

## 第8回千葉県真菌症研究会学術講演会記録

開催日：2018年6月9日（土）

場所：ホテルニューオータニ幕張 2階「ステラ」

代表世話人：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）

### <症例報告／研究報告>

座長 細川直登（亀田総合病院総合診療  
・感染症科）

#### 演題Ⅰ. 胃液培養が有用であった *Rasamsonia piperina* による肺真菌感染症乳児例

武井 悠<sup>1)</sup>・石和田稔彦<sup>2)</sup>・菱木はるか<sup>1)</sup>・  
竹下健一<sup>1)</sup>・藤田雄治<sup>1)</sup>・大楠美佐子<sup>2)</sup>・竹内  
典子<sup>2)</sup>・鎗田響子<sup>3)</sup>・亀井克彦<sup>3)</sup>・渡辺 哲<sup>3)</sup>・  
下条直樹<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 千葉大学医学部附属病院小児科

<sup>2)</sup> 千葉大学真菌医学研究センター感染制御分野

<sup>3)</sup> 千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

#### 【症例】4か月男児

【現病歴】生後2か月時に頸部リンパ節炎を契機に慢性肉芽腫症（好中球機能異常）と診断され、Sulfamethoxazole-Trimethoprim（ST）合剤とItraconazole（ITCZ）内服を行っていた。生後3か月時フォローアップの胸部CTで肺に多発性に浸潤影が出現，増大したため真菌・抗酸菌感染等が疑われた。症状は軽度の咳嗽のみであった。3日間連続で早朝胃液を採取し抗酸菌と真菌培養を行ったところ，抗酸菌培養は陰性で *Rasamsonia piperina* が分離された。入院の上，薬剤感受性結果を参考に Micafungin（MCFG）点滴静注と ITCZ 内服を併用したところ，症状と画像の改善を認めた。

【考察】慢性肉芽腫症は一部の細菌，真菌，抗酸菌に対し易感染性がある原発性免疫不全症である。今回，乳児結核の診断に用いられる胃液により真菌培養を行い原因真菌を同定した。治療期間は画像所見をフォローしながら定めた。

【まとめ】肺真菌感染症が疑われる乳児に対して，胃液の真菌培養は，診断，治療に役立つ可能性が示唆された。

#### 演題Ⅱ. アスペルギルス性脳膿瘍と侵襲性肺アスペルギルス症を合併した Ph1 陽性 ALL に臍帯血移植を施行した症例

関口康宣

順天堂大学医学部附属浦安病院血液内科

【緒言】中枢神経系のアスペルギルス症は，頭蓋内占拠性病変を呈し，膿瘍，結節，浮腫様の所見で発見されることが多い。また，梗塞や出血を合併することもある（日本医真菌学会ガイドライン）。侵襲性肺アスペルギルス症（IPA）からの血行性播種または副鼻腔感染からの直接浸潤によることが多い（Lin SJ, Clin Infect Dis. 32: 358–66, 2001）。かつては死亡率90%をこえていたが，新規抗真菌剤の開発が進み，救命例も増加している（Schwartz S, et al., Blood 106: 2641–5, 2005）。Ph1 陽性の ALL の寛解導入療法中に IPA を合併し，L-AMB で治療中にアスペルギルス性脳膿瘍（血行性播種）

を併発した症例を経験した。頭部と副鼻腔のCTでは異常なく、頭部MRIで多発性の結節として検出した。脳生検の組織と培養では診断不可でPCRで診断した。Voriconazole (VRCZ) 単剤（外科的介入なし）で改善したため臍帯血移植を施行した。アスペルギルス性脳膿瘍の診断、治療を検討する上で示唆に富む症例と考えられたため報告する。我々が検索した限りでは、アスペルギルス性脳膿瘍の治療後に臍帯血移植を施行した症例は、本例が最初である。

**【症例】** 症例59歳，女性。既往歴：特記すべき事なし。2015年4月健診で異常は指摘されず。2015年12月咽頭痛と顔面の浮腫が出現。2016年1月近医でWBC35,300/ $\mu$ L, blast40.2%を指摘され当科入院。フィラデルフィア染色体 (Ph1) 陽性急性リンパ性白血病 (ALL) と診断。スクリーニングのCTで、左肺下葉に炎症後変化を認めたが呼吸器症状や発熱はなかった。真菌の血清マーカーも陰性であった。フルコナゾールの予防投与下で寛解導入療法 (Hyper-CVAD療法とImatinib併用) を施行した。その後、血痰と頭痛が出現した。痰培養で *Asp. Fumigates* が検出され、アスペルギルス Ag 0.5,  $\beta$ -Dグルカン 168 pg/mL も陽性であった。CTでは、左肺下葉の陰影の増悪を認め、侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) と診断した。頭部と副鼻腔のCTには、異常はなかった。L-AMB 2.5 mg/kg を開始した。その後は、臨床症状は改善し、痰培養では *sp. Fumigates* は検出されなかった。アスペルギルス Ag 0.1,  $\beta$ -Dグルカン 17.5 pg/mL と改善を認めた。しかし、CTでは左肺下葉の陰影の増悪を認めたため MCFG 150 mg/日 を併用した。臍帯血移植目的で虎ノ門病院へ転院となった。移植前の頭部MRIのスクリーニングで多発結節を認めた。脳生検の組織と培養では診断不可であったが、PCRが陽性よりアスペルギルス脳膿瘍と診断した。臍帯血移植は延期となり、VRCZ単剤（外科的介入なし）を開始した。ALLにはBostinib

のみ投与を継続した。VRCZ後のMRIで多発結節は消失した。同時期にALLが再発したため臍帯血移植を施行した。VRCZは継続投与した。移植後1年8ヶ月経過したが、アスペルギルス脳膿瘍もALLも再発を認めていない。

**【考察】** 入院時施行のCTでの左肺下葉の陰影は、IPAの初期と考えられた。臨床症状なく、真菌のマーカーも陰性であったため診断は不可であった。早期診断のためには、気管支鏡による検査を考慮すべきであったと考えられた。本例のアスペルギルス性脳膿瘍はCTでは異常はなかったが、MRIで多発性結節病変で検出された。中枢神経のスクリーニングには、頭部MRIを施行すべきと考えられた（日本医真菌学会ガイドラインでは、頭部CTとMRIが推奨）。また、MRIで検出された時点での真菌血清マーカーは陰性であった。アスペルギルス性脳膿瘍のスクリーニングには、真菌血清マーカーは有用でない可能性が示唆された。アスペルギルス性脳膿瘍が疑われかつ病理組織や培養で診断不可の場合には、本例のようにPCRを施行すべきと考えられた。また、補助診断法で髄液中のGM抗原の有用性が報告されている。(Viscoli C, *et al.*, *J Clin Microbiol.* 2002 Apr; 40 (4): 1496–9.) 初期治療は、中枢神経への移行性を考慮してVRCZの全身投与が推奨 (A-II)。抗真菌剤に加え病巣の外科的切除が原則 (A-II)。VRCZ 不応性 (不耐性) では、Liposomal amphotericin B: L-AMB (B-III) や Itraconazole: ITCZ (C-III) が推奨。治療期間は病態に応じて様々 (3~6ヶ月以上の場合も多い) (C-III)。VRCZにキャンデイン系併用も考慮する (C-III) 日本医真菌学会ガイドライン)。

### 演題 III. *Aspergillus fumigatus* のアゾール薬耐性臨床分離株におけるゲノム比較解析による新規耐性変異の探索

新居鉄平

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

アゾール薬はアスペルギルス症において第一選択薬とされており重要な役割を占めている。このため、近年のアゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* の増加は世界的な関心事である。アゾール耐性化は、薬剤標的分子の Cyp51A にアミノ酸変異が起こることによる薬剤親和性の低下が主だった原因と考えられている。しかし、Cyp51A に変異を持たないアゾール耐性 *A. fumigatus* (non-cyp51A) がいくつか報告されている。これは、アゾール耐性に関連する多くの不明瞭な分子機構が依然として存在することを示している。このような背景から、本研究では、同一患者から長期間にわたって分離された感受性株および耐性株 (non-cyp51A) のゲノム比較を行い、新規遺伝子変異を探索した。その結果、エルゴステロール生合成に関与する *hmg1* および *erg6* に変異が見出された。これら遺伝子の変異は、異なる遺伝的背景を持つ non-cyp51A アゾール耐性株においても見出された。このことは、*hmg1* および *erg6* の変異が non-cyp51A アゾール耐性株に広く存在する可能性を示している。

### <特別講演>

座長 瀧口恭男 (千葉市立青葉病院呼吸器内科)

### 深在性真菌症の感染制御～AST 活動を含め～

國島広之

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

従来、感染制御を主な目的として、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師などからなる Infection Control Team (ICT) が活動しており、薬剤耐性菌の低減をはじめとする様々な課題に対してチームによる活動を行ってきた。

また易感染患者の増加だけでなく、化学療法薬の開発の減少もあることから、国内外において感染症の適正診療が期待されている。近年では、医療施設においては、抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team: AST) が活動しており、2018年4月からは診療報酬上評価も加わるなど、その活動が大きく期待されている。

これらの ICT および AST 活動では、ファシリティー・マネジメントを含めた真菌の伝播対策および、診療各科各職種が連携した抗真菌薬の適正使用 (Antifungal Stewardship) が重要であり、地域における最新の情報の共有ならびにネットワークが必要不可欠である。