

令和元年9月3日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09936

研究課題名(和文) マイクロバイオーム解析による慢性肺アスペルギルス症の新規治療開発の試み

研究課題名(英文) Establishment of new treatment for chronic pulmonary aspergillosis with modulating microbiota of gut

研究代表者

泉川 公一 (IZUMIKAWA, Koichi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：20404212

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：慢性肺アスペルギルス症の病態と呼吸器、腸管のマイクロバイオームとの関連性について解析した研究である。慢性アスペルギルス感染症の抗体産生マウスモデルを開発後、本モデルの腸管マイクロバイオームをラクタム薬の投与により変化させ、その変化がアスペルギルス抗体の産生能についてどのように影響するかについて検討し、抗菌薬投与群において、確かにマイクロバイオームが有意な変化をとげ、それに応じて、アスペルギルス感染に対する抗体産生能が変化したことが確認された。アスペルギルス症において、腸管マイクロバイオームの変化が、アスペルギルスに対する感染防御能を変化させる可能性があることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性肺アスペルギルス症は、難治性で予後不良な真菌症であり、おもに結核の治療後に罹患する。先進国でも結核の中蔓延国である我が国においては、潜在的に多くの患者が存在している。抗真菌薬が奏功しない例も多く、抗真菌薬に依存しない治療法の開発がもとめられる。腸内細菌叢はヒトの免疫能に影響を及ぼすと言われているが、今回のマウスを用いた動物実験結果から、アスペルギルス症において腸内細菌叢が、アスペルギルスに対する感染防御能を変化させるために重要な役割をしている可能性があることが証明された。腸内細菌叢をコントロールし、アスペルギルス症に対する免疫能を賦活化させる新しい治療につながる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to reveal the relation between the pathogenesis of chronic pulmonary aspergillosis and microbiota of gut and/or respiratory system. Chronic aspergillus infection with anti-aspergillus antibody production mouse model was established in first two years. The microbiota of this mouse model was modified with cefoperazone/sulbactam (C/S) contained drinking water and explore the influences to anti-aspergillus antibody production in C/S treated mice. The microbiota of mice treated with C/S was dramatically changed into only kind of enterobacteriaceae family, though varieties of enterobacteriaceae bacteria were proved in C/S un-treated mice group. The production of anti-aspergillus antibody was reduced in C/S treated mice with aspergillus challenged compared to those of C/S un-treated mice group. This result indicated that microbiota of gut influences the immunological effect against Aspergillus infection.

研究分野：感染症学

キーワード：アスペルギルス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 慢性肺アスペルギルス症の危険因子とその予後

肺アスペルギルス症は、感染する宿主の状態に応じて病型が異なり、大きくは侵襲型、慢性型に分類され、経年的に増加傾向にある。慢性型は、おもに喫煙に起因する慢性閉塞性肺疾患 (COPD)をはじめ、陳旧性肺結核、気管支拡張症などの基礎疾患を有する高齢者に多く認められ、肺内にアスペルギルスが腐生し発症する。結核の中蔓延国で、COPD 患者の多い我が国では、今後も増加が懸念され、5 年生存率も 50%程度と難治性で予後不良な感染症である<sup>1)</sup>。

#### (2) 遅延する抗真菌薬の開発

アスペルギルス症に使用される主要な抗真菌薬は、ポリエン系、アゾール系、エキノキャンディン系の 3 クラスに限られている。それぞれ異なる作用機序を示すが、安全性に優れ、高い有効性を示す薬剤は少ない。また、慢性アスペルギルス症で使用される経口薬はアゾール系抗真菌薬のみにかぎられている。抗真菌薬の開発は、他の全ての抗微生物薬と同様に滞っており、ここ数年の間に新たな抗真菌薬の開発は望めない状況にある。

#### (3) 薬剤耐性アスペルギルスの出現

近年、世界各地でアゾール系抗真菌薬に耐性を示すアスペルギルスの検出が次々と報告されている。我々の施設の検討でも耐性株が存在することが判明<sup>2)</sup>し、臨床的にアゾール系抗真菌薬に対する曝露歴と耐性化の相関が認められた<sup>3)</sup>。慢性肺アスペルギルス症においては、長期治療が耐性化誘導のリスクにつながる可能性がある点が重要である。耐性真菌感染症について、使用可能な抗真菌薬は注射薬のポリエン系、エキノキャンディン系に限られる<sup>4)</sup>。

#### (4) 抗真菌薬に依存しない治療戦略開発の必要性

慢性肺アスペルギルス症について、抗真菌薬の従来の使用に依存しない新たな治療戦略に関する研究を行ってきた。しかし、これまでの成果では十分な治療効果を上げるには至っておらず、新たな視点にたった治療戦略の開発、さらには、その複合的な治療により、効果的に治療効果をあげる可能性を探る必要がある。

現在までの成果 (従来抗真菌薬の利用、マクロライド系薬を用いた免疫賦活作用の利用) 従来抗真菌薬は、経口、経静脈的投与に限られていたが、経気道投与によっても、その治療効果があることを実験的に証明した<sup>5)</sup>。また、感染宿主の気道上皮細胞からの MUCIN の産生をマクロライド系薬により抑制することにより、アスペルギローマの生成を抑制することを見いだし (論文作成中) これによる慢性肺アスペルギルス症の進展予防の可能性をしめた。

開発が必要な新しい治療戦略 (腸管と呼吸器のマイクロバイオーーム調整によるアスペルギルス定着・感染抑制)

Human Microbiome Project により、ヒト正常マイクロバイオーーム<sup>6)</sup>が公表され、現在までに炎症性腸疾患、リウマチなどの様々な疾患の発症との関連性が報告されている。アスペルギルスが肺内に侵入し感染を起こした場合、肺局所においてアスペルギルスは認識され、主に Th1 と Th17 の動員と、好中球の遊走、食作用の増強により排除される)。一方で、腸管のマイクロバイオーームは好中球を活性化し、間接的にアスペルギルスの排除に関わる可能性がある。また、短鎖脂肪酸に代表される腸管のマイクロバイオーームの代謝産物も肺における免疫能に影響を与えると考えられている。さらに、慢性アスペルギルス症のように非結核性抗酸菌や緑膿菌などと共感染しやすい場合、これらの微生物も免疫能の調整に関与し、二次的にアスペルギルスの定着、感染に関与する可能性がある。現在までに、アスペルギルス症と腸管や呼吸器のマイクロバイオーームとの関連については未解明で、腸管や呼吸器のマイクロバイオーームを調整することにより、アスペルギルスの定着、感染を抑制するといった新しい治療法として応用できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

結核の中蔓延国で、慢性閉塞性肺疾患の多い我が国においては、これらの呼吸器疾患を基礎にした慢性肺アスペルギルス症が多い。本症は難治性で 5 年生存率も 50%程度と予後不良である。新規抗真菌薬の開発が滞っている現状では、抗真菌薬に依存しない新しい治療戦略が求められる。近年、様々な疾病と消化管、皮膚などのマイクロバイオーーム (宿主の微生物コミュニティの構成ゲノム総称) の関係が解析なされ、マイクロバイオーームの修飾や変更が、疾病の発症や予防に応用できる可能性が示されている。現在までに、呼吸器真菌症とマイクロバイオーームの解析は報告がない。本研究では、慢性肺アスペルギルス症の病態と呼吸器、腸管のマイクロバイオーームとの関連性について解析し、抗真菌薬に依存しない新たな治療戦略を確立することを目的とする。

### 3. 研究の方法

慢性肺アスペルギルス症の新治療開発を目標として以下の 2 つのパートに分けて研究を遂行する。

初年度：マウス腸管のマイクロバイオーームの解析と種々の条件による変化の確認 (条件設定) マウス腸管マイクロバイオーームの解析方法を確立し、使用するマウスの種類、餌、抗菌薬を変更し、マイクロバイオーームの変化について確認を行う。

2 年目以降：腸管マイクロバイオーームの変化が肺におけるアスペルギルスの定着・感染に及ぼす影響

初年度に設定した条件下で実験を行い、アスペルギルスの定着、感染に及ぼす影響、その機序について検討する。さらに、緑膿菌の存在下における影響、抗真菌薬の併用効果についても検討を加える。最終年度には、新知見について学会で発表し、論文化も進める。

初年度の計画

(1) マウス腸管のマイクロバイオームの解析と種々の条件による変化の確認（条件設定）

腸管マイクロバイオームの解析方法

腸管のマイクロバイオームモデルとして、マウスを用いた抗菌薬(cefoperazone)誘導性の腸管マイクロバイオームモデルを用いる<sup>7)</sup>。本モデルでは、抗菌薬である cefoperazone を用いることにより、腸管のマイクロバイオームを変化させることが可能となる。マイクロバイオームの変化の確認は、マウスの便を採取、DNA を抽出し、細菌の DNA について、16S rRNA の V123 領域のプライマーを用いて PCR で増幅し、PCR 産物を精製したのち、次世代 DNA シーケンサーABI SOLiD 5500 システムを用いて塩基配列を決定する。得られたシーケンサーデータは、QIIME software を用いて解析する<sup>8)</sup>。

使用するマウスと腸管マイクロバイオームを変化させる方法と確認方法

マウスの種類、使用する抗菌薬、餌の内容、プロバイオティクスの使用などによる腸管マイクロバイオームの変化をみる。operational taxonomic unit を構成する 16S リード数から、細菌叢の菌種構成比を推定し、16S 解析からその配列類似度を指標にして系統樹を作成、UniFrac 解析<sup>9)</sup>により変化を可視化する。8-12 週齢の Balb/c マウス、C57BL/6 マウスを用いる。cefoperazone 以外に、meropenem、ciprofloxacin などを用いて、腸管のマイクロバイオームの変化について比較検討する。さらに、餌について、食物繊維の量に応じた 3 種類の餌 (normal chow、low-fiber diet、high-fiber diet) を使用する。また、カンジダ、クロストリジウム属、プロバイオティクスとしてラクトバチルス属を中心とした乳酸菌製剤を経口投与した場合としない場合の腸管マイクロバイオームの変化を見る。各種条件で腸管のマイクロバイオームの変化が認めにくい場合には、cefoperazone を用いた既報の方法をベースにした条件の簡略化を行う。

2 年目以降の計画

(2) 腸管マイクロバイオームの変化が肺におけるアスペルギルスの定着・感染に及ぼす影響

標準的なマウス肺へのアスペルギルス定着・感染に及ぼす影響

Balb/c マウス、C57BL/6 マウスを用い、各種条件でマイクロバイオームを変化させたマウスにアスペルギルスの胞子を経気道投与し、肺におけるアスペルギルスの定着量の相違を見る。マウスを用いたアスペルギルスの定着モデルは、現在までに我々が使用してきた侵襲性肺アスペルギルスマウスモデル<sup>5)</sup>の改良版で、中程度の免疫抑制にてアスペルギルスが定着するモデル、さらに、豚エラスターゼを経気道的に投与し、肺組織破壊を誘導した COPD 慢性肺アスペルギルスモデルの 2 つのモデルを用いる。

一定期間、マイクロバイオームを変化させ、アスペルギルスをチャレンジし、一定期間後の肺のアスペルギルス量を定量して比較する。併せて、マウスの肺組織について病理学的にアスペルギルスの証明と、局所における炎症の程度について比較する。使用するアスペルギルスは、慢性肺アスペルギルス症患者から分離された臨床分離 *Aspergillus fumigatus* を使用する。また、アゾール系抗真菌薬に感受性の性と耐性の株も用いて、薬剤感受性の及ぼす影響についても検討する。

標準的なマウス肺のマイクロバイオームならびに免疫能へ及ぼす影響

上記の動物実験において、アスペルギルスをチャレンジする場合と、しない場合において、肺内のマイクロバイオームの変化を、腸管マイクロバイオームの解析と同様の方法で解析する。具体的には、種々の条件で腸管マイクロバイオームを変化させた後の、マウス肺の気管気管支肺胞洗浄液 (BALF) を回収する。BALF より DNA を採取し、前述の解析方法にて、肺内のマイクロバイオームの変化をみる。同時に、BALF 中の IL-10、IL-12、IL-22、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 、MIP-2 などの各種サイトカインを ELISA にて測定し、好中球の貪食能、defensin の産生能についても比較する。

緑膿菌存在下におけるマウス肺へのアスペルギルス定着・感染に及ぼす影響

緑膿菌の存在下におけるアスペルギルス定着、感染の影響をみるために、上記の動物実験において、使用するマウスモデルを慢性緑膿菌感染マウスモデル<sup>10)</sup>に変更し同様の実験を行う。腸管マイクロバイオームの変化が、緑膿菌の存在下で、肺のマイクロバイオーム、免疫能へ与える変化、ならびに、アスペルギルスの定着、感染にどのように影響を及ぼすか検討する。また、併せて、緑膿菌の定着に及ぼす影響についても、マウス肺より回収した検体中の緑膿菌の定量化により検討する。

標準的な肺へのアスペルギルス定着・感染に及ぼす抗真菌薬との併用効果

アスペルギルスが定着、感染を来しやすい条件、来しがたい条件下で、抗真菌薬を投与し、アスペルギルスの定着、感染に及ぼす影響を検討する。この際には、アゾール系抗真菌薬に感受性と耐性の菌株を用い、アゾール系抗真菌薬を用いた治療を行う。特にアゾール耐性株を用いた実験で、マイクロバイオームの変化がもたらす純粋な免疫応答の変化について評価可能となり、耐性菌感染症に対する新しい治療戦略の可能性を証明する。

#### 4. 研究成果

(1) 初年度、2 年目の成果

本研究の初年度および、2年目の計画として、マウス腸管のマイクロバイオームの解析と種々の条件による変化の確認(条件設定)を行い、引き続き、腸管マイクロバイオームの変化が肺におけるアスペルギルスに及ぼす影響を検討する予定であった。初年度に、8週齢のBalb/cマウスを用いて、アスペルギルスが局所に存在し続けるモデル開発を優先的に行い、一定の再現性を有する状態まで完成できた。しかし、次年度には、再現性が安定せず本モデルの使用を断念した。代替モデルとして、局所にアスペルギルスを継続的に接種し、抗体産生にて感染を確認するマウスモデルの作成を行った。具体的には、ICRマウスに対し、週に1~2回、腹腔内にアスペルギルスを投与し慢性感染症を惹起させ、1ヶ月後に、アスペルギルスに対する抗体の産生が確認できるモデルである。再現性についても安定していることを確認できた。アスペルギルスの慢性感染症の証明の一つとなる抗体産生マウスモデルを完成できた。

## (2) 最終年度の成果

本抗体産生マウスモデルを用いて、当初の予定であった腸管マイクロバイオームを変化させる条件を設定し、腸管マイクロバイオームの変化がアスペルギルス抗体産生について、どのように影響するかについて検討した。腸管のマイクロバイオームの解析については、マウスの便を採取、DNAを抽出し、細菌のDNAについて、16S rRNAのV123領域のプライマーを用いてPCRで増幅し、PCR産物を精製したのち、次世代DNAシーケンサーを用いて塩基配列を決定した。

6週齢の雌ICRマウスに、0.5mg/mlのCefoperazone/Sulbactam(C/S)を自由飲水させ、6週間にわたり、週に2回、*Aspergillus fumigatus* MF367菌液を腹腔内に接種、7週目に血液中の抗アスペルギルス抗体の産生能を沈降抗体法で計測した。腸管のマイクロバイオーム解析については、7週目にマウスの便を採取、DNAを抽出し、細菌のDNAについて16S rRNAのV123領域のプライマーを用いてPCRで増幅し、PCR産物を精製したのち、次世代DNAシーケンサーを用いて解析した。マイクロバイオーム解析では、C/S非投与群(n=12)では様々な腸内細菌属が認められたのに対して、C/S投与群(n=13)では、ほぼ単独の腸内細菌属(バチルス属)に変化していた(図1)。

抗アスペルギルス抗体の産生能については、アスペルギルスを接種した群でC/S投与群(n=7)とC/S非投与群(n=6)で比較すると、いずれも抗体の産生が確認されたが、抗体産生能を半定量化したところ、C/S投与群(マイクロバイオーム変化群、抗体力価平均、2.0)では、抗体産生能が、C/S非投与群(マイクロバイオーム非変化群、抗体力価平均、2.8)に比較して低い傾向にあることが証明された。

## <引用文献>

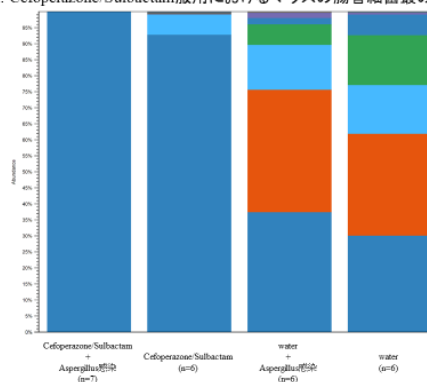
1. Izumikawa K, et al. *Curr Opin Infect Dis.* 23:584-589, 2010
2. Tashiro M, Izumikawa K, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 56:584-587, 2012
3. Tashiro M, Izumikawa K, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 56:4870-5, 2012
4. Verweij P, Izumikawa K, et al. *Drug Resist Updat.* 21-22: 30-40, 2015).
5. Takazono T, Izumikawa K, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3508-10, 2009
6. Human Microbiome Project consortium, *Nature* 486:207-14, 2012
7. Noverr, M. et al., *Infect. Immun.* 73:30-38, 2005
8. Trompette A. et al., *Nat Med.* 20:159-66, 2014
9. Hamady M et al. *ISME J.* 4:17-27, 2010
10. Yanagihara K, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 155: 337-42, 1997

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計57件、最新のものから20件のみ掲載)

1. Takazono T, Ito Y, Tashiro M, Nishimura K, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K. Evaluation of Aspergillus-specific Lateral-Flow Device Test using Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Chronic Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2019 Apr 26;57(5). pii: e00095-19. doi: 10.1128/JCM.00095-19 (査読有)
2. Nakamura S, Iwanaga N, Hara S, Shimada S, Kashima Y, Hayasaka D, Abe K, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Morita K, Kohno S, Mukae H. Viral load and inflammatory cytokine dynamics associated with the prognosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection: An autopsy case. *J Infect Chemother.* 2019 Feb 26. pii: S1341-321X(18)30365-9. doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.013. [Epub ahead of print] (査読有)
3. Izumikawa K. Infection control after and during natural disaster. *Acute Med Surg.* 23;6(1):5-11, 2019 (査読有)
4. Shimamura S, Miyazaki T, Tashiro M, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Izumikawa K,

図1. Cefoperazone/Sulbactam服用におけるマウスの腸管細菌叢の変化



- Yanagihara K, Kohno S, Mukae H. Autophagy-Inducing Factor Atg1 Is Required for Virulence in the Pathogenic Fungus *Candida glabrata*. *Front Microbiol.* 2019 Jan 25;10:27. doi: 10.3389/fmicb.2019.00027. eCollection 2019. (査読有)
5. Minematsu A, Miyazaki T, Shimamura S, Nishikawa H, Nakayama H, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H, [Izumikawa K](#). Vacuolar proton-translocating ATPase is required for antifungal resistance and virulence of *Candida glabrata*. *PLoS One.* 2019 Jan 23;14(1):e0210883. doi: 10.1371/journal.pone.0210883. eCollection 2019. (査読有)
  6. Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Kitazaki T, Hasegawa H, Miyazaki T, Fukuda M, [Izumikawa K](#), Mukae H, Yanagihara K. Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection. *J Infect Chemother.* 24(9):734-738, 2018. (査読有)
  7. Motokawa N, Miyazaki T, Hara A, Fukuda Y, Morino S, Nakamura H, Iwasaki K, Soda H, [Izumikawa K](#), Yanagihara K, Ohno H, Miyazaki Y, Kohno S, Mukae H. Pulmonary *Scedosporium apiospermum* Infection with Pulmonary Tumorlet in an Immunocompetent Patient. *Internal medicine* 57(23) 3485-3490, 2018. (査読有)
  8. Denning DW, Page ID, Chakaya J, Jabeen K, Jude CM, Cornet M, Alastruey-Izquierdo A, Bongomin F, Bowyer P, Chakrabarti A, Gago S, Guto J, Hochhegger B, Hoenigl M, Irfan M, Irurhe N, [Izumikawa K](#), Kirenga B, Manduku V, Moazam S, Oladele RO, Richardson MD, Tudela JLR, Rozaliyani A, Salzer HJF, Sawyer R, Simukulwa NF, Skrahina A, Sriruttan C, Setianingrum F, Wilopo BAP, Cole DC, Getahun H. Case Definition of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Resource-Constrained Settings. *Emerg Infect Dis.* 2018 Aug;24(8). doi: 10.3201/eid2408.171312. (査読有)
  9. Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Miyazaki T, [Izumikawa K](#), Mukae H, Yanagihara K. Performance evaluation of the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- $\beta$ -Lactamase (MBT STAR-BL) assay for the detection of IMP metallo- $\beta$ -lactamase activity in Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 92(4):275-278, 2018. (査読有)
  10. Hirayama T, Miyazaki T, Yamagishi Y, Mikamo H, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y, Higashi Y, Yamamoto Y, Kimura M, Araoka H, Taniguchi S, Fukuda Y, Matsuo Y, Furutani A, Yamashita K, Takazono T, Saijo T, Shimamura S, Yamamoto K, Imamura Y, [Izumikawa K](#), Yanagihara K, Kohno S, Mukae H. Clinical and Microbiological Characteristics of *Candida guilliermondii* and *Candida fermentati*. *Antimicrob Agents Chemother.* 25;62(6), 2018. (査読有)
  11. Murata M, Kosai K, Yamauchi S, Sasaki D, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Miyazaki T, [Izumikawa K](#), Mukae H, Yanagihara K. In Vitro Activity of Lascufloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with Mutations in the Quinolone Resistance-Determining Regions. *Antimicrob Agents Chemother.* 27;62(4), 2018. (査読有)
  12. Oshima K, Takazono T, Saijo T, [Tashiro M](#), Kurihara S, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S, [Izumikawa K](#). Examination of cryptococcal glucuronoxylomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients. *Med Mycol* 56(1): 88-94, 2018. (査読有)
  13. Takazono T, [Izumikawa K](#). Recent Advances in Diagnosing Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Front Microbiol* 9; 1810, 2018. (査読有)
  14. Kosai K, Kaku N, Uno N, Saijo T, Morinaga Y, Imamura Y, Hasegawa H, Miyazaki T, [Izumikawa K](#), Mukae H, Yanagihara K. Risk factors for acquisition of fluoroquinolone or aminoglycoside resistance in addition to carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Microbiol J.* 12: 321-322, 2018. (査読有)
  15. Sakamoto H, Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Saijo T, Kuwatsuka S, Hashisako M, Kinoshita N, Oishi M, Doi H, Kosai K, Nishimoto K, Tanaka K, Yanagihara K, Mukae H, [Izumikawa K](#), Miyazaki Y. Primary oral mucormycosis due to *Rhizopus microsporus* after allogeneic stem cell transplantation. *Intern Med.* 57: 2567-2571, 2018. (査読有)
  16. Takazono T, [Izumikawa K](#). Recent advances in diagnosing chronic pulmonary aspergillosis. *Front Microbiol.* 9: 1810, 2018. (査読有)
  17. Motokawa N, Miyazaki T, Hara A, Fukuda Y, Morino S, Nakamura H, Iwasaki K, Soda H, [Izumikawa K](#), Yanagihara K, Ohno H, Miyazaki Y, Kohno S, Mukae H. Pulmonary *Scedosporium apiospermum* infection with pulmonary tumorlet in an immunocompetent patient. *Intern Med.* 57: 3485-3490, 2018. (査読有)
  18. Denning DW, Page ID, Chakaya J, Jabeen K, Jude CM, Cornet M, Alastruey-Izquierdo A, Bongomin F, Bowyer P, Chakrabarti A, Gago S, Guto J, Hochhegger B, Hoenigl M, Irfan M, Irurhe N, [Izumikawa K](#), Kirenga B, Manduku V, Moazam S, Oladele RO, Richardson MD, Tudela JLR, Rozaliyani A, Salzer HJF, Sawyer R, Simukulwa NF, Skrahina A, Sriruttan C, Setianingrum F, Wilopo BAP, Cole DC, Getahun H. Case definition of chronic pulmonary aspergillosis in

- resource-constrained settings. Emerg Infect Dis. (8). doi: 10.3201/eid2408.171312, 2018. (査読有)
19. Hirayama T, Miyazaki T, Yamagishi Y, Mikamo H, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y, Higashi Y, Yamamoto Y, Kimura M, Araoka H, Taniguchi S, Fukuda Y, Matsuo Y, Furutani A, Yamashita K, Takazono T, Saijo T, Shimamura S, Yamamoto K, Imamura Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H. Clinical and microbiological characteristics of *Candida guilliermondii* and *Candida fermentati*. Antimicrob Agents Chemother. 62, pii: e02528-17, 2018. (査読有)
  20. Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Kitazaki T, Hasegawa H, Miyazaki T, Fukuda M, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Evaluation of filmarray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection. J Infect Chemother. 24: 734-738, 2018. (査読有)
  21. Oshima K, Takazono T, Saijo T, Tashiro M, Kurihara S, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K. Examination of cryptococcal glucuronoxylomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients. Med Mycol. 56: 88-94, 2018. (査読有)

[学会発表](計 25 件、最新のものから 8 件のみ掲載)

1. 感染防止対策加算を取得している医療施設における感染制御の実態調査、泉川公一、賀来敬仁、森永芳智、大曲貴夫、山本善裕、三嶋廣繁、賀来満夫、大石和徳、柳原克紀。第 34 回日本環境感染学会総会、2019/2/23、国内
2. カルバペネム耐性/カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌感染対策 アウトブレイクの原因、口頭、泉川公一、第 34 回日本環境感染学会、2019/2/23、国内
3. AMR 対策の動向と今後 ~ 成果指標は達成できるのか!? 多職種連携や新しい武器の重要性~、口頭、泉川公一、第 30 回日本臨床微生物学会、2019/2/3、国内
4. 今、求められる CPE/CRE 対策と実践 感染対策、口頭、泉川公一、第 30 回日本臨床微生物学会、2019/2/3、国内
5. Implementation of antifungal stewardship in critically ill patients、口頭、泉川公一、20th Congress of Asia Pacific Association of Critical Care Medicine and Annual Scientific Meeting・Hong Kong、2018/12/15、国外
6. 多職種で取り組む AMR 対策の現状と課題 ~ 長崎大学病院の取り組みを含めて~、口頭、泉川公一、第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 / 第 61 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 / 第 66 回日本化学療法学会西日本支部総会、2018/11/16、国内
7. 多職種による深在性真菌症の診療 ~ AFS の推進と課題 ~、AFS 推進における感染症医の役割 ~ まず、何から始める? ~ 口頭、泉川公一、第 92 回日本感染症学会・第 66 回日本化学療法学会合同学会、2018/6/1、国内
8. 耐性菌による呼吸器感染症の現状と課題、口頭、泉川公一、第 58 回日本呼吸器学会総会、2018/4/27、国内

[図書](計 11 件、最新のものから 5 件のみ掲載)

1. 田代将人、泉川公一：メディカルレビュー社、深在性真菌症. 日常診療に活かす 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019: 41-47, 2018
2. 泉川公一：医学書院、感染症「深在性真菌症」今日の治療指針 2018. 東京. 218-220, 2018
3. 田代将人、泉川公一：南江堂、~ 臨床・画像・病理を通して理解できる! ~ 呼吸器疾患：Clinical-Radiological-Pathological アプローチ II 章 呼吸器感染症 7 肺アスペルギルス症 72-76, 2017
4. 田代将人、泉川公一：中山書店、呼吸器疾患診断治療アプローチ 呼吸器感染症 肺真菌症 199-205, 2017
5. 高園貴弘、泉川公一：日本医事新報社、1336 専門家による私の治療 [2017-2018 年度版] 03「呼吸器疾患」領域 12「肺真菌症」195-296, 2017

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：田代 将人

ローマ字氏名：TASHIRO, Masato

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科 (医学系)

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：20713457

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：中野 裕一郎

ローマ字氏名：NAKANO, Yuichiro