

第5回千葉県真菌症研究会学術講演会記録

開催日：2015年6月20日（土）

場 所：ホテルニューオータニ幕張 2階「ステラ」

代 表：亀井克彦（千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野）

<症例>

座長 猪狩英俊（千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部）

症例I. 慢性活動性EBウイルス感染症治療中に播種性トリコスポロン症をきたした一例

一色佑介, 堺田恵美子, 竹田勇輔, 三科達三, 中尾三四郎, 高石浩司, 永尾侑平, 東ヶ崎絵美, 川尻千華, 長谷川 渚, 清水 亮, 酒井紫緒, 三村尚也, 武内正博, 大和田千桂子, 井関 徹, 中世古知昭
千葉大学医学部附属病院血液内科

17歳男性。慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)/T/NK細胞リンパ腫に対しPrednisolone+Cyclosporin A (PSL+CsA)による複合免疫抑制療法, Etoposide (VP-16)によるcooling therapyを施行するも疾患コントロールに難渋し, Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Vincristine, Prednisolone (CHOP), 大量シタラピン療法を施行した。診断時より遷延する好中球減少, 左上葉浸潤影を認め, 真菌感染症を疑いMicafungin (MCFG)の投与を開始するも無効であった。ムーコル症を疑いLiposomal amphotericin B (L-AMB)に変更し投与するも奏功せず, 敗血症性ショックをきたしICUに入室となった。入室後, β -Dグルカン著明高値, クリプトコッカス抗

原陽性, 血液・喀痰培養から*Trichosporon asahii*を検出し, 播種性トリコスポロン症と診断された。Voriconazole (VRCZ)+L-AMBにて治療を継続するも, 血液培養は陰性化せず感染コントロールに難渋している。高度な免疫抑制状態では*Trichosporon*のブレイクスルー感染症をきたす可能性があり, 留意すべき真菌症である。

症例II. *Aspergillus fumigatus*のアゾール系薬耐性に関する新規転写制御因子AtrRの機能解析 —迫り来るアゾール系薬耐性株に備えた研究

萩原大祐

千葉大学真菌医学研究センター

アスペルギルス症の治療において, アゾール系抗真菌薬は中心的な役割を果たしているが, 薬剤耐性菌の報告数は増加傾向である。薬剤の長期投与に因らず, 環境中のアゾール系農薬使用の影響で耐性化したと推測される耐性株が, 欧州を中心として(最近ではインド, 豪州でも)分離されており, 本邦でも注意を必要とする状況にある。新規な抗真菌薬の創製が待ち望まれて久しい。

我々の研究グループでは, *Aspergillus fumigatus*においてアゾール耐性に関する分子メカニズムを解明し, 抗真菌薬創製への寄与を目指している。そして, 近年見出した転写制御因子AtrRが,

アゾール系薬標的分子Cyp51A, およびアゾール耐性に機能する排出ポンプCdr1Bの遺伝子発現を制御していることを明らかにした。この発見を足掛かりに, アゾール系薬耐性機構の新しい分子基盤を提示するとともに, 耐性菌に対しても効果を示す新規薬剤の開発への道を拓いていく。その取り組みについて紹介させていただく。

症例 III. 抗真菌薬と下葉切除により軽快した

A. lentulus による菌球型肺アスペルギルス症の一例

南條友央太^{1), 3)}, 佐々木信一¹⁾, 荒野直子¹⁾, 和泉研太¹⁾, 加藤元康¹⁾, 栗山祥子¹⁾, 村木慶子¹⁾, 吉岡泰子¹⁾, 二川俊郎²⁾, 富永 滋¹⁾

¹⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科

²⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器外科

³⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

29歳男性。幼少期から慢性的な咳嗽・喀痰があり, 気管支喘息として加療されていた。高校時に気管支拡張症と診断され, Clarithromycin (CAM) 少量持続投与を行うも, 症状の改善なく, 自己中断されていた。平成23, 24年に細菌性肺炎で入院し, その際の喀痰培養で *Aspergillus lentulus* が検出され, Itraconazole (ITCZ) で加療したが, 消化器毒性のため中止となっていた。平成26年7月に発熱・咳嗽・血痰を主訴に入院。入院時喀痰検査で *A. lentulus* が検出。胸部CTでも右S6にfungus ballの増大を認めた。Caspofungin (CPFG) で加療し, 退院となったが, 退院後より再び血痰と咳嗽の増悪を認め, 再入院となった。再入院後, 胸腔鏡補助右下下葉切除施行。施行後, Micafungin (MCFG) での加療を継続したところ, 咳嗽の改善と血痰の消失が得られた。fungus ballを培養したところ, *A. lentulus* が検出された。若年男性で *A. lentulus* による菌球型肺アスペルギルス症症例は

少数であり, 手術により症状の改善が得られた貴重な症例を経験できたため, 若干の文献的考察を含め報告する。

<特別講演>

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科・集中治療部)

深在性真菌症領域におけるキャンディン系抗真菌薬の位置づけ

二木芳人

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

深在性真菌症は, 21世紀に入って新しい診断法や治療薬の登場などによって, 診療の在り方に大きな変化が見られているものの, まだまだ課題も多い診療領域であり, 一部の患者の予後は相変わらず不良である。また, 新しい治療薬には従来のAmphotericin B (AMPH) などのポリエン系抗真菌薬とは異なり, 安全性も高く使いやすいアゾール系薬やキャンディン系薬もあり, ややもすると頻用・乱用傾向がみられることは否めない。選択肢が増えた現在こそ, それぞれの抗真菌薬の特性を十分に理解し, 個々の感染症や患者状態に応じて適切に使い分けることがより有効で安全な治療を行う上で重要と思われる。

また, 適切な使用は抗真菌薬領域においても近年問題となっている耐性化やブレイク・スルー感染症などの問題にもかかわることである。キャンディン系抗真菌薬も例外ではなく, 治療中のブレイク・スルー感染症の報告や *Candida glabrata* の耐性化などの話題には事欠かない。ただ, 抗真菌薬の耐性化は一般細菌と異なり, 真菌種の同定, 感受性測定法やその評価, 臨床への応用などで難しい点もいくつかあるので注意が必要であろう。

これらの問題や課題に答えるためには、基礎的研究成果に加えて臨床試験などでの経験やエビデンスの積み重ねが重要である。各種ガイドラインはそれらを総括し、現時点で最も妥当と思われる情報をエビデンスに基づいて作成されるものであるが、2013年から相次いで新しいガイドラインが我が国でも公表されている。これらについても、絶えず変化する深在性真菌感染症の臨床のニーズに応じて、検証試験などの実施が継続して求めら

れるであろう。

様々な深在性真菌症の診療をめぐる課題や問題の中で、キャンディン系抗真菌薬は21世紀を象徴する抗真菌薬であるともいえる。その抗真菌スペクトルや安全性などの特性から臨床現場における役割や位置づけはすでに確立しつつあるように思われるが、本講演では他剤との比較も含めて、総括してみたい。