総　説

新興深在性真菌症―トリコスポロン症の臨床―

大分大学医学部感染分子病態制御講座
時松　一成　　門田　淳一

Key words: *Trichosporon asahii*, torichosporonosis, opportunistic infection, breakthrough, summer-type hypersensitivity pneumonitis

Trichosporon は自然界に広く分布し，ヒトの咽頭や皮膚からもときに分離される酵母様真菌である．この真菌は白色砂毛症といわれる表在性真菌症の病因真菌とされ，わが国に多い夏型過敏性肺炎のアレルゲンとして知られている[1]．本菌による深在性真菌症の最初の報告は，1970 年に米国で発表された肺癌に合併した脳膿瘍の症例である[2]．わが国では，1978 年の白血病患者に発症した敗血症の症例が最初である[3]．以来，深在性トリコスポロン症は，国内外で相次いで報告され[4)~8)]，2003 年に我が国で発表された「深在性真菌症のガイドライン」[9]の中でも，本症が紹介されるに至った．

このように，易感染性宿主に発症する重要な日和見感染症の一つとして，深在性トリコスポロン症は注目されているが，その臨床像について不明な点も多く，また，確立された診断法や治療法もない．

本稿では，主に臨床的な視点から深在性トリコスポロン症に関する最新の知見について述べ，今後解決すべき本症の問題点について言及する．

1．原因真菌

Trichosporon は担子菌系酵母の 1 属であり，30 菌種以上が含まれている．本真菌は遺伝子学的に *Cryptococcus* と近い菌種であり，*Cryptococcus* の莢膜抗原であるグルクロノキシロマンナン（GXM）抗原と共通する抗原を有している[10]．

Trichosporon の中で病原性のある菌種は *T. cutaneum*，あるいは *T. beigelii* と呼ばれていた．1992 年 Guého ら[11]，および 1994 年本邦の Sugita ら[12]による遺伝子学的な解析の結果，この *T. cutaneum* は複合菌種であることが明らかになり，本菌種の名称が整理された．その結果，表在性真菌症の原因真菌は *T. asteroides*，*T. cutaneum*，*T. inkin* および *T. ovoides*（特に後 2 者は白色砂毛の原因真菌），深在性の病原菌は *T. asahii*，*T. mucoides* とされた[13]．また，夏型過敏性肺炎のアレルゲンは深在性の原因と同じ *T. asahii*，*T. mucoides* であることが判明した[14]．最近発見された臨床材料由来の新たな種を加え[15]，現在では，少なくとも 8 菌種が感染に関与していると考えられている．尚，本邦における深在性トリコスポロン症の原因菌種のほとんどは *T. asahii* [16]であり，我々が臨床材料から分離した *Trichosporon* 株も遺伝子学的解析の結果，全て *T. asahii* であった[17]．

2．深在性トリコスポロン症の病態

1）患者背景

深在性トリコスポロン症の患者背景に関する多数症例の検討では，米国における 1989 年の Walsh[4]の 67 例，本邦における 1993 年の田代ら[5]の 43 例の報告がある．この中で，Walsh は，本症発症の 82% が悪性腫瘍患者であり，特に強力な抗癌化学療法が行われた白血病患者に好発していると報告した．田代らは，わが国発症の 86% は血液疾患であったとしている．

我々は，血液培養にて分離された *T. asahii* 株をウサギに免疫して得られた抗体を用いた免疫組織染色を行い[5)~7)]，深在性トリコスポロン症と診断された 13 例の剖検報告をした（Table 1）[18]．これらの症例の基礎疾患は全て血液悪性疾患であった．死亡前に白血球の減少を認めた症例は 13 例中 11 例あり，この 11 例は全て好中球数が 500 個/μL 以下であった[18]．このような患者背景の蓄積と動物実験の裏づけより[8)19)~21)]，本症の発症要因として，好中球機能が重要であると考えられる．

本症の発症頻度は，一般に，深在性真菌症中の 5% 前後であるとされているが，当科における剖検による検討では，深在性真菌症 85 症例中 7 例（8.1%）に本症を認めた[22]．真菌血症の原因真菌に *Trichosporon* が占める割合は，大分大学医学部附属病院では 25 年間

別刷請求先：（〒879-5593）由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地
大分大学医学部感染分子病態制御講座
時松　一成

Table 1　Autopsy findings in 13 patients with deep-seated trichosporonosis

Case	Age/Sex	Underlying disease	Site of infection
1	73/M	ALL	lung（necropsy）
2	55/F	MDS	liver（necropsy）
3	60/M	AML	lung, heart, liver, spleen, pancreas, kidney, adrenal gland, thyroid
4	67/F	MM	lung, heart, liver, GI tract, skin
5	47/F	AML	lung, heart, liver, spleen, pancreas, kidney, GI tract, adrenal gland, thyroid, skin
6	54/M	ALL	lung, liver, spleen, kidney, adrenal gland, thyroid, bone marrow, skin
7	59/M	AML	lung（necropsy）
8	53/F	CML	lung, kidney, thyroid, GI tract
9	59/M	ML	lung, heart, liver, spleen, pancreas, kidney, thyroid, GI tract
10	55/M	AML	kidney, GI tract, thyroid
11	73/M	AML	kidney, thyroid, GI tract
12	62/M	MM	lung, kidney
13	71/M	CLL	lung（necropsy）

AML, acute myeloblastic leukemia；CML, chronic myeloblastic leukemia；ALL, acute lymphoblastic leukemia；CML, chronic lymphoblastic leukemia；ML, malignant lymphoma；MM, multiple myeloma；MDS, myelo-dysplastic syndrome；GI, gastrointestinal.

で約6%（206株中13株）であった．この分離率は，各施設間や年次で差があり，施設における患者背景や抗真菌薬の使用状況が*T. asahii*の検出頻度に影響を与えていると考えられる[23]．

2）臨床像

*Trichosporon*は*Candia*や*Aspergillus*よりも病原性は弱いと考えられる[8]．即ち，本症は感染防御能の破綻がない限り起こり難い感染症である．しかし，ひとたび発症すると予後は極めて悪く，特に血液から分離された場合は，カンジダ血症に比べ予後が悪く，速やかな好中球の回復が無い限り致死的となる[24]．深在性トリコスポロン症の多くは，真菌血症ののちに播種性感染症に進展する過程をとる[25]．その臨床経過や症状は播種性カンジダ症と類似しており，症状・所見から両者を鑑別することはできない[9]．即ち，抗菌薬に不応の発熱があり，肺炎，肝機能障害，腎障害など，多臓器症状を呈する．Table 1に示すように我々の経験でも，本症による感染臓器は多彩である．

特に，肺はトリコスポロン症の重要な標的臓器である．トリコスポロン肺炎，あるいは，肺トリコスポロン症とも呼ばれ，急速に進行する咳嗽・血痰・呼吸困難を呈し，胸部X線写真では，びまん性浸潤影，限局性浸潤影，びまん性粒状影と多彩な胸部X線所見を示す[7)26)]（Fig. 1）．トリコスポロン症に特徴的な胸部X線所見はないが，血行性感染を反映して，出血・肺水腫を伴って，びまん性浸潤影をとるものが多い．*Candida*同様，定着真菌との鑑別が困難であり，喀痰から本真菌が分離されてもトリコスポロン肺炎と診断することはできない[27]．

腎臓に感染すれば，血尿・蛋白尿・赤血球円柱が出現し，進行すれば腎不全になる．尚，日常臨床において，尿からしばしば*Trichosporon*が分離されるが，この場合，*Candida*同様，病原性を認めることは少ない[28]．

また，30%に皮膚病変を伴い，多発性の丘疹，硬結性紅斑がみられる．

稀ではあるが，*Trichosporon*は腹膜透析の患者の真菌性腹膜炎の起炎真菌になることが報告されている[29]．

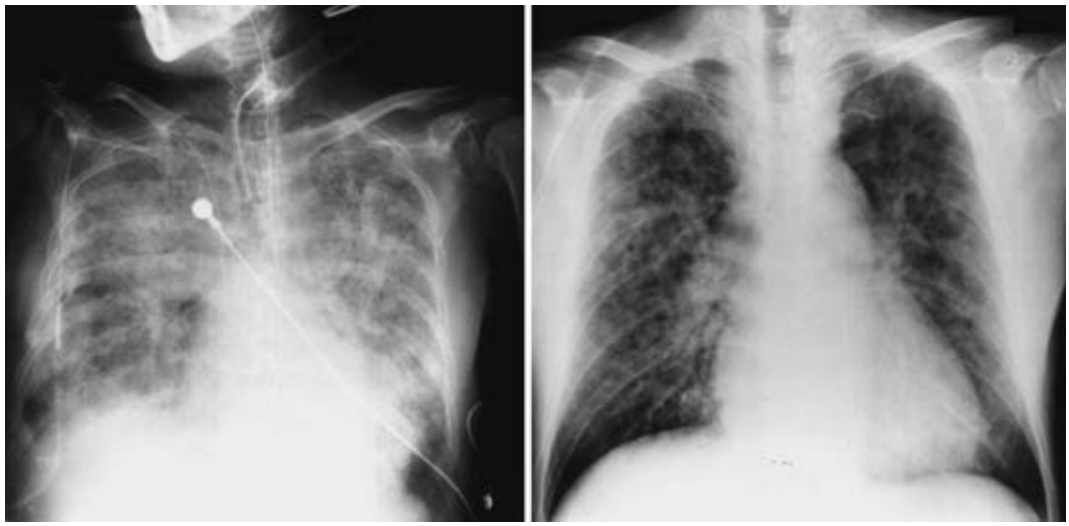
3）病理像および進入門戸

肺，腎臓，脾臓，肝臓が最も高頻度に侵され，肉眼的には粟粒大の黄白色結節が多発性に認められる．組織学的には散在性に円形のコロニーが観察され，中心部では酵母型が優勢で，カンジダ症と似ているが，多形成に富み，くびれが不規則である．コロニーの周囲では菌糸型が優勢であり，一見アスペルギルス症に似ているが，*Aspergillus*に比べ菌糸の幅は不規則で，分岐は少ない．血管内に真菌の増殖がしばしば認められ，真菌性塞栓も高率に合併する[5)~7)]．

消化管にはびらん，潰瘍が認められ，*Trichosporon*の増殖と血管内侵入像が認められる．腎臓では糸球体を中心に真菌が増殖している．肺では，病変やコロニーの中心部に，肺胞壁毛細血管を中心に真菌の増殖像が見られることが多い．このことから，本真菌は経気道的，あるいは尿路を上行して感染するのではなく，これらの臓器へは血流を通じて播種されたものと推測される．

以上の病理学的検討より，血液疾患における本菌の進入門戸として，第一に消化管が考えられる．さらに，抗癌化学療法による消化管粘膜の障害，骨髄抑制，広域抗菌薬による腸内細菌叢の撹乱が本症発症・進展の要因となる．一方，外科手術後に発生している症例で

Fig. 1 Chest radiographics before the patients' death. Diffuse infiltrates and patchy reticulonodular infiltrates in both lung fields were seen in the patient case 4 (Fig. 1A) and case 3 (Fig. 1B), respectively.



は，中心静脈カテーテル留置症例が多いことより，静脈カテーテルから直接血管内に侵入する場合もあると推測される[5]．

3．深在性トリコスポロン症の診断と治療

1）診断

Trichosporon は，通常の培養条件でよく発育するが，*Candida* に比べるとやや発育速度は遅い．白色，あるいはクリーム色の，粉状，あるいは皺状のコロニーを形成する．菌の同定については，生化学的手法に基づいた種々の酵母様真菌同定の簡易キットが利用できる[27]．

血液，髄液など本来無菌の検体から *Trichosporon* が培養されれば原因真菌と考えられる．繰り返し述べるが，喀痰，尿，あるいは便からの分離は定着菌と区別できず，原因真菌とは断定できない．病理学的に生検組織内に *Trichosporon* が認められれば診断は確定する．しかし，グロコット染色やPAS染色ではカンジダ症との鑑別が困難である．抗トリコスポロン抗体を用いた免疫染色は有用であるが[5)~7)30)]，一般的ではない．しかも，全身状態の悪い患者から生検組織を得ることは困難である．

Trichosporon は *Cryptococcus* の莢膜抗原であるGXMと共通する抗原を有していることより，血清学的検査においては，*Cryptococcus* 抗原の検出キットが本症の迅速診断に有用と考えられている[10)22)23)27)]．(1→3)-β-D-glucanも本症では陽性化するという報告があるものの[31]，本症以外の真菌症でも陽性となるため，その特異性は低い．

Trichosporon の検出に遺伝子診断を利用する方法も試みられている[32)33)]．我々は，nested PCR法を行うことにより，*Trichosporon* 属の中でも病原性を有する *T. asahii* と *T.mucoides* に特異性を認めるプライマーを設定した[32]．トリコスポロン症患者の保存血清を用いてPCR法を検討した結果，患者の血清中から *Trichosporon* のDNAが高率に，しかも，血液培養が陽性となる数日から数週前より検出されることを明らかにした[32]．さらにマウスを用いた研究でも，培養やGXM抗原に比べ血清PCR法は感度が優れていることがわかった[19]．

以上のように，本症の診断に対しては，播種性カンジダ症と同様のアプローチや考え方が必要である．即ち，好中球機能の低下している患者が，胸部X線写真で，びまん性陰影を呈したり，抗菌薬に不応性の発熱を認めた場合は，本症を念頭においた対応が必要である[9]．

2）治療

In vitro による薬剤感受性試験では，本真菌はミコナゾール，イトラコナゾールに比較的良好である[34)35)]．わが国でも臨床使用が可能になったボリコナゾールには感受性が良い[35)36)]．フルコナゾール，アムホテリシンBは先に述べた抗真菌薬に比べると感受性は劣り，ミカファンギンに対し感受性は極めて悪い[37]．

臨床的には，真菌症の標準治療薬であるアムホテリシンBは，本症に対し無効であったとする報告がある[38]．*Trichosporon* に活性を保つためにはMIC濃度の2倍を超えるアムホテリシンBの血中濃度が必要であるとされ[39]，アムホテリシンBの血中濃度をそれだけ維持することは，臨床的に困難である．我々は，マウスモデルを用いた，ミコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール，アムホテリシンBで検討したトリ

コスポロン症に対する治療実験の結果，フルコナゾールが最もマウスの生存率を改善すると報告した[40]．一方，ミカファンギンは単剤では全く効果がないものの，アムホテリシンＢとの併用により，生存率を有意に改善するとした動物実験の報告がある[41]．ミカファンギンが真菌に対するアムホテリシンＢの透過性を上昇させる機序が推測されている．

本症に対する治療成功例として，イトラコナゾール[25]，ボリコナゾール[42]，フルコナゾール[43]，および，現在日本では使用できないが，カスポファンギンとリポ化アムホテリシンＢの併用[44]がある．しかし，本症に対する今日まで大規模な治療研究の報告は皆無であり，残念ながら，治療方法に関する質の高いエビデンスはない．

そもそも，トリコスポロン症は，重篤な感染防御能の破綻と基礎疾患の存在が発症要因であるため，原疾患の病態が予後を大きく左右する．我々の行った好中球減少マウスを用いた動物実験では，顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用による好中球数の増加で，マウスの救命率が上昇した[20]．抗真菌薬による深在性トリコスポロン症の治癒症例の報告の中には，好中球機能の回復による処が大きいと考えられる症例が含まれていると推測される．

4．*Trichosporon* をめぐる臨床的な問題

1）Breakthrough 感染症

我々の施設では，25 年間に 13 株の *T. asahii* が血液培養で分離されているが，分離された時期は全て 1993 年以前の症例であり，うち 10 例が抗真菌薬投与中に本真菌による真菌血症を発症した breakthrough 症例であった[45]．発症時の使用抗真菌薬ではアムホテリシンＢが最も多く 7 例，フルシトシンが 2 例，フルコナゾールが 1 例であった．しかし，1994 年以降，血液から *T. asahii* は 1 株も検出されていない．1990 年代の前半は，我々の施設において，カンジダ症に対する予防投与や経験的治療に使用する頻度の高い抗真菌薬がアムホテリシンＢからフルコナゾールに移行していった時期である．我々は，フルコナゾールの使用で，*Trichosporon* による breakthrough 感染症の出現頻度が減少したのではないかと推測している．これを裏付けるように，最近，我々はマウスの実験において，フルコナゾールは播種性トリコスポロン症への進展に対し予防効果を有することを明らかにしている[46]．

キャンディン系抗真菌薬は，β-D グルカンの合成を阻害することで抗真菌活性を有し，アスペルギルス症やカンジダ症に対する治療薬として期待されているが，*in vitro* ではトリコスポロン症やクリプトコッカス症には低感受性である[37]．最近，β-D グルカン合成阻害剤であるカスポファンギン[47]やミカファンギン[48][49]の使用中にトリコスポロン症が breakthrough したとする報告がみられる．同様に，感受性の低いとされているアムホテリシンＢの投与中に播種性トリコスポロン症が発症したとする症例報告もある[25]．しかし，ある特定の抗真菌薬の使用により，トリコスポロン症が有意に増加するかどうか，信頼のおける臨床的なエビデンスは，今のところない．

2）多剤耐性 *Trichosporon* の出現と院内感染の問題

一般的に，フルコナゾールを除くアゾール系抗真菌薬に対して，*Trichosporon* は良好な感受性を示すが，1998 年，アゾール系抗真菌薬に耐性を示す *Trichosporon* の検出が，わが国から報告された[50]．2001 年，イスラエルの Wolf らは，集中治療室（ICU）より分離された *T. asahii* 6 株がいずれも，アムホテリシン B，フルシトシンとアゾール系抗真菌薬（フルコナゾール，イトラコナゾール，ケトコナゾール）に耐性を示す多剤耐性 *T. asahii* であったと報告した[51]．その後の検討で，ボリコナゾールに対して，この 6 株は良好な感受性を示すことが再報告されたが[36]，抗真菌薬が *Trichosporon* の薬剤耐性を誘導している可能性が示唆されている．

一方，Wolf らは ICU から分離された *T. asahii* 6 株の DNA 切断パーターンを検討した結果，その中に，極めて近い相同性を有する *T. asahii* 株が複数存在していた[51]．同時期に ICU に入室していた症例もあり，この事例では，病院内の患者間で *T. asahii* が伝播された可能性が否定できない．院内感染に関しては，内視鏡を介した *Trichosporon* の感染事例の報告がある[52]．文献を検索しえた範囲では，*Trichosporon* がヒトに容易に伝播し，病院内で感染の拡大を起こすか否かを明らかにした論文はないが，今後とも充分注意が必要である．

3）夏型過敏性肺炎との関連

わが国に多い夏型過敏性肺炎の原因である *Trichosporon* は，深在性の原因真菌種と同じ *T. asahii* である[14]．環境から分離された *T. asahii* と，深在性トリコスポロン症の患者から分離された *T. asahii* では，その表現型が異なることが知られている[53][54]．我々は，環境から分離した *T. asahii* 株をマウスに摂取後，真菌分離を繰り返すことで，環境株から深在性株に表現型が変化していく過程と[17]，生体における免疫応答の変化[55]を明らかにした．真菌の病原性について，深在性株の方が強いとするもの[21][53]，環境株の方が強いとするもの[55]と，一定した見解は得られていない．最近，同じ *T. asahii* であっても，環境株と深在性株では異なる遺伝子型株であることが報告されている[56]．

Trichosporon のヒトへの侵入経路は，先にも述べたように，大部分が腸管を通じて血流に進入する内因性

感染と思われるが，環境に常在している *Trichosporon* が，直接，深在性真菌症の原因になるのか，現在のところ明らかではない．

夏型過敏性肺炎を発症するのは大部分が日本人であること，同居家族内で発症者，非発症者がいることより，夏型過敏性肺炎の発症には何らかの遺伝的素因が関与しているといわれ，ある特定の HLA 抗原が着目されている[57]．

おわりに

深在性トリコスポロン症について，臨床的な視点から述べた．易感染性宿主の増加に伴い，臨床家における本症に対する認識は，今後益々求められるものの，他の病原性真菌に比べ不明な点も多い．本症に対する更なる病態解明，診断，治療法の確立が急務である．本症は生命予後を左右する重要な日和見感染症であるが，頻度の高い疾患ではない．そのため，診断や治療に関した大規模症例を対象とする臨床研究は難しいと思われる．よって，個々の症例の蓄積が重要である．

T. asahii の名称は九州大学の旭 憲吉博士の名に由来している[16]．夏型過敏性肺炎，*Trichosporon* の分子生物学的研究など，*Trichosporon* に関する研究は，常に日本人の研究者が世界に先駆けてきた．本症に対するわが国の研究者や臨床家の果たす役割は今後とも大きいものと考える．

文 献

1) Shimazu K, Ando M, Sakata T, Yoshida K, Araki S：Hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. Am Rev Resp Dis 1984；130：407—11.
2) Watson KC, Kallichurum S：Brain abscess due to *Trichosporon cutaneum*. J Med Microbiol 1970；3：191—3.
3) 寺島英一，土屋俊夫，奥山清子：最近の敗血症の原因菌について（特に *Trichosporon cutaneum* による敗血症の 1 症例について）．感染症誌 1978；52：102—4.
4) Walsh TJ：Trichospronosis. Infect Dis Clin North Am 1989；3：43—53.
5) 田代隆良，永井寛之，山崎 透，後藤陽一郎，秋月真一郎，那須 勝：播種性トリコスポロン感染症の菌学的，免疫組織学的研究．感染症誌 1993；67：704—11.
6) Tashiro T, Nagai H, Kamberi P, Goto Y, Kikuchi H, Nasu M, *et al.*：Disseminated *Trichosporon beigelii* infection in patients with malignant diseases. Eur J Clin Microbiol Infect 1994；13：218—24.
7) Tashiro T, Nagai H, Nagaoka H, Goto Y, Kambeli P, Nasu M：*Trichosporon beigelii* pneumonia in patients with hematologic malignancies. Chest 1995；108：190—5.
8) 中村智次，酒井俊彦，福沢正男，羽山 正義，発地雅夫：まれな深在性真菌症の病理．トリコスポロン症を中心に．真菌誌 1993；34：155—63.
9) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（第 1 版）．医歯薬出版，東京，2003；p. 3.
10) McManus EJ, Jones JM：Detection of a *Trichosporon beigelii* antigen cross-reactive with *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccaride in serum from a patient with disseminated *Trichosporon* infection. J Clin Microbiol 1985；21：681—5.
11) Guého E, Smith MT, de Hoog GS, Billon-Grand G, Christen R, Batenburg-van der Vegte WH：Contributions to a revision of the genus *Trichosporon*. Antonie Leeuwenhoek 1992；61：289—316.
12) Sugita T, Nishikawa A, Shinoda T：Reclassification of *Trichosporon cutaneum* by DNA relatedness by the spectrophotometric method and chemiluminometric method. J Gen Appl Microbiol 1994；40：397—408.
13) Guého E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B：*Trichosporon* on humans：a practical account. Mycoses 1994；37：3—10.
14) Nishiura Y, Nakagawa-Yoshida K, Suga M, Shinoda T, Guého E, Ando M：Assignment and serotyping of *Trichosporon* species：the causative agents of summer-type hypersensitivity pneumonitis. J Med Vet Mycol 1997；35：45—52.
15) Sugita T, Takashima M, Nakase T, Ichikawa T, Ikeda R, Shinoda T：Two new yeasts, *Trichosporon debeurmannianum* sp. nov. and *Trichosporon dermatis* sp. nov., transferred from the *Cryptococcus humicola* complex. Int J Syst Evol Microbiol 2001；51：1221—8.
16) 杉田 隆：日和見感染症および夏型過敏性肺炎の原因菌種としての *Trichosporon asahii* の多様性解明．真菌誌 2003；44：7—12.
17) Karashima R, Yamakami Y, Yamagata E, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Nasu M：Increased release of glucuronoxylomannan antigen and induced phenotypic changes in *Trichosporon asahii* by repeated passage in mice. J Med Microbiol 2002；51：423—32.
18) 山形英司，山上由理子，永井寛之，辛島礼子，那須 勝：播種性トリコスポロン症における血清 nested PCR 法によるモニタリング．厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業，HIV 感染症に関する臨床研究，平成 11 年度研究報告書，1999；p. 139—46.
19) Yamagata E, Kamberi P, Yamakami Y, Hashimoto A, Nasu M：Experimental model of progressive disseminated trichosporonosis in mice

with latent trichosporonemia. J Clin Microbiol 2000；38：3260―66.
20) Kamberi P, Hashimoto A, Nasu M：Efficacy of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor alone and in combination with antifungal agents against disseminated trichosporonosis in neutropenic mice. J Infect Chemother 1996；2：232―9.
21) 菅 守隆：トリコスポロン感染症．化学療法の領域 1997；13：226―33.
22) 山上由理子：真菌症の診断，トリコスポロン・ムーコル症：日本臨床微生物学雑誌 1998；8：136―41.
23) 時松一成，辛島礼子，山形英司，山上由理子，永井寛之，門田淳一，他：今後，注目すべき深在性真菌症―トリコスポロン症の病態と感染制御―．真菌誌 2003；44：181―6.
24) 田代隆良，山上由理子：トリコスポロン症．検査と技術 1995；23：453―4.
25) Meyer MH, Letscher-Bru V, Waller J, Lutz P, Marcellin L, Herbrecht R：Chronic disseminated *Trichosporon asahii* infection in a leukemic child. Cln Infect Dis 2002；35：e22―5.
26) 山形英司，那須 勝：肺真菌症―肺トリコスポロン症―．綜合臨牀 2001；50：2149―54.
27) 時松一成：トリコスポロン症の原因菌の検出および同定の手法．斎藤 厚編，感染症診療のコツと落とし穴．中山書店，東京，2004；p. 24―5.
28) Haupt HM, Merz WG, Beschorner WE, Vaughan WP, Saral R：Colonization and infection with *Trichosporon* species in the immunosuppressed host. J Infect Dis 1983；147：199―203.
29) Madariaga MG, Tenorio A, Proia L：*Trichosporon inkin* peritonitis treated with caspofungin. J Clin Microbiol 2003；41：5827―9.
30) Kobayashi M, Kotani S, Fujishita M, Taguchi H, Moriki T, Enzan H：Miyoshi I：Immunohistochemical identification of *Trichosporon beigelii* in histologic section by immunoperoxidase method. Am J Clin Pathol 1988；89：100―5.
31) Miyazaki T, Kohno S, Mitsutake K, Maesaki S, Tanaka K, Hara K：(1→3)-beta-D-glucan in culture fluid of fungi activates factor G, a limulus coagulation factor. J Clin Lab Anal 1995；9：334―9.
32) Nagai H, Yamakami Y, Hashimoto A, Tokimatsu I, Nasu M：PCR detection of DNA specific for *Trichosporon* species in serum of patients with disseminated trichosporonosis. J Clin Microbiol 1999；37：694―9.
33) Sugita T, Nakajima M, Ikeda R, Niki Y, Matsushima T, Shinoda T：A nested PCR assay to detect DNA in sera for the diagnosis of deep-seated trichosporonosis. Microbiol Immunol 2001；45：143―8.
34) Kamberi P, Nagai H, Hashimoto A, Goto Y, Tashiro T, Nasu M：In vitro susceptibility of *Trichosporon beigelii* to antifungal agents. J Chemotherapy 1996；8：445―8.
35) Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Rex JH：In vitro antifungal susceptibilities of *Trichosporon* species. Antimicrob Agents Chemoter 2002；46：1144―6.
36) Falk R, Wolf DG, Shapiro M, Polacheck I：Multidrug-resistant *Trichosporon asahii* isolates are susceptible to voriconazole. J Clin Microbiol 2003；41：911.
37) Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, *et al.*：In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. Antimicrob. Agents Chemother 2000；44：57―62.
38) Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, Lecciones J, McGough DA, Kelly P, *et al.*：*Trichosporon beigelii*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. J Clin Microbiol 1990；28：1616―22.
39) Toriumi Y, Sugita T, Nakajima M, Matsushima T, Shinoda T：Antifungal pharmacodynamic characteristics of amphotericin B against *Trichosporon asahii*, using time-kill methodology. Microbiol Immunol 2002；46：89―93.
40) Kamberi P, Hashimoto A, Tashiro T, Nasu M：Efficacy of amphotericin B and azoles alone and in combination against disseminated trichosporonosis in neutropenic mice. Chemotherapy 1998；44：55―62.
41) Serena C, Pastor JF, Gilgado F, Mayayo E, Guarro J：Efficacy of micafungin in combination with other drugs in a murine model of disseminated trichosporonosis. Antimicrob Agents and Chemother 2005；49：497―502.
42) Fournier S, Pavageau W, Feuillhade M, Deplus S, Zagdanski AM, Verola O, *et al.*: Use of voriconazole to successfully treat disseminated *Trichosporon asahii* infection in a patient with acute myeloid leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002；21：892―6.
43) Nettles RE, Nichols LS, Bell-McGuinn K, Pipeling MR, Scheel PJ, Merz WG：Successful treatment of *Trichosporon mucoides* infection with fluconazole in a heart and kidney transplant recipient. Clin Infect Dis 2003；36：e63―6.
44) Bassetti M, Bisio F, Biagio AD, Pierri I, Balocco M, Soro O *et al.*：*Trichosporon asahii* infection treated with caspofungin combined with liposomal amphotericin B. J Antimicrob Chemother 2004；54：575―7.

平成18年5月20日

45）山上由理子，時松一成，辛島礼子，永井寛之，門田淳一，那須 勝：大分医科大学附属病院における breakthrough fungemia の検討．化学療法誌 2003；51（SA）：117.
46）時松一成，山上由理子，永井寛之，門田淳一，那須 勝，平松和史：トリコスポロン持続感染マウスの播種性感染症への進展に対するフルコナゾールの予防効果．感染症誌 2004；78：740―1.
47）Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, Morris C, Sepkowitz K：Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. Clin Infect Dis 2002；35：e35―6.
48）山口公平，赤木知昭，久保恒明，竹森弘光：キャンディン系抗真菌薬投与中に発症した *Trichosporon* 症の2例．青森県立中央病院医誌 2004；49：158.
49）滝本浩平，岩渕千太郎，末永孝生，岩田健太郎：骨髄移植前にミカファンギンを予防投与され，*Trichosporon beigelii* による真菌血症を発症した一例．感染症誌 2005；79（増）：271.
50）Kataoka-Nishimura S, Akiyama H, Saku K, Kashiwa M, Mori S, Tanikawa S, *et al.*：Invasive infection due to *Trichosporon cutaneum* in patients with hematologic malignancies. Cancer 1998；82：484―7.
51）Wolf DG, Falk R, Hacham M, Theelen B, Boekhout T, Scorzetti G, *et al.*：Multidrug-resistant *Trichosporon asahii* infection of nongranulocytopenic patients in three intensive care units. J Clin Microbiol 2001；39：4420―5.
52）Lo Passo C, Pernice I, Celeste A, Perdichizzi G, Todaro-Luck F：Transmission of *Trichosporon asahii* oesophagitis by a contaminated endoscope. Mycoses 2001；44：13―21.
53）Lyman CA, Devi SJ, Nathanson J, Frasch CE, Pizzo PA, Walsh TJ：Detection and quantitation of the glucuronoxylomannan-like polysaccharide antigen from clinical and nonclinical isolates of *Trichosporon beigelii* and implications for pathogenicity. J Clin Microbiol 1995；33：126―30.
54）Lee JW, Melcher GA, Rinaldi MG, Pizzo PA, Walsh TJ：Patterns of morphologic variation among isolates of *Trichosporon beigelii*. J Clin Microbiol 1990；28：2823―7.
55）時松一成，水之江俊治，辛島礼子，山形英司，山上由理子，永井寛之，他：*Trichosporon asahii* 株の免疫抑制マウスにおける病原性の違いに関する検討．感染症誌 2002；76（増）：195.
56）Sugita T, Ichikawa T, Matsukura M, Sueda M, Takashima M, Ikeda R, *et al.*：Genetic diversity and biochemical characteristics of *Trichosporon asahii* isolated from clinical specimens, houses of patients with summer-type-hypersensitivity pneumonitis, and environmental materials. J Clin Microbiol 2001；39：2405―11.
57）Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Araki S, Sasazuki T：HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced *Trichosporon cutaneum*. Am Rev Respir Dis 1989；140：948―50.

Emerging Deep-seated Fungal Infection, Trichosporonosis

Issei TOKIMATSU & Jun-ichi KADOTA
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Oita University

Deep-seated trichosporonosis is a lethal opportunistic infection occasionally found in immunocompromised patients, particularly those who are neutropenic due to cytotoxic therapy for hematological malignancies. *Trichosporon asahii* is considered the principal etiologic agent of non-*Candida* fungemia and disseminated trichosporonosis in Japan. This infection may disseminate to multiple organs and difficult to diagnosis and treat. Because clinical findings and courses of trichosporonosis are similar to disseminated candidasis, it is impossible to distinguish these infections without fungal isolation. Monotherapy of amphotericin B is thought to be unsuccessful for this infection, and new antifungal agents echinocandins are also not active against *Trichosporon* species. Some clinical reports and animal models suggest that triazoles and combination therapies are most effective drugs against trichosporonosis. Recently, *T. asahii* isolates with reduced susceptibility in vitro to multi-antifungal agents are reported. *T. asahii* is the allergen of summer-type hypersensitivity pneumonitis and sometimes isolated from the houses environments, but it is not clear that the environmental strains directly infect to human. There is no clinical evidence that *Trichosporon* is the common outbreak pathogen in the hospital. However, it is necessary for a clinician to pay enough care as the lethal infections in immunocompromised patients.

〔J.J.A. Inf. D. 80：196～202, 2006〕