasu T, Kohno S. Pulmonary artery pseudoaneurysm caused by *Streptococcus constellatus*. *Int J Infect Dis.* Nov 17, 2013, accepted
- b. 和文
- ①雑誌 (総説も含む)
1. 泉川公一: アスペルギルス薬剤耐性機序に関する疫学研究と治療法の最適化研究 *The Japanese journal of antibiotics* 64(1): 22-34, 2011
  2. 藤田華子、石松祐二、原敦子、雨森美里、坂本憲穂、泉川公一、山本善裕、柳原克紀、山崎直哉、田川努、永安武、河野 茂 生体肺移植を施行した耐性緑膿菌感染合併の嚢胞性線維症の1例 *Therapeutic research* 6: 798-800, 2011
  3. 掛屋弘、今村圭文、宮崎泰可、泉川公一、山本善裕、田代隆良、河野茂 慢性真菌感染症、最新の知見 *感染症学雑誌* 85(4): 333-339, 2011
  4. 泉川公一: 肺アスペルギルス症の新しい試み *呼吸* 8: 692-699, 2011
  5. 泉川公一: 呼吸器材料を用いた肺炎球菌抗原検出法の有用性 *Medical Technology* 3: 223-225, 2011
  6. 永吉洋介、泉川公一、河野 茂: 呼吸器疾患の新治療 キャンディン系抗真菌薬 *呼吸* 9:801-805, 2011

7. 中村茂樹、泉川公一：【注目される抗菌薬・抗菌薬療法】ガレノキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシンの実力 呼吸器内科 20(1): 1-8, 2011
8. 平野勝治、泉川公一：【抗菌薬の使い方 感染症の基本的考え方と抗菌薬の適正使用】免疫不全患者の感染症 アスペルギルス症の診断と治療 月刊レジデント 4(9): 100-110, 2011
9. 長岡健太郎、泉川公一：【新版 感染症診療実践ガイド 有効な抗菌薬の使いかたのすべて】主な感染症に対する実地医家の抗菌薬使用の実際 主要感染症からみた抗菌薬の選択と使用の実際 マイコプラズマ肺炎 Medical Practice 28: 301-306, 2011
10. 高園貴弘、泉川公一：慢性肺アスペルギルス症の診断と治療 最新の知見 日本医事新報 4536: 74-80, 2011
11. 1.井上祐一、近藤 晃、泊 慎也、村岡昌司、中村洋一、泉川公一、山本 善裕、柳原克紀、田代隆良、河野 茂 肺非結核性抗酸菌症に合併した難治性気胸に対するEWSの使用経験 キュレットを利用したEWS充填の有用性について 気管支学 34(5):442-449, 2012
12. 岩永直樹、中村茂樹、田中章貴、福田雄一、今村圭文、宮崎泰可、泉川公一、掛屋 弘、山本善裕、柳原克紀、早田 宏、田代隆良、河野 茂  $\gamma$ -グロブリン大量療法が奏功したと思われる成人インフルエンザ脳炎の1例 感染症学雑誌 86(3): 295-299, 2012
13. 泉川公一、河野 茂 【臨床各科におけるDDSの現況】深在性真菌症に対するDDS Drug Delivery System 27(2) : 93-105,2012
14. 吉田将孝、泉川公一 目で見える真菌と真菌症 診療科・基礎疾患から見た大切な真菌症 呼吸器科・慢性呼吸器疾患(図説) 化学療法の領域 28(10) : 1984-1995, 2012
15. 田代将人、泉川公一 【抗菌薬多剤併用療法の理論と実践】真菌感染症に対する抗真菌薬併用療法(解説/特集) 化学療法の領域 28(9) : 1864-1871,2012
16. 泉川公一、河野 茂 【非腫瘍性気道病変のすべて】先天性ならびに遺伝子異常に伴う気道病変 Cystic fibrosis(嚢胞性線維症) 日本胸部臨床 71 : S94-S100, 2012
17. 泉川公一 呼吸器真菌症の治療戦略 アスペルギルス症について(解説) 感染症道場 1(2):46-53, 2012
18. 泉川公一、河野 茂 10年間で得られたキャンディン系抗真菌薬の位置付け(総説) 感染症 42(6): 203-212, 2012
19. 泉川公一、河野 茂 【深在性真菌症の新規治療薬-カスポファンギン-】カスポファンギンの国内第III相臨床試験の結果について 化学療法の領

域 28 (6) : 1346-1355,2012

20. 井上祐一、平山達朗、近藤 晃、泊 慎也、宮崎泰可、泉川公一、掛屋 弘、山本善裕、柳原克紀、田代隆良、河野 茂；肺炎球菌感染を併発したインフルエンザ肺炎に、脳梁膨大部病変を伴う脳症を合併した1成人例；感染症学雑誌；87；451-456；2013
21. 泉川公一、田代将人、河野 茂；薬剤耐性アスペルギルスの現状、耐性獲得機序と今後；日本化学療法学会雑誌；61；149-156；2013
22. 平野勝治、泉川公一、河野 茂；重症・難治性肺炎治療へのアプローチ 重症非定型肺炎の病態と治療プロセス-2 肺炎マイコプラズマ；感染と抗菌薬；16；157-163；2013
23. 小佐井康介、泉川公一、河野 茂；画像から読み解く肺炎の病態・診断・治療 マイコプラズマ肺炎；呼吸器内科；24；21-26；2013
24. 武田和明、泉川公一、河野 茂；シリーズ・検査法 解説 肺炎球菌の抗原検出；感染症内科；1；196-199；2013
25. 吉田将孝、泉川公一；シリーズ よく使う日常治療薬の正しい使い方 呼吸器内科における抗真菌薬の使い方～適応疾患、投与量、副作用・相互作用を理解する～；レジデントノート；15；1735-1739；2013

## ②図書

1. 泉川公一：真菌性肺炎。(藤田次郎(編): 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 17 呼吸器4 肺炎(改訂第2版), pp.200-204 最新医学社, 東京
2. 泉川公一：肺炎球菌尿中抗原検査法の活用。(渡辺 彰、二木芳人、青木洋介(編): 感染症診療 Pro&Con, pp.18-20, 南江堂, 東京
3. 泉川公一：侵襲的・非侵襲的検査方法の種類とその適応は？。(河野茂(編): ガイドラインサポートブック ハンドブック 呼吸器感染症, pp. 197-199, 医薬ジャーナル社, 大阪
4. 泉川公一、栗原慎太郎、塚本美鈴：呼吸器感染症対策 院内感染対策講習会テキスト(平成23年度) pp. 57-74
5. 泉川公一、栗原慎太郎、塚本美鈴：呼吸器感染症対策 院内感染対策講習会テキスト(平成23年度) pp. 57-74
6. 泉川公一、河野 茂：マイコプラズマ抗体 (富野康日己(編): 臨床検査基準値 express, pp. 333, 中外医学社, 東京
7. 高園貴弘、泉川公一、河野 茂：赤痢アメーバ抗体 (富野康日己(編): 臨床検査基準値 express, pp. 332, 中外医学社, 東京
8. 永吉洋介、泉川公一、河野 茂：ツツガムシ病リケッチア抗体、ワイルーフエリックス反応 (富野康日己(編):

臨床検査基準値 express, pp. 334,  
中外医学社, 東京

学会発表  
国際学会

1. Izumikawa K, Izumikawa K, Kohno S: Clinical analysis of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with hypoxia. Joint Congress of The 5th Meeting of the Asian Organization for Mycoplasmaology (AOM) and The 38th Meeting of the Japanese Society of Mycoplasmaology (JSM), (長崎)
2. Mihara T, Izumikawa K, Saijo T, Takazono T, Tashiro M, Morinaga Y, Nakamura S, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y and Kohno S: Multilocus Sequence Typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. 8<sup>th</sup> International Conference of Cryptococcus & Cryptococcosis (チャールストン), 2011
3. Tashiro M, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro and Kohno S: Antifungal susceptibilities of *Aspergillus fumigatus* and sequence of cyp51A gene of azole-resistant isolates in Nagasaki, Japan. 21<sup>st</sup> ECCMID (ミラノ), 2011
4. Miyazaki T, Nagayoshi Y, Izumikawa K, Tashiro M, Kohno S: Functional Characterization of Endogenous Regulators of Calcineurin in *Candida glabrata*. 21<sup>st</sup> ECCMID (ミラノ), 2011
5. Nagayoshi Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Tashiro M, Takazono T, Kohno S: Functional characterization of the Slr2-regulated transcription factors, Rlm1 and SBF, in *Candida glabrata*. 21<sup>st</sup> ECCMID (ミラノ), 2011
6. Izumikawa K and Kohno S: Respiratory mycoses - pulmonary aspergillosis: pathogenesis and treatment. IUMS 2011 (サッポロ), 2011
7. Kawaguchi Y, Izumikawa K, Hirayama T, Ide S, Mihara T, Saijo T, Takazono T, Tashiro M, Morinaga Y, Nakamura S, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y and Kohno S: Multilocus Sequence Typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. APSR 2011 (シャンハイ), 2011
8. Yamada K, Yanagihara K, Araki N, Harada Y, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y,

- Yamada Y, Kamihira S and Kohno S: *In vivo* efficacy of biapenem in a murine model mimicking ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. ASM 2011 (ニューオーリンズ) , 2011
9. ASM 2011 (ニューオーリンズ) Harada Y, Yanagihara , Araki N, Yamada K, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yamada Y, Kamihira S and Kohno S: Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase(ESBL) producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the Nagasaki University Hospital. ASM 2011 (ニューオーリンズ) , 2011
  10. Yamada K, Yanagihara K, Araki N, Harada Y, Morinaga Y, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Hasegawa S, Kamihira S and Kohno S: *In vivo* biapenem with ME1071, a novel metallo- $\beta$ -lactamase inhibitor, in a murine model mimicking ventilator-associated pneumonia with metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. ICAAC 2011(シカゴ) , 2011
  11. Harada Y, Yanagihara K, Araki N, Yamada K, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Kamihira S and Kohno S : Efficacy of Daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a mouse model of haematogenous pulmonary infection. ICAAC 2011(シカゴ) , 2011
  12. Izumikawa K: Management of chronic pulmonary aspergillosis. 5<sup>th</sup> Advanced against Aspergillosis (イスタンブール)
  13. Ide S, Izumikawa K, Gyotoku H, Hirano K, Hosogaya N, Tashiro M, Mihara T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ikeda H, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Kanda T, Tashiro T, Kohno S: Bronchial Aspergillosis due to *Aspergillus udagawae*: a rare case report. 5<sup>th</sup> Advanced against Aspergillosis (イスタンブール)
  14. Tashiro M, Izumikawa K, Hirano K, Ide S, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S: Antifungal susceptibility of *Aspergillus fumigatus* and relationship with azole exposure in Nagasaki, JAPAN. 5<sup>th</sup> Advanced against Aspergillosis (イスタンブール)
  15. Hirano K, Izumikawa K, Tashiro M, Ide S, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S: A case of chronic pulmonary aspergillosis due to itraconazole low-susceptible *Aspergillus fumigatus* of which resistance acquired during long-term administration of itraconazole. 5<sup>th</sup> Advanced against

Aspergillosis (イスタンブール)

16. Yoshimura S, Tashiro M, Higashi Y S, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S: A case of chronic pulmonary aspergillosis due to itraconazole low-susceptible *Aspergillus fumigatus* of which resistance acquired during long-term administration of itraconazole. 13<sup>th</sup> APCCMI (北京)
17. Higashi Y, Hirano K, Takazono T, Hamada Y, Yoshimura S, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S: The correlation between serum trough levels and frequency of side effects of voriconazole at Nagasaki University Hospital, Nagasaki Japan. 13<sup>th</sup> APCCMI (北京)
18. Izumikawa K, Kohno S: The management of chronic pulmonary aspergillosis andazole resistance. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection (横浜)
19. Izumikawa K, Tashiro T, Tashiro M, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Kakeya H, Hayashi T, Yanagihara K, Nagayasu T, Kohno S: Pathological and clinical analysis of chronic pulmonary aspergillosis. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection (横浜)

20. Izumikawa K: Topics of pulmonary aspergillosis. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection (横浜)

国内学会

1. 泉川公一, 呼吸器感染症の検査診断法の再検討「喀痰検査・迅速検査」, 第85回日本感染症学会総会, 東京, 2011
2. 泉川公一, カンジダ症の疫学と病原因子解析, 第59回日本化学療法学会総会, 札幌, 2011
3. 泉川公一, クリプトコックス症の臨床と分子疫学研究, 第55回日本医真菌学会総会, 東京, 2011
4. 泉川公一, カンジダ症の臨床的問題点と当科の取り組み, 第55回日本医真菌学会総会, 東京, 2011
5. 泉川公一, 嚢胞性線維症と吸入療法の可能性, 第67回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部秋季学術講演会, 福岡, 2011
6. 1. 泉川公一 アスペルギルス症治療におけるカスポファンギンの位置づけ, 第60回日本化学療法学会, 長崎, 2012
7. 泉川公一 「難治性真菌症への挑戦 難治性肺真菌症 特にアスペルギルス症を取り巻く問題点」, 第86回日本感染症学会総会, 長崎, 2012
8. 泉川公一, 三原智、高園貴弘、中村茂

- 樹、今村圭文、宮崎泰可、掛屋弘、山本善裕、柳原克紀、河野茂 マウス接合菌感染モデルにおけるアムホテリシン B リポソーム製剤の吸入療法の有効性, 第 28 回日本 DDS 学会, 札幌, 2012
9. 泉川公一 真菌感染症の治療戦略 第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 福岡, 2012
10. 泉川公一 真菌の抗真菌薬耐性の現状と治療戦略 第 56 回日本医真菌学会総会, 多摩, 2012
11. 泉川公一 マイコプラズマ・ニューモニエ感染症の流行と重症化, 第 44 回日本小児感染症学会, 北九州, 2012
12. 泉川公一、河野 茂 臨床現場の抗菌薬用法・用量設定に PK-PD 理論はオールマイティか? ~呼吸器感染症を治療する立場から~, 第 28 回日本環境感染学会総会, 横浜, 2013
13. 泉川公一、河野 茂 呼吸器真菌症の病態生理と免疫応答; 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会; 東京; 2013
14. 泉川公一、河野 茂 呼吸器感染症におけるキノロン系薬の適正使用, 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013
15. 泉川公一、宮崎泰可、河野 茂 カンジダ症に対する新しい治療戦略, 第 87 回日本感染症学会学術講演会・第 61 回日本化学療法学会総会, 横浜, 2013
16. 泉川公一、河野 茂; 薬剤耐性アスペルギルスと臨床的問題, 第 57 回日本医真菌学会総会, 東京, 2013
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
- 特許取得  
特記事項なし
- 実用新案登録  
特記事項なし
- その他  
特記事項なし

平成23年度-25年度

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
「地域流行型真菌症の疫学調査、診断治療法の開発に関する研究」班

### 総合研究報告書

移植等の易感染性患者に発症する深在性真菌症の臨床疫学的研究

研究分担者	高倉俊二	京都大学医学研究科	臨床病態検査学
研究協力者	長尾美紀	京都大学医学研究科	臨床病態検査学
	山本正樹	京都大学医学研究科	臨床病態検査学
	一山 智	京都大学医学研究科	臨床病態検査学

研究要旨 現代の医療において免疫抑制治療と抗真菌薬の進歩に伴い、深在性真菌症の患者背景・菌種・薬剤感受性に大きな変化がみられる。このような患者における侵襲性真菌症のリスク因子の同定と予後改善を目的として、京都大学病院における生体肝移植後の患者に発症する感染症サーベイランス、およびカンジダ血症患者の診療内容と予後の関連に関する後ろ向き調査を行った。また、肺移植後の肺アスペルギルス症について、予防抗真菌薬と発生状況、拒絶反応との鑑別についての検討を行った。サーベイランスの結果、周術期の抗菌薬・抗真菌薬予防投与の進歩により、肝移植後1ヵ月以内の深在性真菌症は発症が抑制されていることが判明した。一方で院内酵母様真菌血症症例の解析により、免疫抑制や抗真菌薬投与歴と非カンジダ真菌血症の関連も示唆された。また、診療内容と予後については、より早期からの経験的治療の対象とすべき群として、リスク因子の中でも高致死率に関わる因子（人工呼吸、腎不全、長期ICU）を同定した。また、肺移植後の肺アスペルギルス症に対し、イトラコナゾールによる予防は有効だが、投与期間を1年程度に延長することが望ましいことが示唆された。

#### A. 研究目的

生体肝移植後の感染症サーベイランスにより侵襲性真菌感染のリスク因子、真菌性眼内炎のリスク因子を同定し、酵母様真菌感染症の疫学情報を更新する。

侵襲性カンジダ症の予後の改善のために、カンジダ血症症例の診療内容を評価し、問題点ないし課題を発見する。

肺移植症例において、慢性期に現れる肺病変について、真菌感染症（とくにアスペ

ルギルス症）と慢性拒絶反応との鑑別ポイントを探索する。

#### B. 研究方法

##### 1. 生体肝移植後感染症サーベイランス

2011年1月～2012年6月までの京都大学病院における全ての生体肝移植後患者において、術後感染のサーベイランスを行い、深在性真菌症の予測因子、予後因子を検索した。



## 2. カンジダ血症における真菌性眼内炎の発症に関連する因子の解析

2006年～2010年までの京都大学病院における全てのカンジダ血症症例をレビューし、臨床背景、発症時の病態、菌種と真菌性眼内炎の有無について検索し、真菌性眼内炎の発生率、発症予測因子について統計解析を行った。

## 3. 非カンジダ酵母様真菌に注目した真菌血症の予後因子の解析

2004年～2009年までの京都大学病院における全ての真菌血症症例をレビューし、臨床背景、発症時の病態、菌種、治療と予後を統計解析し、非カンジダ真菌血症の予測因子、予後因子を検索した。

## 4. 京都大学病院における ACTIONs

### Bundle を用いたカンジダ血症に対する診療の評価

2010年～2011年において、京都大学病院で血液培養からカンジダ属を検出した全症例を対象にし、真菌症フォーラムの提唱する侵襲性カンジダ症の診療支援ツールである ACTIONs Bundle を用いて評価を行った。各項目の遵守率・該当率に基づいて、予後と項目との関連を解析した。

## 5. 肺移植後肺アスペルギルス症の検討

肺移植後の患者を対象に、抗真菌薬予防（薬剤、血中濃度）と肺アスペルギルス症発症との関連を後ろ向きに検討した。

## C. 研究結果

### 1. 生体肝移植後感染症サーベイランスにおける深在性真菌症

18ヵ月間のサーベイランス期間中に101例の生体肝移植が施行され、40例（39.6%）が1ヵ月以内に腹膜炎、胆管炎をはじめとした手術関連感染を発症し、うち半数で二次性菌血症をみとめた。2001年～2002年

に実施した111例を対象とした同サーベイランス時（38.7%）と発症率はほぼ同等であった。菌種においてはMRSA、緑膿菌感染は減少していたが、*Enterococcus faecium* やESBL産生グラム陰性桿菌の割合、および二次性菌血症の発生率は増加していた。カンジダによる腹膜炎、真菌血症は2001年～2002年間に2例より認めていたが、今期は1例も認めなかった。

### 2. カンジダ血症における真菌性眼内炎の発症に関連する因子の解析

期間内に眼科的精査が行われたカンジダ血症96症例（真菌性眼内炎の25例含む）の解析にて、*Candida albicans*、血中 $\beta$ -Dグルカン高値が眼内炎合併に関連する有意な独立した因子であることを論文報告した。

### 3. 非カンジダ酵母様真菌に注目した真菌血症の予後因子の解析

期間内に認めた真菌血症症例125例中11例（8.8%）を占める非カンジダ酵母用真菌 *Cryptococcus neoformans* 6例、*Trichosporon asahii* 4例、*Pichia ohmeri* 1例)の高い死亡率54.5%、予後因子（ステロイド投与、血液透析、SOFAスコア高値、他部位からの検出歴）を明らかにし、論文投稿を行った。

### 4. 京都大学病院における ACTIONs

#### Bundle を用いたカンジダ血症に対する診療の評価

期間中、65例にカンジダ血症が起こり、Bundle遵守率は平均87.1%であったが、28日以内に26例（40%）が死亡していた（血培陽性判明までの死亡3例を含む）。血培2セット採取は55例（84.6%）、 $\beta$ -D-グルカン測定は35例（53.8%）、中心静脈カテーテル（CVC）は全56例で抜去されたが、血培採取から24時間以内の抜去は39例（69.6%）であった。初期選択薬は2例（VRCZ, L-AMB各1例）を除き

適切だった。死亡例と生存例の比較では遵守率は各々82.1%、90.3%( $P=0.003$ )であった。ステロイド、人工呼吸器、化学療法、腎不全、長期ICU、重症度の6項目が死亡例で多く、この6項目中の該当数は死亡例 2.2、生存例 1.2であった( $P=0.006$ )。

#### 5. 肺移植後肺アスペルギルス症の検討

肺移植では術後カンディン薬投与とアムホテリシンB吸入を行っている。29例の肺移植例中、4例が移植後に肺アスペルギルス症を発症した。すべて肺アスペルギルス症であり、気管・気管支・吻合部アスペルギルス症は認めなかった。非発症群はCMV感染、腎不全イトラコナゾールまた、肺アスペルギルス症との鑑別に苦慮した慢性拒絶の例を2例みとめた。

#### D. 考察

臓器移植において、術後早期の深在性真菌感染は免疫抑制治療のみならず、予防抗真菌薬の進歩により、発症抑制されていると考えられた。ただし、非カンジダ真菌血症と細胞性免疫抑制状態との関連が認められることより、予防抗真菌薬の選択や投与期間に対する検討が必要と考えられた。

また、カンジダ眼内炎は今なお高頻度に発症しており、眼科診や高リスクの予測についての啓発の重要性が明らかとなった。

京都大学病院では感染制御部の診療支援により、カンジダ血症における早期CVカテーテル抜去や適切な抗真菌薬投与はできているが、なお死亡率の高いことが判明した。今後の対策として死亡に関連するリスク因子のスコア化、死亡確率の高い群を選択して、早期CVC抜去とempiric治療の推進するシステムが必要と判断した。

肺移植後のアスペルギルス症は予防投与悪を行っていてもまれではない。抗真菌予

防投与の内容・投与期間、鑑別診断を見直す必要がある。

#### E. 結論

酵母様真菌血症は臨床背景の複雑化、免疫抑制治療の進歩により様々な原因真菌、病態が予後に大きく左右する。早期の治療介入を推進するべく臨床的な予測因子、予後因子の解析を進めることが必要である。

カンジダ血症、肺移植後肺アスペルギルス症は、一定の指標に基づいて診療内容を振り返り、評価と見直しを行うことで課題を同定し、診療の是正を続けて行かねばならない。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

論文発表

1. Nagao M, Saito T, Doi S, et al. Clinical characteristics and risk factors of ocular candidiasis. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2012;73:149–152
2. Chen F, Chibana N, Kanematsu A, Takakura S, Yurugi K, Hishida R, Fukatsu A, Kubo T, Shoji T, Fujinaga T, Bando T, Date H. Antibody-mediated rejection of a unilateral donor lung in bilateral living-donor lobar lung transplantation: report of a case. *Surg Today.* 42(8):808-11, 2012
3. Yamamoto M, Takakura S, Hotta G, Matsumura Y, Matsushima A, Nagao M, Ito Y, Ichiyama S. Clinical characteristics and risk factors of

non-Candida fungaemia. BMC Infect Dis. 13:247, 2013

4. Kato K, Nagao M, Yamamoto M, Matsumura M, Ito Y, Takakura S, Ichiyama S. Itraconazole prophylaxis for invasive *Aspergillus* infection in lung transplantation. Clin Microbiol Infect, in submission

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

特許取得  
特記事項なし。  
実用新案登録  
特記事項なし。  
その他  
特記事項なし。

#### 学会発表

##### 国際学会

1. Takakura S. Changing Epidemiology of Nosocomial Yeast Fungemia. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, 2011
2. Yamamoto M, Takakura S, Iinuma Y, et al. Surgical Site Infection after Living-Donor Liver Transplantation. IDWeek (A Joint Meeting of IDSA, SHEA, HIVMA, and PIDS) 2013, San Francisco, CA, October 2-6, 2013

##### 国内学会

1. 子安聡子、長尾美紀、堀田剛 他. *Candida* 血症における眼内炎発症のリスク因子に関する検討. 第54回日本感染症学会中日本地方会学術集会. 2011年.
2. 高倉俊二、山本正樹、加藤果林、中野哲志、柚木知之、堀田剛、松村康史、長尾美紀、伊藤穰、一山智. 京都大学病院における ACTIONs Bundle を用いたカンジダ血症に対する診療の評価. 第26回日本外科感染症学会総会. 11月25-26日, 2013年, 神戸.

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
「地域流行型真菌症の疫学調査、診断治療法の開発に関する研究」班

総合研究報告書

*Cryptococcus gattii* の薬剤感受性決定因子に関する研究

研究分担者 石野敬子 昭和大学薬学部 薬物療法学講座 感染制御薬学部門

研究要旨 *Cryptococcus gattii* 感染症は難治性であり、治療期間の延長を余儀なくされることより、標準治療法の確立が急務である。*C. gattii*が、アゾール系抗真菌薬であるフルコナゾール(FLCZ)に低感受性を示すことに着目し、薬剤感受性決定因子の同定を試みた。ターゲット分子であるErg11と薬剤排出能に関する検討を行なった結果、FLCZ低感受性化に薬剤排出能の亢進の関与が示唆された。

A. 研究目的

*Cryptococcus gattii* 感染症の治療は、*C. neoformans*と比較し、長期化、難治化することが知られている。本研究は、*C. gattii*の薬剤感受性低下、あるいは耐性化因子を解析することで、本菌感染症の標準的治療法確立のための基盤を提供することを目的とする。日本初の臨床症例は、遺伝子型別VGIIa型(JP01株)とVGIIc型(JP02株)の合感染であることが示された。VGIIc型は、一般的にFLCZ低感受性であることが報告されているが、その機構については明らかではない。そこで第一に、これら2種類の菌株についてFLCZ標的分子であるLanosterol 14- $\alpha$  demethylaseをコードするErg11遺伝子配列を決定し、それぞれについて構造比較を行なった。第二にカンジダ属等のアゾール系抗真菌薬低感受性化因子として知られる薬剤排出能の検討を行なった。

B. 研究方法

1. Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase の構造比較

*C. gattii*であるJP01株(VGIIa型)、JP02株(VGIIc型)は国立感染症研究所で解読された全ゲノムデータより、WM276株(VGI型, gene bank; JF965444.1)、R265株(VGIIa型, gene bank; JF965442.1)、および、*C. neoformans var. grubii*であるH99株(gene bank; JQ044790.1)を由来とする遺伝子配列およびアミノ酸配列データについて、BioEdit7.1.9を用いてalignment解析を行なった。

2. 薬剤感受性試験

*C. gattii*IFM5815株、JP01株、JP02株について、CLSI M27-A3に準じた微量液体希釈法で、MIC50およびMIC90を決定した。

3. ローダミン6G (R6G) 排出能の測定

エネルギー依存的R6G排出能は、和田ら(JBC,277:46809-46821, 2002)の論文に準じて行った。グルコース飢餓下の菌体にR6G(15 $\mu$ M)を45分間取り込ませ、洗浄後、グルコース(22 mM)を添加し、15分後の蛍光(excitation 485 nm/emission 520 nm)を測定し、菌体外に排出されたR6G量を算出した。