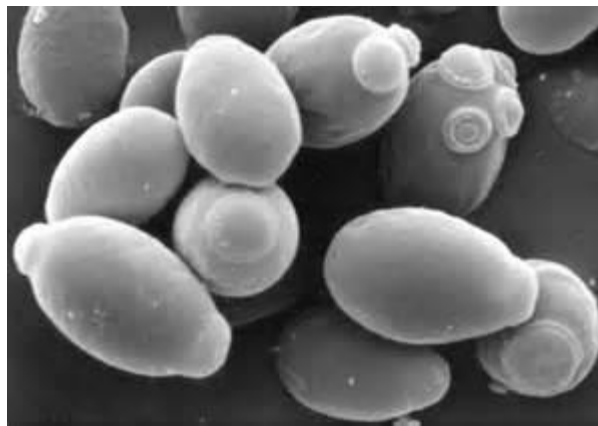


阪神真菌感染症フォーラム
2015.7/25 明和ホール

当院の真菌検出状況と 抗真菌薬について

明和病院 臨床検査部・内科部長
岸 清彦



真菌の多様性

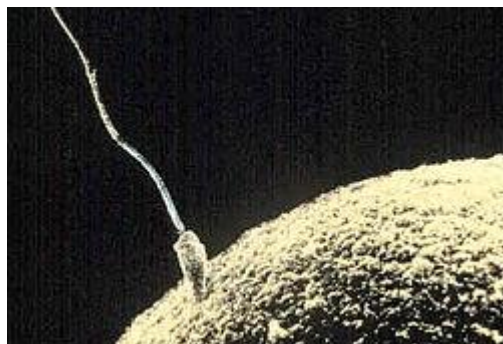
巨視的なキノコから

微視的なカビ・コウボに至る

真菌の種数は10万程度、推定種数は150万に及ぶ。

(真)菌界と動物界は、共にオピストコンタ巨大系統群Opisthokontaの一員であることが示されている。

ギリシャ語の opistho-(後方)+ kontos(鞭毛)。



後方鞭毛を持つ精子(右下は卵子)

ヒト病原真菌の分類と例

真菌界Kingdom of Fungi

子囊菌門Ascomycota

タフリナ亜門Taphrinomycotina・・・*Pneumocystis jirovecii*

サッカロミセス亜門**Saccharomycotina**・・・*Candida albicans*

チャワンタケ亜門Pezizomycotina・・・*Aspergillus fumigatus, Trichophyton rubrum, Exophiala dermatitidis*

担子菌門Basidiomycota

プクキニア亜門Pucciniomycotina・・・*Rhodotorula rubra*

クロボキン亜門Ustilaginomycotina・・・*Malassezia restricta*

ハラタケ亜門Agaricomycotina・・・*Cryptococcus neoformans, Trichosporon asahii, Schizophyllum commune*

微孢子虫門Microsporidia・・・*Encephalitozoon cuniculi*

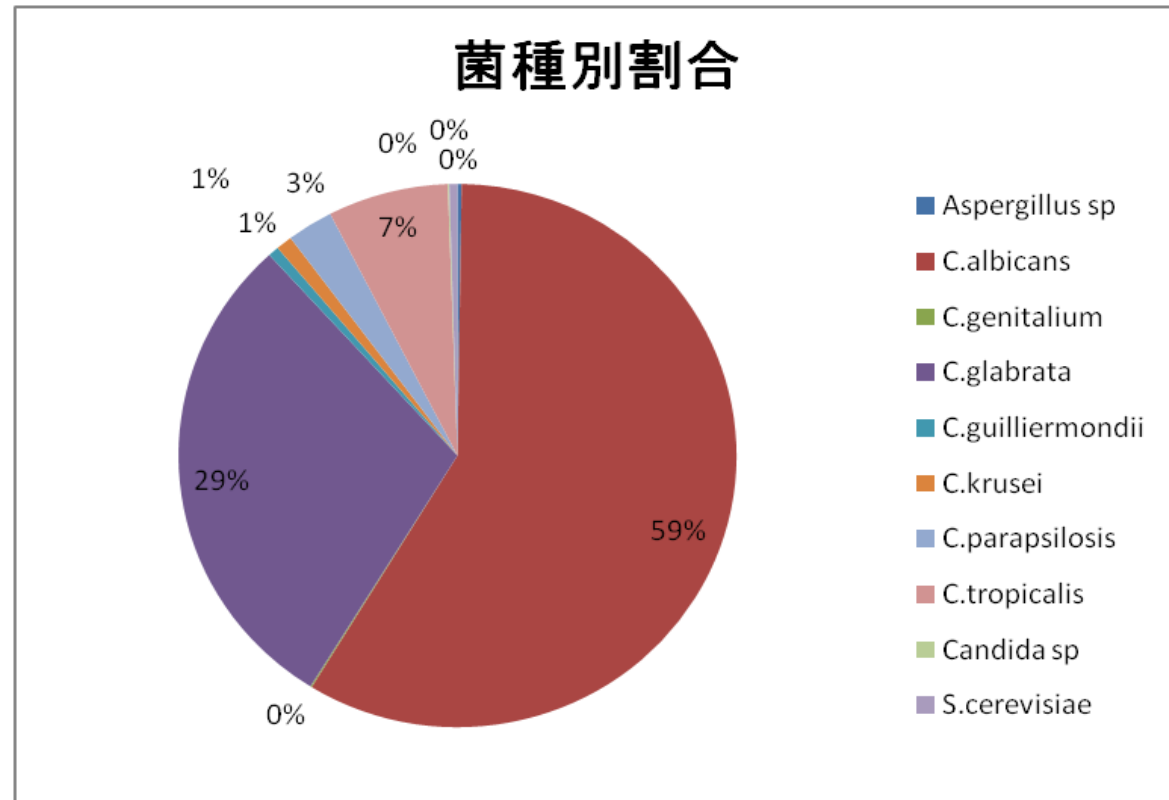
分類上の位置が明確でない真菌 Fungi incertae sedis

ケカビ亜門Mucoromucotina・・・*Mucor circinelloides, Rhizopus oryzae*

ハエカビ亜門Entomophthoromycotina・・・*Conidiobolus coronatus, Basidiobolus microsporus*

当院の菌種別検出割合 (2014.1.1～2014.12.31)

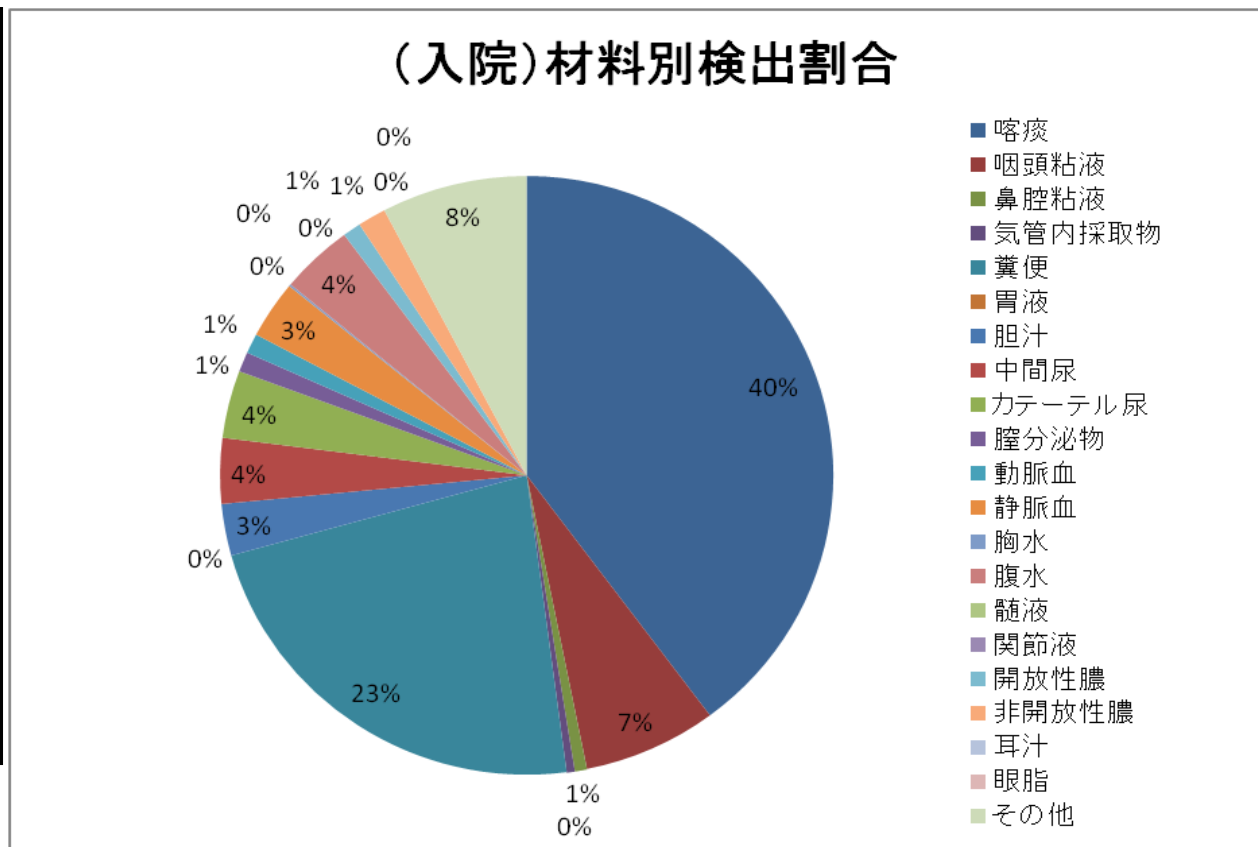
	件	%
Aspergillus sp	3	0.24
C.albicans	745	58.5
C.genitalium	1	0.08
C.glabrata	374	29.4
C.guilliermondii	8	0.63
C.krusei	12	0.94
C.parapsilosis	34	2.67
C.tropicalis	89	6.99
Candida sp	1	0.08
S.cerevisiae	6	0.47
合計	1273	



同定はクロモアガーカンジダ培地による(一部外注を含む。)

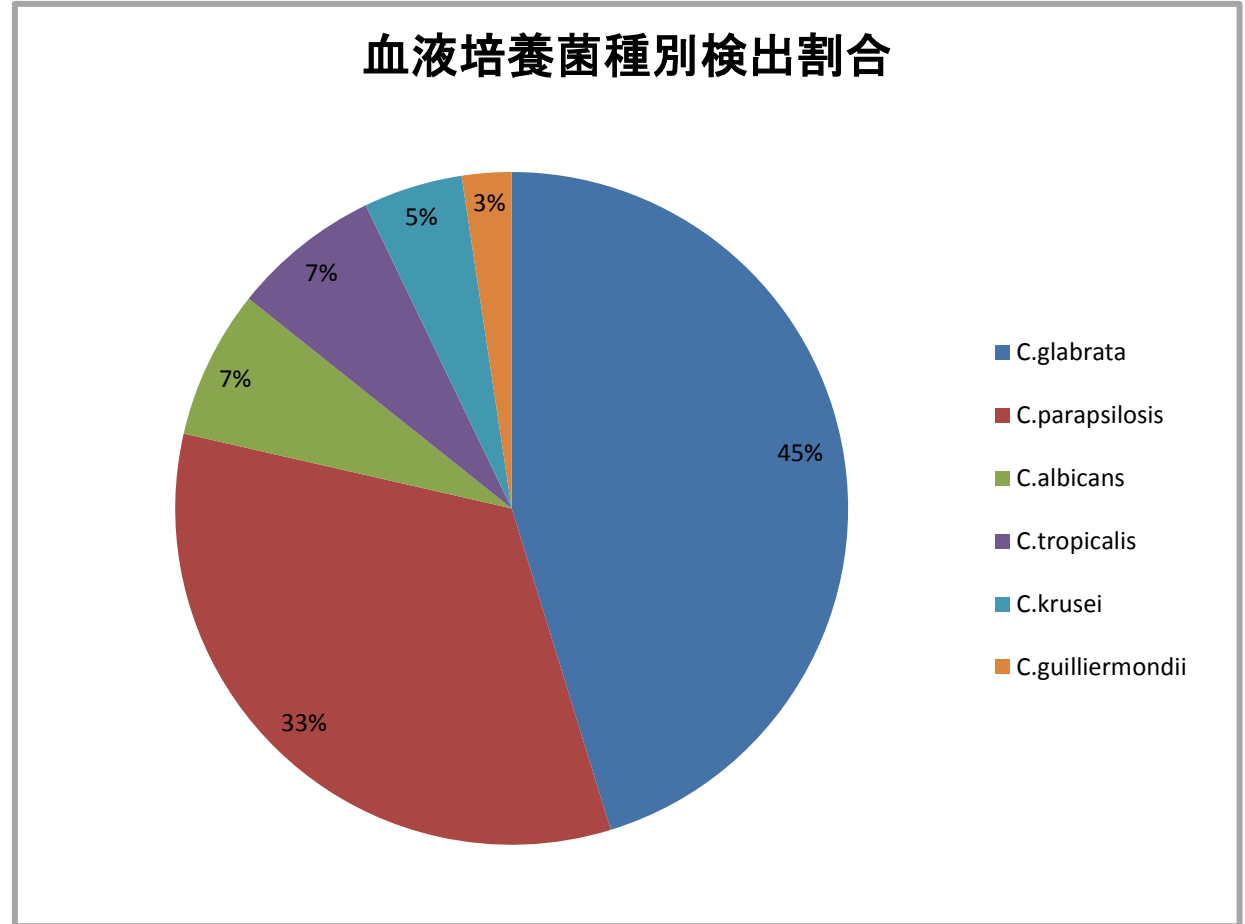
材料別検出割合

(入院)	件	%
喀痰	372	39.8
咽頭粘液	66	7.06
鼻腔粘液	6	0.64
気管内採取物	4	0.43
糞便	213	22.8
胃液	0	0
胆汁	26	2.78
中間尿	33	3.53
カテーテル尿	34	3.64
腔分泌物	10	1.07
動脈血	10	1.07
静脈血	29	3.1
胸水	1	0.11
腹水	36	3.85
髄液	0	0
関節液	0	0
開放性膿	9	0.96
非開放性膿	14	1.5
耳汁	0	0
眼脂	0	0
その他	72	7.7
合計	935	



血液培養(2014.1.1~2014.12.31)

菌名	件数	%
<i>C.glabrata</i>	19	45.2
<i>C.parapsilosis</i>	14	33.3
<i>C.albicans</i>	3	7.1
<i>C.tropicalis</i>	3	7.1
<i>C.krusei</i>	2	4.8
<i>C.guilliermondii</i>	1	2.4
合計	42	



侵襲性カンジダ症の血清診断法

- (1→3)- β -D-グルカン、カンジダマンナン抗原
- 本法には偽陽性が少なくないので、得られた数値の評価に注意を要する。
- *C. tropicalis*、*C. glabrata* など一部の菌種では感度が低下するので偽陰性に注意が必要である。

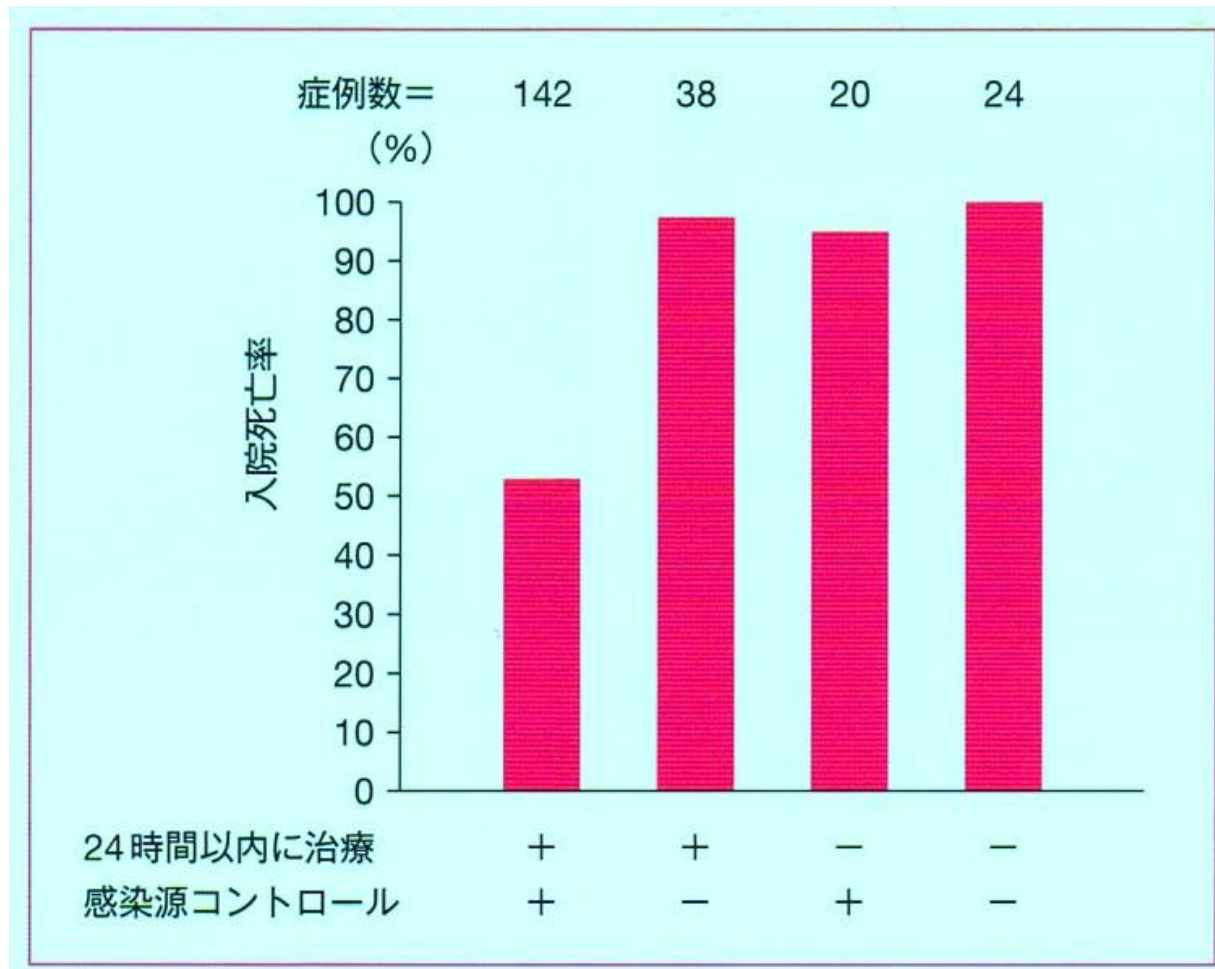
血清診断法はあくまでも補助診断法

- この結果のみに基づいて臨床判断を行わないこと！
- 本症の診断は、宿主のリスク因子、臨床症状、炎症所見、画像、血清診断法、真菌学的検査、病理学的検査などを併せて総合的に行われなければならない。

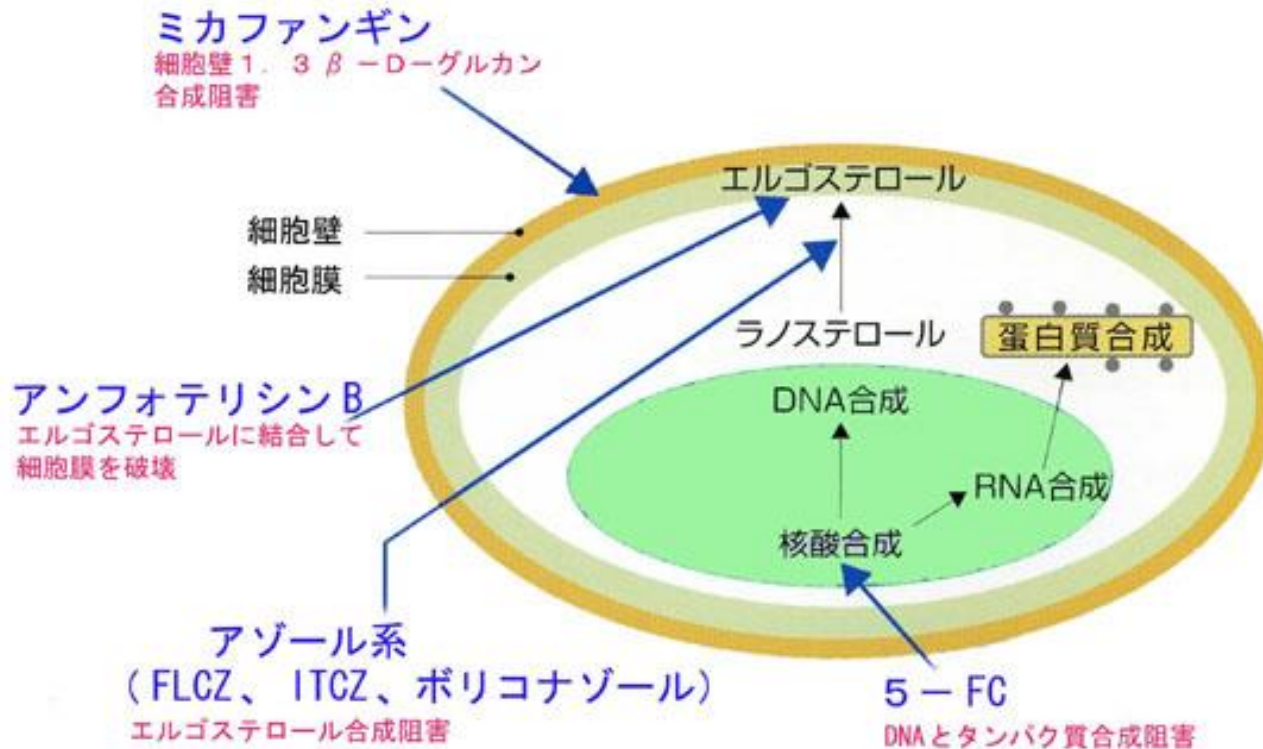
宿主のリスク

- HIV 感染者
- 大量・長期のステロイド薬や免疫抑制薬の使用
- 重症膵炎
- 長期血管内カテーテル留置など
- このような宿主に、**広域抗菌薬不応性の発熱**があり、**腹部CT** や**腹部超音波検査**で**肝・脾に多発する膿瘍像**が認められた場合や、**眼科的診察**で**網膜に滲出性病変**が確認された場合には、本症を臨床診断する重要な根拠となる。

*Candida*感染によるseptic shockに対する 治療開始時期と感染源コントロール



抗真菌剤の作用機序



抗真菌剤

- **アゾール**
細胞壁構成要素(エルゴステロール)の合成酵素を阻害
フルコナゾール:ジフルカン、プロジフ
ボリコナゾール:ブイフェンド
- **アムホテリシンB**
細胞壁構成要素(エルゴステロール)に直接結合(ポリエンマクロライド系)
アムホテリシンB:ファンギゾン
リポソーム製剤:アムビソーム
- **エキノカンディン**
細胞壁構成要素(β -1-3-グルカン)の合成酵素 β -1-3-グルカンシターゼ阻害
ミカファンギン:ファンガード
カスポファンギン:カンサイダス

アゾール

(イミダゾール、トリコナゾール)

1.フルコナゾール:ジフルカン、プロジフ

P450系干渉(フェニトイン、SU剤、ワルファリン、シクロスポリンなど)、脱毛

O:*Candida, Cryptococcus*

X:*C. glabrata, C. Krusei, Aspergillus*

2.ボリコナゾール:ブイフェンド

点滴(サイクロデキストリン) 腎毒性、
眼毒性、肝障害

X:*Sporothrix*(rose handler's disease)

O:*Aspergillus*

アムホテリシンB

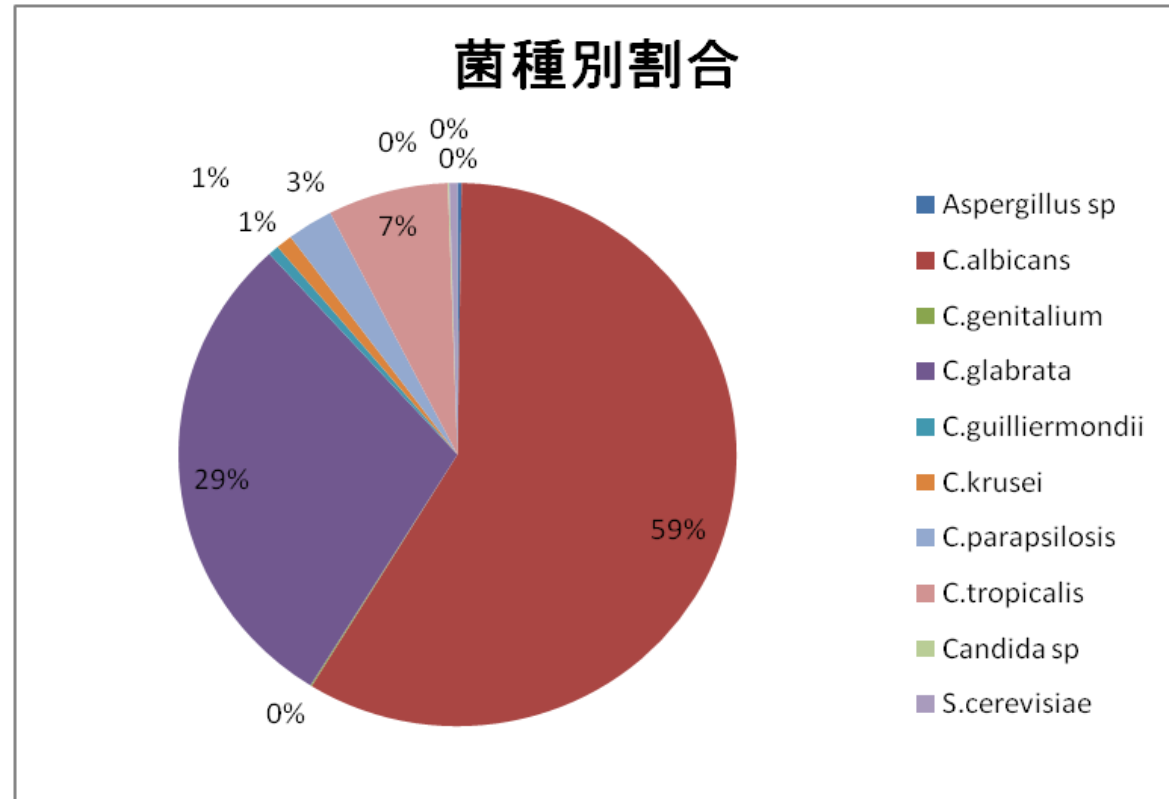
- 真菌細胞壁構成要素(エルゴステロール)に直接結合し、透過性亢進。
- 自己酸化で、フリー・ラジカル産生⇒細胞障害
- バイオフィルム形成真菌にも活性があるため、感染性心内膜炎などにも。
- X: *C.lusitaniae*, *A.terreus*, *Scedosporium*, *Fusarium*
- 腎毒性 輸液、ゆっくり
- 発熱 アセトアミノフェン
- リピッド・フォーム製剤: アムビソーム

エキノカンディン

- 点滴のみ（腸管吸収されず。肝排泄）
- 作用機序は β -1-3-グルカンシターゼ阻害
- O: アゾール耐性 *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei*
Aspergillus, *Pneumocystis*
- X: *Cryptococcus*, *Trichosporon*

当院の菌種別検出割合（2014年度）

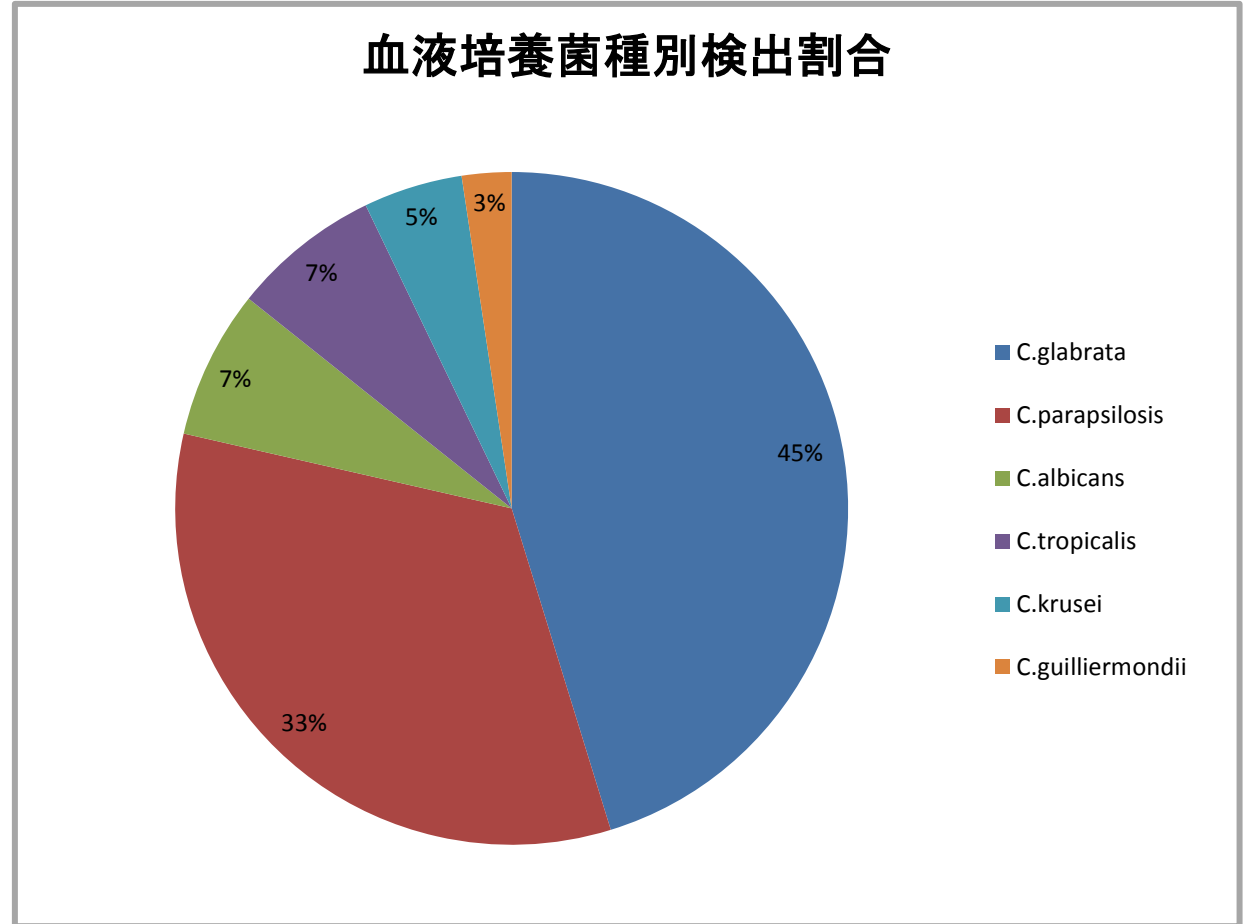
	件	%
Aspergillus sp	3	0.24
C.albicans	745	58.5
C.genitalium	1	0.08
C.glabrata	374	29.4
C.guilliermondii	8	0.63
C.krusei	12	0.94
C.parapsilosis	34	2.67
C.tropicalis	89	6.99
Candida sp	1	0.08
S.cerevisiae	6	0.47
合計	1273	



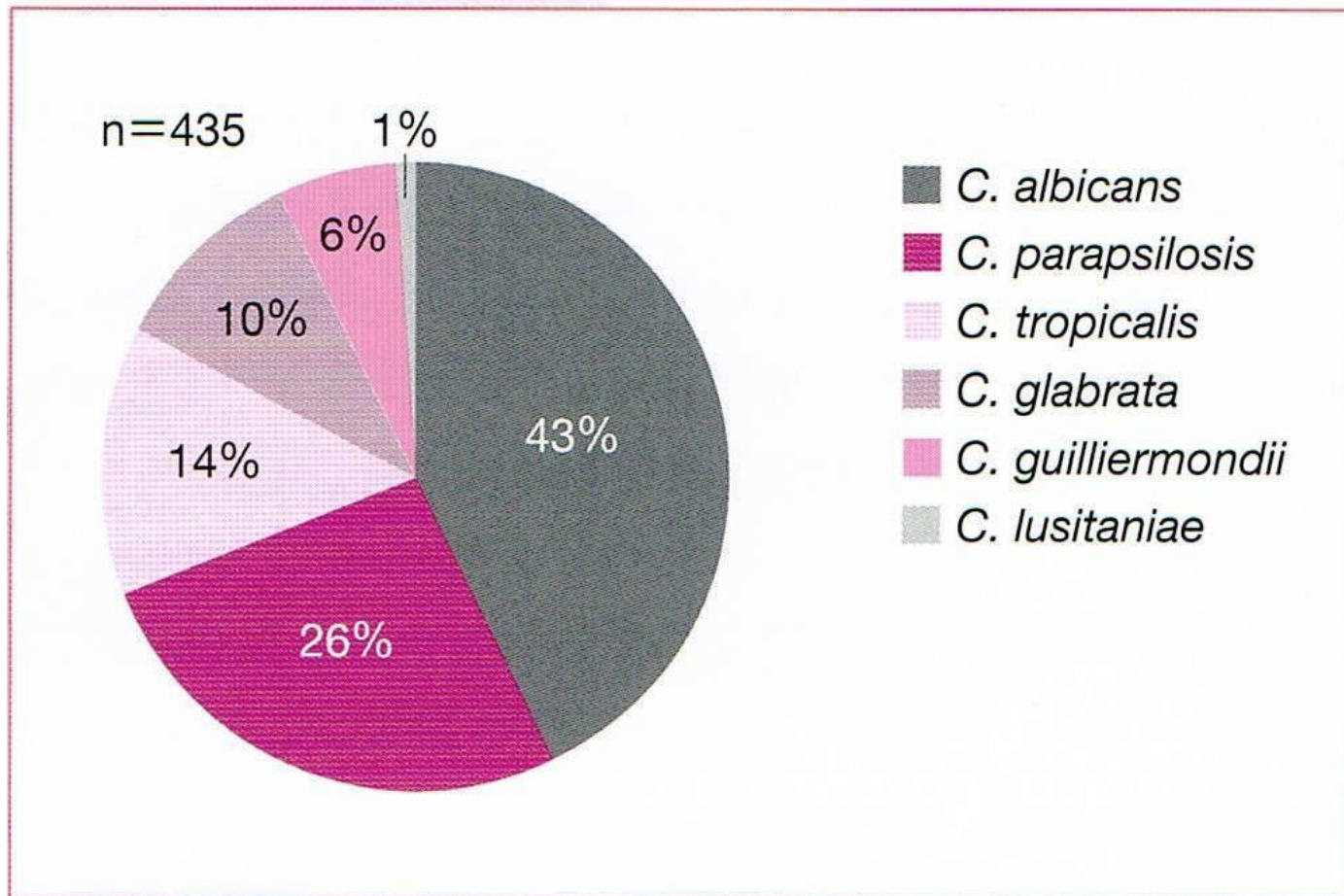
同定はクロモアガーカンジダ培地による（一部外注を含む。）

血液培養(2014.1.1~2014.12.31)

菌名	件数	%
<i>C.glabrata</i>	19	45.2
<i>C.parapsilosis</i>	14	33.3
<i>C.albicans</i>	3	7.1
<i>C.tropicalis</i>	3	7.1
<i>C.krusei</i>	2	4.8
<i>C.guilliermondii</i>	1	2.4
合計	42	



愛知医科大学病院の *Candida* 属 検出割合 (血液培養、2009-2014)



抗真菌薬に対する *Candida* 属の感受性

	AMPH-B*	キャンディン系*	FLCS	VRCZ*
	ファンギゾン	ファンガード	ジフルカン	ブイフェンド
	アムビゾーム	カンサイダス	プロジフ	
<i>C.albicans</i>	S	S	S	S
<i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C.glabrata</i>	S	S	I-R	I-R
<i>C.krusei</i>	S	S	R	S-I-R
<i>C.guilliermondii</i>	S	I	I-R	S-I-R
<i>C.parapsilosis</i>	S	I	S	S
<i>C.lusitaniae</i>	S-I-R	S	S	S

抗真菌薬に対する *Candida* 属の感受性

	AMPH-B*	キャンディン系*	FLCS	VRCZ*
	ファンギゾン	ファンガード	ジフルカン	ブイフェンド
	アムビゾーム	カンサイダス	プロジフ	
<i>C.albicans</i>	S	S	S	S
<i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C.glabrata</i>	S	S	I-R	I-R
<i>C.krusei</i>	S	S	R	S-I-R
<i>C.guilliermondii</i>	S	I	I-R	S-I-R
<i>C.parapsilosis</i>	S	I	S	S
<i>C.lusitaniae</i>	S-I-R	S	S	S
年間使用本数	ファンギゾン	ファンガード	ジフルカン	ブイフェンド
	0	629	0	282
	アムビゾーム	カンサイダス	プロジフ	
	0	27	330	
%	0	52	26	22

*Candida*属菌種別推奨抗真菌薬

菌種	第一選択薬	第二選択薬
<i>Candida albicans</i>	(F-) FLCZ	MCFG, CPFG, VRCZ, L-AMB, ITCZ
<i>C. glabrata</i>	MCFG, CPFG	L-AMB, ITCZ
<i>C. krusei</i>	MCFG, CPFG, L-AMB	VRCZ, L-AMB, ITCZ
<i>C. parapsilosis</i>	(F-) FLCZ	VRCZ, L-AMB, ITCZ
<i>C. tropicalis</i>	(F-) FLCZ, MCFG, CPFG	L-AMB, VRCZ, ITCZ
<i>C. guilliermondii</i>	L-AMB, VRCZ	—
<i>C. lusitaniae</i>	(F-) FLCZ, MCFG, CPFG	VRCZ, ITCZ

(F-) FLCZ : (ホス)フルコナゾール, MCFG : ミカファンギン, CPFG : カスポファンギン, VRCZ : ポリコナゾール, L-AMB : アムホテリシンBリポソーム製剤, ITCZ : イトラコナゾール。

まとめ

- 本症の診断は、宿主のリスク因子、臨床症状などから総合的に行う。
- Candida感染によるseptic shockには早期の治療開始と感染源コントロールが死亡率を半減。
- 当院の検出真菌の割合は、*albicans*と*glabrata*で約90%を占める。
- 当院の血液培養では、*glabrata*と*parapsilosis*で約78.5%を占める。
- 従って抗真菌剤の使用はAMPH-B(リピッド・フォーム製剤)も考慮する必要がある。



京都大学 教授
iPS細胞研究所 所長
山中 伸弥

整形外科研修医として治療をしていた頃に
治療法がなく苦しみ続ける多くの患者さんに出会い、
病気の原因を解明して治療法を開発したいと考えて
基礎研究者の道を選びました。

そして、多くの同僚、学生、技術スタッフの協力を得て
iPS細胞の樹立に成功し、2012年には
ノーベル生理学・医学賞を受賞することができました。

iPS細胞の研究はこの数年間で劇的に進展していますが、
その医療応用は、まだ道半ばです。

研究の進展・拡大に伴って、公的資金源ではカバーしにくい、研究者・研究支援者の安定的雇用のための資金や特許に関する係争、災害による備蓄細胞の損失といった様々なリスクに対応するための資金が不足しています。

このiPS細胞技術を患者さんのもとに届け、
多くの難病や怪我を治療できるようになるまでには、
まだまだ皆様のご支援が必要です。
iPS細胞研究基金への温かいご支援を賜りますよう、
心からお願い申し上げます。



京都大学 iPS細胞研究所

CiRA (サイラ)

www.cira.kyoto-u.ac.jp

iPS細胞研究基金