

第4回千葉県真菌症研究会学術講演会記録

開催日：2014年6月28日（土）

場 所：ホテルニューオータニ幕張 2階「ステラ」

代 表：織田成人（千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学
千葉大学医学部附属病院救急部・集中治療部）

<症例呈示>

座長 織田成人（千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学，千葉大学医学部附属病院救急部・集中治療部）

症例 I. *Aspergillus fumigatus* のキチン結合性 LysM domain-containing protein (LDCP) の機能解析

村長保憲¹⁾，豊留孝仁^{1,2)}，八尋真希¹⁾，渡辺哲¹⁾，亀井克彦¹⁾

¹⁾ 千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

²⁾ 帯広畜産大学動物・食品衛生研究センター食品リスク分野

近年，植物病原真菌がキチン結合性の LysM domain-containing protein (LDCP) を細胞外に分泌し，植物の真菌に対する防御応答を攪乱していることが報告されている。今回我々はヒト病原真菌の *Aspergillus fumigatus* が LDCP 遺伝子を保有することに着目し，LDCP の機能解析を行った。*A. fumigatus* の LDCP 遺伝子破壊株および Green fluorescent protein (GFP) 融合タンパク質過剰発現株を作成し，それらの表現型および細胞内局在を解析した。また，LDCP 組換えタンパク質の不溶性多糖に対する結合性を評価した。その結果，

LDCP 遺伝子破壊株の表現型には明らかな変化が認められなかった。LDCP は細胞壁および細胞外基質に局在する様子が観察された。また，LDCP はキチンおよびキトサンに結合することが明らかとなった。今後，さらに LDCP の病原因子としての機能を解析していく予定である。

症例 II. 脊椎への直接浸潤をきたした菌球型肺アスペルギルス症の一例

南條友央太，佐々木信一，鍛崎恵理子，推名健太郎，松野 圭，村木慶子，吉岡泰子，富永 滋順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科

症例は73歳男性。2004年に原発性肺癌と診断され，化学療法と放射線療法を行い，完全寛解 (CR) に至り，以降外来でフォローされていた。2009年に肺アスペルギローマと診断され，Voriconazole (VRCZ) 400mg で加療したが，羞明を自覚したため，Itraconazole (ITCZ) 200mg に変更した。その後，喀痰より再びアスペルギルスが検出され，咳嗽も増悪した為，VRCZ 200mg に変更した。しかし，2013年に紫斑が出現したため，VRCZ を中止した。2014年4月には血痰が出現し，消退しない為入院となった。入院後，右背部痛を訴え，胸部MRIを撮影したところ，アスペルギローマに隣接する椎体の溶骨性変化とT2で

のhypointensityを認め、アスペルギルスの直接浸潤による椎体炎と診断した。診断後、VRCZ+Micafungin (MCFG)による併用療法を開始したが、開始50日後の骨シンチでも集積が認められ、治療に難渋した症例を経験した。アスペルギルスによる脊椎炎自体稀ではあるが、アスペルギローマからの直接浸潤による症例はさらに少なく貴重な症例であるため、若干の文献的考察を加え報告する。

症例 III. 眼窩先端症候群で発症し、髄膜炎、脳梗塞、感染性動脈瘤破裂を合併した侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の1例

山地芳弘

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

【症例】80歳、女性。2013年9月、視力低下、頭痛、眼球痛を自覚し、Tolosa-Hunt症候群による眼窩先端症候群としてステロイド療法が開始された。2014年3月、3日間持続する意識障害、歩行困難を主訴に当科受診となった。画像検査で、右蝶形骨洞の骨欠損部と眼窩内の交通を認めた。髄膜炎と脳梗塞を合併しており、副鼻腔真菌感染症の関与が疑われ、Liposomal amphotericin B (L-AMB)を開始。入院4日目、視神経管・蝶形骨洞開放術施行。浸潤性副鼻腔アスペルギルス症の診断に至り、抗真菌薬をVoriconazole (VRCZ)に変更した。入院6日目に感染性動脈瘤破裂による意識レベルの低下を認めた。入院13日目、さらに意識障害が増悪したため、気管挿管を施行し、中枢神経への移行性が良好なFlucytosine (5-FC)を追加した。入院25日、気管切開施行。入院42日、ICUを退室。現在は、一般病棟で治療継続中である。

【考察】中枢神経浸潤を伴う侵襲性アスペルギルス症は比較的稀な疾患だが、非常に予後不良で

あり、中枢神経合併症で死に至ることが多い。今回、眼窩先端症候群で発症し、髄膜炎、脳梗塞、感染性動脈瘤破裂を合併した侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の一例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

<特別講演>

座長 佐々木信一 (順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科)

微生物としての真菌と、宇宙環境における健康障害

横村浩一

帝京大学大学院医学研究科・医療技術学研究科
宇宙環境医学研究室

帝京大学医真菌研究センター

真菌は人類が最も早く発見した微生物であり、同様に真菌症は、我々が最も古くから認識している感染症である。感染症としての真菌症は、ヒボクラテスによって記載されたケルスス禿瘡に始まり、概ね1980年代までは皮膚真菌症であった。その後、医学・医療の高度化・複雑化に伴う易感染宿主の増加に相まって、深在性真菌症が台頭した。生命予後の点においても医療経済の観点からも深在性真菌症のインパクトは大きく、診断・治療上の研究開発は促進されたが、未だにその手詰まり感は拭えない。

そのような中で、真菌症に関する新たなパラダイム転換の契機が訪れつつある。即ち、真菌アレルギーおよび真菌由来「微生物揮発性有機化合物 (MVOC)」による、生活の質 (QOL) 低下に基づいた「生活環境」における健康障害の発生である。このような微生物関連健康障害は古くより知られてはいたものの、実際問題としてヒトの身体生命に重篤な問題を引き起こさないことから、必ずしも重視されない「無視された真菌関連健康

障害 neglected fungal health disorders (NFHD)」として放置されてきた。しかし、今日我が国をはじめとした医真菌研究者によって、これら NFHD に関する病態の一端が明らかにされつつある。このような背景の下「Dictionary of Fungi 第10版 (2008年)」では、真菌症 (Mycosis) の第1義を広く「真菌による疾患」と位置づけ、感染症に限定しない立場が明らかにされた。

日本実験棟「きぼう」が国際宇宙ステーション (ISS) に設置され (2008年)、初めて我が国にも有人宇宙環境が開かれた。これは、有人宇宙計画の当事者となった我が国として、「生活環境」としても ISS 施設とその乗員の健全性を、自国の科学と技術によって担保する責任を負ったことを意味する。ISS にヒトがいる限り、宇宙にあっても常在菌として、あるいは環境菌としての真菌との関

係は、地上同様断ち切ることは出来ない。また、過去の宇宙ステーションにおける真菌叢は、都市的環境における真菌叢と類似していたことも知られている。これら真菌叢が、宇宙におけるヒト生活環境において機器の健全性に影響を及ぼす事例が報告されており、宇宙飛行士に対する影響も懸念される。そこで、まずは「きぼう」を中心とした ISS 内設備における微生物叢の形成とその変遷を明らかにし、その管理を可能にする手段が求められている。宇宙ステーション環境は管理された人工的有人閉鎖環境であり、ここで開発した技術は宇宙に限らず、地上における気密的居住環境、プラント管理と共に、臓器移植、血液疾患等の免疫抑制患者を臨床的に管理 (診断と治療の指標と) する際の技術に直接的・間接的に応用できるものと期待したい。