

に反映している。Day 171 に amphotericin B の経静脈的投与を開始した後に、real-time PCR のコピー数が急速に減少している。EIA、BDG も同様の傾向を認めるが、real-time PCR の方が鋭敏であり day 175 には陰性化している。我々は、このような現象について十分な検討を行えていないが、アスペルギルス特異的 DNA の方がガラクトマンナン抗原よりも体内での代謝が速いためではないかと考えている。今後、侵襲性アスペルギルス症患者でアスペルギルス DNA、ガラクトマンナン抗原、BDG がどのように代謝されるか検討する必要がある。

侵襲性アスペルギルス感染症の治療

侵襲性アスペルギルス感染症の治療の中心は、現在でも AMPH-B の点滴静注である。この薬剤は、腎障害などの毒性が強いため、使用をためらう医師が多いが、侵襲性アスペルギルスの予後を考慮した場合、現在でも中心的治療法であることいえる。

近年、毒性が軽度である liposomal AMPH-B (7)、voriconazole (8)などが開発され、治療形態も変化することが予想される。

まとめ

侵襲性アスペルギルス症の補助診断には、胸部 CT・抗原検査・real-time PCR が使用可能である。アスペルギルスは気道を介して感染するため、早期診断には胸部 CT が有用であるが、胸部 CT では特異的診断は不可能である。また、治療効果の判定には使用できない。アスペルギルス特異的診断方法として、EIA を用いた血液抗原検査、我々が開発した real-time PCR がある。一般的に real-time PCR の方が感度は良好であるが、一部の症例では乖離が認められる。現時点では、複数の検査を同時に行い、その結果を総合的に判断することが望ましいと考えられる。

侵襲性アスペルギルス感染症の生前診断は困難であり、このような診断に基づいて臨床試験が行われていることは留意すべきである。診断基準、治療法の確立を行うためにも、侵襲性アスペルギルス感染症は臨床経験が豊富、かつデータの集積体制が整った病院で行うべきである。

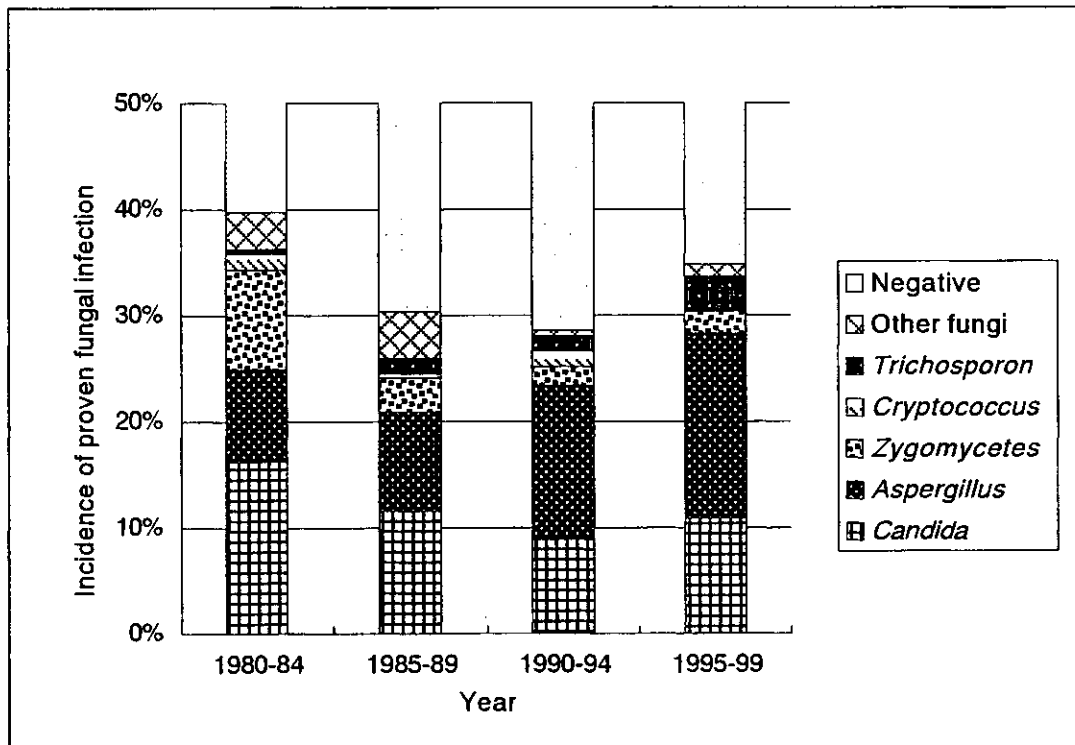


Figure Legends:

Figure 1: Incidence of autopsy-proven invasive fungal infections between 1980 and 1999.

A significant decrease in the incidence of invasive candidiasis was observed over the study period. The incidence of invasive candidiasis was 13.5% in the 1980s, and decreased to 9.6% in the 1990s. In contrast, the incidence of invasive aspergillosis increased during the study period, from 9.1% in the 1980s to 15.2% in the 1990s. Invasive aspergillosis accounted for 50.0% of all invasive mycoses in the 1990s.

References

- Kami M. Current approaches to diagnose invasive aspergillosis: application of real-time automated polymerase chain reaction. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2001;42(4):181-8.
- Kami M, Machida U, Okuzumi K, Matsumura T, Mori S, Hori A, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with hematological malignancy. *Br J Haematol* in press.
- Hori A, Kami M, Kishi Y, Machida U, Matsumura T, Kashima T. Clinical significance of extra-pulmonary involvement of invasive aspergillosis: a retrospective autopsy-based study of 107 patients. *J Hosp Infect* 2002;50(3):175-82.
- Denning D, Evans E, Kibbler C, Richardson M, Roberts M, Rogers T, et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. British Society for Medical Mycology. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1997;16(6):424-36.
- Verweij PE, Latge JP, Rijs AJ, Melchers WJ, De Pauw BE, Hoogkamp-Korstanje JA, et al. Comparison of antigen detection and PCR assay using bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in patients receiving treatment for hematological

- malignancies. *Journal of Clinical Microbiology* 1995;33(12):3150-3.
6. Lanino E, Sacco O, Kotitsa Z, Rabagliati A, Castagnola E, Garaventa A, et al. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary infiltrates after BMT in children. *Bone Marrow Transplantation* 1996;18(Suppl 2):117-20.
 7. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(10):764-71.
 8. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346(4):225-34.
 9. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-14.
 10. Duthie R, Denning DW. *Aspergillus* fungemia: report of two cases and review. *Clinical Infectious Diseases* 1995;20(3):598-605.
 11. Kami M, Sawada Y, Mori S, Hirate J, Kojima N, Kanda Y, et al. Serum levels of fluconazole in patients after cytotoxic chemotherapy for hematological malignancy. *American Journal of Hematology* 2001;66:85-91.
 12. Kanda Y, Kami M, Matsuyama T, Mitani K, Chiba S, Yazaki Y, et al. Plasma concentration of itraconazole in patients receiving chemotherapy for hematological malignancies: the effect of famotidine on the absorption of itraconazole. *Hematol Oncol* 1998;16(1):33-7.
 13. Hearn VM, Pinel C, Blachier S, Ambroise-Thomas P, Grillot R. Specific antibody detection in invasive aspergillosis by analytical isoelectrofocusing and immunoblotting methods. *J Clin Microbiol* 1995;33(4):982-6.
 14. Shaffer PJ, Kobayashi GS, Medoff G. Demonstration of antigenemia in patients with invasive aspergillosis by solid phase (protein A-rich *Staphylococcus aureus*) radioimmunoassay. *American Journal of Medicine* 1979;67(4):627-30.
 15. Swanink CM, Meis JF, Rijs AJ, Donnelly JP, Verweij PE. Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting *Aspergillus galactomannan*. *Journal of Clinical Microbiology* 1997;35(1):257-60.
 16. Kappe R, Schulze-Berge A. New cause for false-positive results with the Pastorex *Aspergillus* antigen latex agglutination test. *Journal of Clinical Microbiology* 1993;31(9):2489-90.
 17. Niki Y, Hashiguchi K, Soejima R. Invasive pulmonary aspergillosis diagnosed by antigen detection in urine [letter]. *Chest* 1994;105(4):1304.
 18. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latge JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology* 1995;33(2):497-500.
 19. Verweij PE, Rijs AJ, De Pauw BE, Horrevorts AM, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF. Clinical evaluation and reproducibility of the Pastorex *Aspergillus* antigen latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis. *Journal of Clinical Pathology* 1995;48(5):474-6.
 20. Haynes K, Rogers TR. Retrospective evaluation of a latex agglutination test for diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1994;13(8):670-4.
 21. Verweij PE, Stynen D, Rijs AJ, de Pauw BE, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Journal of Clinical Microbiology* 1995;33(7):1912-4.
 22. Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, Ogawa S, Masumoto T, Ohtomo K, et al. Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (1-3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients. *Haematologica* 2000;85(7):745-52.
 23. Hopwood V, Johnson EM, Cornish

- JM, Foot AB, Evans EG, Warnock DW. Use of the Pastorex aspergillus antigen latex agglutination test for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Journal of Clinical Pathology* 1995;48(3):210-3.
24. Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, Sarfati J, Gluckman E, Latge JP, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1996;15(2):139-45.
25. Sabetta JR, Minter P, Andriole VT. The diagnosis of invasive aspergillosis by an enzyme-linked immunosorbent assay for circulating antigen. *Journal of Infectious Diseases* 1985;152(5):946-53.
26. Rohrlich P, Sarfati J, Mariani P, Duval M, Carol A, Saint-Martin C, et al. Prospective sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for serum galactomannan: early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1996;15(3):232-7.
27. Buchheidt D, Skladny H, Baust C, Hehlmann R. Current serological and molecular methods in the diagnosis of systemic infections with *Candida* sp. and *Aspergillus* sp. in immunocompromised patients with hematological malignancies. *Antibiot Chemother* 2000;50:59-68.
28. Bennett JE, Friedman MM, Dupont B. Receptor-mediated clearance of *Aspergillus* galactomannan. *Journal of Infectious Diseases* 1987;155(5):1005-10.
29. Siemann M, Koch-Dorfler M, Gaude M. False-positive results in premature infants with the Platelia *Aspergillus* sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Mycoses* 1998;41(9-10):373-7.
30. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Miyakoshi S, Ueyama J, Morinaga S, et al. False-positive results of *Aspergillus* enzyme-linked immunosorbent assay in a patient with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(6):633-4.
31. Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients. *Annals of Neurology* 1985;18(5):574-82.
32. Kami M, Ogawa S, Kanda Y, Tanaka Y, Machida U, Matsumura T, et al. Early diagnosis of central nervous system aspergillosis using polymerase chain reaction, latex agglutination test, and enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Haematol* 1999;106(2):536-7.
33. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, Wheeler PS, Dumler JS, Hutchins GM. Radiologic-pathologic correlation of the CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1987;11(3):534-6.
34. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985;157(3):611-4.
35. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. CT of invasive pulmonary aspergillosis. *AJR. American Journal of Roentgenology* 1988;150(5):1015-20.
36. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15(1):139-47.
37. Kuhlman JE, Scatarige JC, Fishman EK, Zerhouni EA, Siegelman SS. CT demonstration of high attenuation pleural-parenchymal lesions due to amiodarone therapy. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1987;11(1):160-2.
38. Mori M, Galvin JR, Barloon TJ, Gingrich RD, Stanford W. Fungal pulmonary infections after bone marrow transplantation: evaluation with radiography and CT. *Radiology* 1991;178(3):721-6.
39. Libshitz HI, Pagani JJ. Aspergillosis and mucormycosis: two types of opportunistic fungal pneumonia. *Radiology* 1981;140(2):301-6.
40. Machida U, Kami M, Kanda Y, Takeuchi K, Akahane M, Yamaguchi I, et al. *Aspergillus* tracheobronchitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(10):1145-9.
41. Einsele H, Hebart H, Roller G, Löffler J, Rothenhofer I, Müller CA, et al. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *Journal of Clinical Microbiology* 1997;35(6):1353-60.

42. Yamakami Y, Hashimoto A, Tokimatsu I, Nasu M. PCR detection of DNA specific for *Aspergillus* species in serum of patients with invasive aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology* 1996;34(10):2464-8.
43. Van Burik JA, Myerson D, Schreckhise RW, Bowden RA. Panfungal PCR assay for detection of fungal infection in human blood specimens. *J Clin Microbiol* 1998;36(5):1169-75.
44. Tang CM, Holden DW, Aufauvre-Brown A, Cohen J. The detection of *Aspergillus* spp. by the polymerase chain reaction and its evaluation in bronchoalveolar lavage fluid. *American Review of Respiratory Disease* 1993;148(5):1313-7.
45. Kami M, Fukui T, Ogawa S, Kazuyama Y, Machida U, Tanaka Y, et al. Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001;33(9):1504-12.
46. Machida U, Kami M, Fukui T, Kazuyama Y, Kinoshita M, Tanaka Y, et al. Real-time automated PCR for early diagnosis and monitoring of cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *J Clin Microbiol* 2000;38(7):2536-42.
47. Loeffler J, Hebart H, Bialek R, Hagemeyer L, Schmidt D, Serey FP, et al. Contaminations occurring in fungal PCR assays. *J Clin Microbiol* 1999;37(4):1200-2.

表題：ラット腸間膜上でのアスペルギルスの血管侵襲に関する微速撮影による動態的観察

著者：渋谷和俊，直江史郎

所属：東邦大学大橋病院病理学病理学講座

Title: Phase-contrasted microscopic studies on the invasiveness of *Aspergillus fumigatus*

Authors: Kazutoshi Shibuya, Shiro Naoe

要旨

アスペルギルス症の病変形成の動的過程を追跡する目的で、*Aspergillus fumigatus* の分生子浮遊液をラットの腸間膜上に滴下し、菌糸の発育・伸長および白血球の応答の動態を微速度撮影により観察した。Cyclophosphamide(CY)非投与ラットの腸間膜上の分生子は、接種後6時間以内に、その大半が好中球によって貪食され、菌糸の伸長や血管壁への侵入は認められなかった。一方、CY投与ラットでは、接種後9時間以内に、腸間膜上での分生子の出芽と菌糸の伸長が起こり、一部の菌糸は血管内に侵入し、約30時間で血栓形成や出血が観察された。また、初期の菌糸侵入部においては、内膜面に中心陥凹を伴った隆起が認められ、この陥凹部から菌糸の先端が内腔に侵入する像が観察された。

以上の結果から、腸間膜組織において分生子は白血球遊走を刺激すること、発育菌糸の伸長による物理的な破壊効果のみならず、何らかの細胞障害性菌体成分が組織破壊に関与している可能性が示唆された。

研究目的

アスペルギルス症は、*Aspergillus fumigatus* をはじめとし、*A. niger*・*A. terreus* などいくつかの病原性 *Aspergillus* spp. に起因する代表的な深在性真菌症であり、その多くは、日和見感染症として発症する[1,2]。通常、*Aspergillus* spp. は、枯死植物や動物の排泄物、屍体などを栄養源として、土壌中に腐生的に生息し、家屋の壁面や塵埃中に多数認められる。こうした環境中で豊富に形成された分生子を吸入することで経気道感染が成立する[1,2]。本症の主な病型としては、菌球型、侵襲型、アレルギー型があり[1]、そのほかに慢性壊死性肺

アスペルギルス症[3]などが知られている。病理組織学的には、菌球型アスペルギルス症を除き、病巣内での菌はY字状に分岐する真性菌糸性増殖を示し、固有の組織構築単位に関係なく全方向性に侵入・増殖することが特徴とされている。また、組織内では血管への親和性も強く、感染巣では出血壊死や梗塞を形成することが多い[4]。

今回我々は、本症の特徴である組織内での *Aspergillus* 菌糸の伸長と血管壁への侵入の様子や防御に関与する細胞の動態を、ラットの腸間膜モデルを用いて実験的に再現し、微速度撮影装置によって動的に観察し得たので、若干の考察を加

えて報告する。

材料および方法

1, 菌株

帝京大学医真菌研究センターに保存されている侵襲型肺アスペルギルス症患者からの臨床分離株, *Aspergillus fumigatus* TIMM1776 を本実験に供した。

2, 動物

ウィスター系ラット (SPF/VAF Crj: Wistar, 体重 200-230g, 雌性) を用いた。このラットを室温 25°C の実験室で、固形飼料 (MF: オリエンタル酵母工業) および蒸留水の自由飲水により、1 週間の予備飼育を行った後に、実験に用いた。

3, 菌液の作製

A. fumigatus TIMM1776 をポテトデキストロース寒天斜面培地 (日水製薬) に 27°C, 96 時間培養した。その後、0.05%(w/v) Tween80 添加滅菌生理食塩水を斜面上に重層し、培地上から分生子を遊離させ、この分生子浮遊液をパスツールピペットで回収した。得られた浮遊液中の分生子数を Burkert-Turk 血球計算板で計測し、0.05%(w/v) Tween80 添加滅菌生理食塩水で希釈して、 1×10^6 個/ml の菌液を作製した。

4, 動物の前処置

動物を 2 群に分け、一方を薬剤無処置、他方を処置群とした。後者では、各動物に cyclophosphamide (CY: エンドキサン, 塩野義製薬) 200mg/kg を菌接種 6 日前に腹腔内投与した。

5, 微速度撮影による連続的観察

ラットに ethyl carbamate 1750mg/kg を皮下注射し、十分な麻酔が得られた後に、腹部正中切開を加え、腸間膜を無菌的に引き出した。この後に、150x150mm 大、厚さ 1.5mm のカリガラスで作成したスライドガラス上にラットの躯体および展開した腸間膜を粘着テープで固定した。この腸間膜

上に *A. fumigatus* TIMM1776 の分生子浮遊液 0.05ml を滴下し、表面を滅菌したポリ塩化ビニリデン製のラップフィルム (旭化成工業株式会社) で被い、37°C に設定した恒温保温板をステージ上に装着したノマルスキー型微分干渉顕微鏡 (Ortholux-II, Leitz 社) で観察した。分生子が付着した近傍の腸間膜静脈の末梢を選んで観察視野を決定し、微速度撮影装置を組み込んだ 16m/m カメラ (Arriflex 16ST, Arnold & Richter 社) を用いて、1frame/20sec の撮影条件で 30 時間の連続撮影を行った。このフィルムを映写速度 24frame/sec で映写し、腸間膜上での菌糸の伸長や遊走する細胞の動態および形態の動的変化を追跡した。

結果

対照群 (CY 非投与群) では、接種後約 1 時間から、腸間膜上の分生子に向かう分葉核白血球の遊走を認め、3~4 時間後には、白血球が盛んに分生子を貪食している像が観察された。6 時間以降では、腸間膜上の分生子はほとんどが貪食され、新たに血管外へ遊走する白血球数も次第に減少した。この観察時間内には、菌糸の伸長は全く認められなかった (Fig.1)。

これに対し、CY 投与群では、腸間膜上への白血球の遊走はほとんど認められず、接種後 6 から 9 時間目から、接種した分生子の出芽と無方向性の菌糸の伸長が観察された。これらの菌糸はさらに伸長を続け、その先端が細静脈壁に直角に近い角度で接したものは、細静脈壁を突き破り、内腔に突出した。内腔面に焦点を絞りその突出部を中心に観察すると、菌糸の刺入部には中心陥凹を伴ったわずかな隆起が形成され、この陥凹部から菌糸が細静脈内腔に侵入するのが認められた。細静脈内の菌糸は、写真上右上から左下に向かう血流によって”風に吹かれた柳の葉”のように靡きなが

らもさらに伸長し、細静脈壁の侵入部では、血小板の付着・凝集とこれに続く血栓形成が引き起こされた(Fig.2)。このような菌糸の細静脈壁への侵入は、接種時の血管と接種された分生子との距離によっても異なるが、約 18~22 時間後から認められ、血栓形成に基づく血流停止や出血は、29 時間以降に観察された。

考察

これまでに *Aspergillus* spp.の生体内における増殖形態については詳細な研究がなされ、既存の組織構築に無関係な菌糸の伸長や、静脈破壊に基づく出血性病変を形成しやすい点などの特徴が明らかとなっている[4,5]。これらは、膨大な人体例における病理組織学的な検索結果の集積から明らかにした事実であるが、その病変の成立過程、すなわち分生子の侵入から出血巣の形成までを連続的かつ動的に観察し得た報告は、我々の渉獵の限りではみられていない。

そこで今回我々は、この問題を追及することを目的としてラット腸間膜上に分生子を滴下し、約 30 時間にわたる微速度撮影を行って、菌糸の伸長や白血球の遊走の動態について観察した。対照群では、分生子に向かう分葉核白血球の遊走ならびに盛んな貪食を認めたが、この白血球は、早期から細静脈外に遊走すること、旺盛な運動能と貪食能を示すことなどから、その大多数が好中球であると推定される。この点は、アスペルギルス症ヒト症例で観察される病変の多くに、好中球の浸潤が認められる事実と一致するが、ヒト症例ではこれに付随して壊死巣を認めることが多い。しかしながら、本実験で好中球の遊走開始から 1 時間以内に腸間膜の壊死が生じたとは考えにくく、分生子自体に好中球の走化性を刺激する因子が存在する可能性が示唆される。ところで、発症から好中球浸潤までの時間が比較的正確に知られているヒト

疾患の代表として心筋梗塞があげられる。この場合、心筋の凝固壊死が先行して起こり、発症後 10 時間以上を経過した時点で、はじめて光学顕微鏡下で好中球が認められる[6]。このように、細胞の壊死のみによって招来される好中球浸潤の発現には通常約 10 時間要するのに比較して、今回の観察結果は、好中球の反応が格段に早く起こることを示している。*Aspergillus* spp.の感染巣では、壊死の有無にかかわらず侵入した分生子に向かう好中球浸潤が、感染後速やかに起こることが推察される。

以前から *Aspergillus* spp.は、多数の生物活性物質を産生することが知られており[7,8,9]、この中に好中球の走化性を刺激する因子が含まれている可能性も考えられる。対照群では、接種後約 6 時間以内に、腸間膜上の分生子の大半が、好中球によって貪食され、分生子からの出芽は認められなかった。これに対して、CY 投与群では接種後 6~9 時間目に、分生子からの出芽が認められたが、この時間内では好中球の遊走は全く認められなかった。従って、生体組織内に定着した分生子の出芽に要する時間は 6 ないし 9 時間と推定され、対照群では、この時間を待たずして分生子が処理されたと考えるのが妥当であろう。この後、接種約 20 時間で、菌糸の細静脈への侵入像が観察された。腸間膜上で伸長を続ける菌糸の先端部が細静脈壁と接する部では、微小な中心陥凹を伴った隆起が形成されている。静脈を均等な弾力性を有した管腔構造物と仮定したとき、外膜側からの菌糸の押圧力すなわち求心的圧力のみによって静脈壁が内腔に突出して行くならば、少なくとも侵入の極く初期には、中心に頂点を有する円錐状の隆起が形成されるはずである。従って、今回の観察された初期の陥凹は、流体の接触面に形成された隆起部に垂直に作用する力の結果であり、隆起部の頂点となるべき侵入部中心の静脈壁が基部の静脈壁に

比べて硬度を減じているといった強度差が生じていた可能性が考えられる。前述のごとく、真菌の生体内での増殖に関する連続的観察は、これまでにほとんど報告されていないため[10]、今回観察された現象が *Aspergillus* spp. に特異的であるかいなかについて、明確な判断は不相当と考える。しかし、本実験で得られた結果は、菌糸の静脈壁内への侵入に際し、菌糸の物理的な押圧力のみではなく、先端部に接する組織の脆弱化をもたらす菌側の因子の存在を想定させる点で、重要な意味を持つと考えられた。

今回作成したアスペルギルス感染症の動物モデルは、汎発性腹膜炎以外では起こりえないものであるかもしれない。しかし、基底膜上に一層に配列する中皮細胞とわずかな線維性結合組織を介して毛細血管や毛細血管後細静脈等の血流に接する構造は、分泌上皮を持たない末梢の呼吸領域、すなわち呼吸細気管支から肺胞にわたるヒトでの肺アスペルギルス症の感染好発領域と近似している[11]。加えて、実験感染を好氣的条件下で成立させ、好中球の遊走が比較的容易な環境にあることなどを考慮すると、腸間膜上で観察されたこれらの逐次的現象は、ヒト肺アスペルギルス症の感染初期の病態の少なくとも一部とは共通するものであり、本症の複雑な病態の解明に有用な情報を提供すると考えられる。

文献

- 1) 渋谷和俊, 若山 恵, 高橋啓, 直江史郎: アスペルギルス症. 病理と臨床 9:1279-1284, 1991
- 2) 内田勝久, 山口英世: アスペルギルスの菌学的検査法, *Aspergillosis*. (池本秀雄編), p.13-20, 協和企画通信, 1989
- 3) Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C and Snider GL: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine* 61:109-124, 1982
- 4) 奥平雅彦: Opportunistic fungus infection の病理. 日病会誌 74:61-91, 1985
- 5) 発地雅夫: アスペルギルス症の組織学的同定と病理学的所見, *Aspergillosis*. (池本秀雄編), p.21-26, 協和企画通信, 1989
- 6) 鈴木庸之: 心筋梗塞, 基準病理学. (青木重久, 小泉富美朝編), p7-10, 南江堂, 1992
- 7) Hearn VM: Antigenecity of *Aspergillus* species. *Journal of Medical and veterinary Mycology* 30:11-25, 1992
- 8) Shibuya K, Takaoka M, Uchida K, Wakayama M, Yamaguchi H, Takahashi K, Paris S, Latge JP, Naoe S: Histopathology of experimental invasive pulmonary aspergillosis in rats: Pathological comparison of pulmonary lesions induced by specific virulent factor deficient mutants. *Microbial Pathogenesis* 27:123-131, 1999
- 9) Shibuya K, Naoe S, Yamaguchi H: Animal models of *A. fumigatus* infections. Contribution to microbiology vol. 2, *Aspergillus fumigatus*. Brakhage AA, Jahn B, Schmidt A (eds), Basal Karger, pp130-138, 1999
- 10) 渋谷和俊, 若山 恵, 富田 勉, 小澤英治, 内田勝久, 山口英世, 直江史郎: ラット生体の腸間膜に接種した *Aspergillus fumigatus* の組織侵襲過程に関する位相差顕微鏡による連続的観察. *真菌誌* 34:365-371, 1993
- 11) 渋谷和俊, 若山 恵, 直江史郎: 真菌症の病理. *臨床と微生物* 27:141-153, 2000

Figures and figure legends

Fig.1

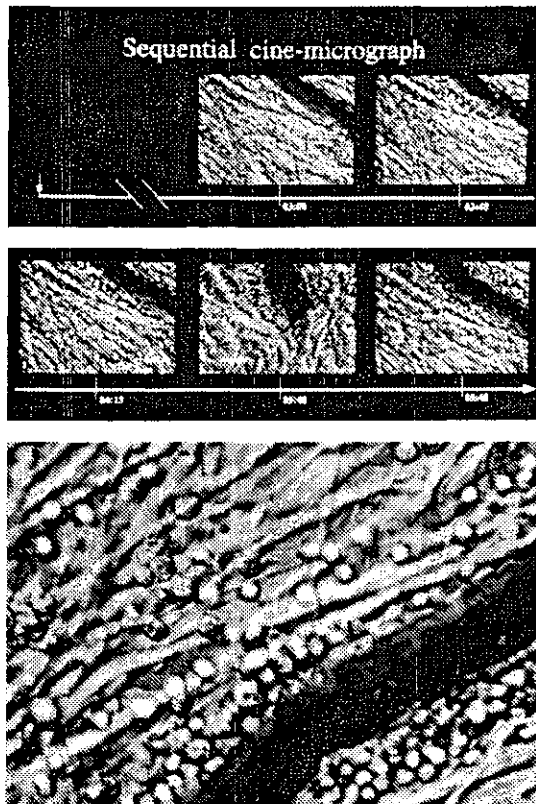


Fig.1 Cinemicrographs demonstrating the interaction of migrating leukocytes with conidia of *A. fumigatus* implanted onto the mesenterium of anesthetized normal rats. Micrographs were taken after, x400.

Fig.2

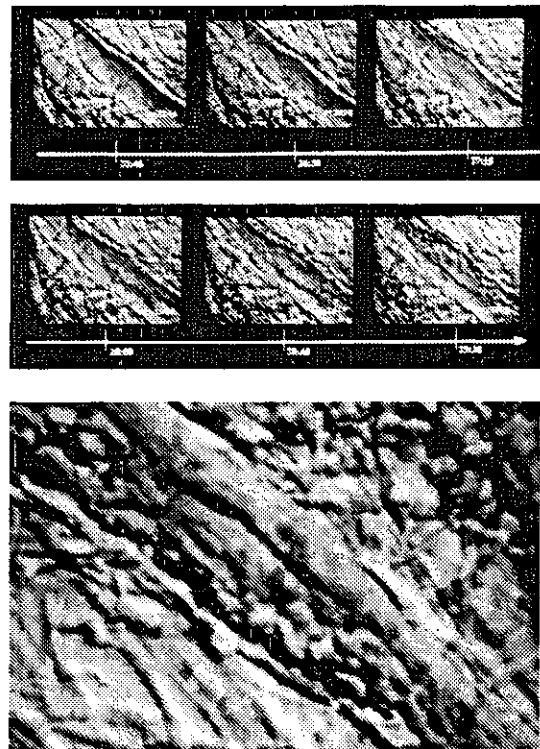
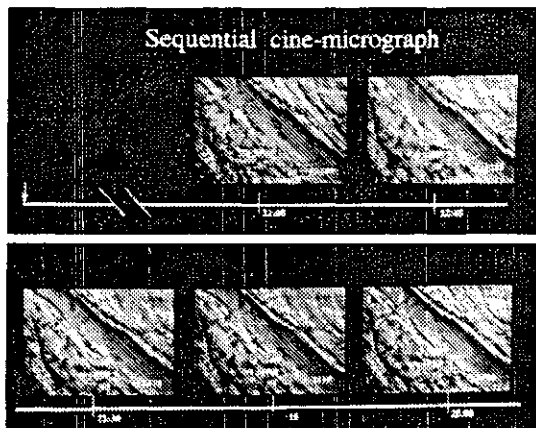


Fig.2 Cinemicrographs demonstrating the invasion of growing hyphae of *A. fumigatus* into the mesenteric venule after implantation of the fungal conidia onto the mesenterium of anesthetized rats which had been pretreated with cyclophosphamide. Protuberance with crater-like central depression (arrow), produced by hyphal invasion, elongating hyphae and formation of thrombi were occasionally observed in the lumen of venules. Micrographs were taken after. x400

研究発表

(1) 論文発表

1) Shibuya K, Coulson WF, Wollman JS, Wakayama M, Ando T, Oharaseki T, Takahashi K, Naoe S: Histopathology of cryptococcosis and other fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Infect Dis* 5:78-85, 2001

2) 甘利雅雄、田口勝二、岩原 実、渋谷和俊、直江史郎：ラットの胸壁組織培養を用いた胸膜中皮細胞の修復機序に関する超微形態ならびに免疫組織化学的研究—。 *J. Clin. Electron Microsc.* 33(2):75-88, 2001

3) K. Shibuya: Chest radiographs closely mirror pulmonary aspergillosis; Recognizing image patterns can improve estimate of prognosis. *Mycology Observer*, 10(4):6-7, 2001

4) 渋谷和俊：後天性免疫不全症候群（AIDS）における真菌症に関する病理学的研究。厚生科学研究費 新興・再興感染症研究事業「輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究」平成12年度研究報告書、81-87、2001

(2) 学会発表

1) 安藤常浩、渋谷和俊、若山 恵、高橋 啓、折津 愈、武村民子、直江史郎：侵襲性肺アスペルギルス症の画像所見の解析—病理所見との対比をもとに—。第22回関東医真菌懇話会、東京、2001.6

2) 安藤常浩、渋谷和俊、大原関利章、若山 恵、高橋 啓、折津 愈、武村民子、直江史郎：侵襲性肺アスペルギルス症の画像所見の推移と病理組織像との相関。第45回日本医真菌学会総会、東京、2001.9

3) 安藤常弘、渋谷和俊、大原席利章、若山 恵、高橋 啓、直江史郎、折津 愈：肺真菌症における血中(1→3)- β -D-グルカンの臨床的検討。真菌症フォーラム第3回学術集会、東京、2002.2

4) 村山宋明、花澤 良、渋谷和俊、内田勝久、直江史郎、斧 康雄、山口英世：TSA-ISH法による臨床組織標本からの *Aspergillus* 属の検出。第45回日本医真菌学会総会、東京、2001.9

5) 三野 健、山岸 亨、亀村裕貴、畑中延介、保阪公夫、栗原照幸、渋谷和俊、直江史郎：先行性肺病変がなく短期間で菌球を形成した肺アスペルギルス症の一例。第45回日本医真菌学会総会、東京、2001.9

6) 村山宋明、渋谷和俊、直江史郎、花澤 良、池田達夫、丹生 茂、三ツ矢正安、末柄信夫、斧 康雄、山口英世：同一患者で *Aspergillus* 属2菌種の感染をISH法により証明した一例。真菌症フォーラム第3回学術集会、東京、2002.2

7) 村山宋明、渋谷和俊、直江史郎、花澤 良、池田達夫、丹生 茂、三ツ矢正安、末柄信夫、斧 康雄、山口英世：同一患者で *Aspergillus* 属2菌種の感染をISH法により証明した一例。第75回日本細菌学会総会、真菌症フォーラム第2回学術集会、東京、2002.3

8) 渋谷和俊、高橋成好、内田勝久、安藤常弘、若山 恵、大原関利章、高橋 啓、山口英世、直江史郎：Gene disrupted mutantを用いたアスペルギルス病原因子に関する実験病理学的研究。第90回日本病理学会総会、東京、2001.4

9) 渋谷和俊：肺クリプトコックス症の病理。第12回東北感染症治療フォーラム、八幡平、2001.5

10) 渋谷和俊、直江史郎：剖検例の分析による深在性真菌症の推移。第22回関東医真菌懇話会、東京、2001.6

11) 渋谷和俊、Coulson WF：ヒト・クリプトコックス症における組織反応。第45回日本医真菌学会総会、東京、2001.9

12) 渋谷和俊：侵襲性肺アスペルギルス症の病理。第17回肺真菌症研究会、東京、2001.12

13) 渋谷和俊、安藤常弘、若山 恵、大原関利章、

- 高橋 啓、Coulson WF、直江史郎：クリプトコックス肉芽腫に出現する多核巨細胞に関する組織学的研究. 第91回日本病理学会総会、横浜、2002.3
- 14) 植村浩一、渋谷和俊、加納 壘、杉田 隆、岩口伸一、前崎繁文、望月 隆：オンライン病原真菌データベース：PFDB2001. 第45回日本医真菌学会総会、東京、2001.9
- 15) 若山 恵、渋谷和俊、安藤常浩、大原関利章、高橋 啓、直江史郎：全身性カンジダ症例における腎病変の変遷に関する病理組織学的検討. 第90回日本病理学会総会、東京、2001.4
- 16) 若山 恵、渋谷和俊、安藤常浩、大原関利章、高橋 啓、直江史郎：全身性カンジダ症例にみられたカンジダ腎病変の変遷に関する病理学的検討. 第22回関東医真菌懇話会、東京、2001.6
- 17) 若山 恵、藤田正志、寺田武史：固形臓器移植例に生じたアスペルギルス症の成立と進展に関する臨床病理学的検討. 第119回東邦医学会例会、東京、2002.2
- 18) 若山 恵、渋谷和俊、安藤常浩、大原関利章、高橋 啓、直江史郎：腎カンジダ症の組織像と抗真菌剤投与の影響に関する検討. 真菌症フォーラム第3回学術集会、東京、2002.2
- 19) 若山 恵、渋谷和俊、安藤常浩、大原関利章、高橋 啓、直江史郎：カンジダ腎病変の病理組織学的検討—抗真菌剤投与の影響に関する一考察—、第91回日本病理学会総会、横浜、2002.3
- 20) 田口勝二、渋谷和俊、高橋 啓、若山 恵、大原関利章、直江史郎：細胞診でみられる *Candida albicans* 菌糸形態について—腔スミア・尿細胞診を中心に—. 第45回日本医真菌学会総会、東京、2001.9
- 21) 田口勝二、岩原 実、藤田正志、村石佳重、渋谷和俊、高橋 啓、若山 恵、大原関利章、直江史郎：腔スミアおよび尿細胞診標本にみられる *Candida albicans* 菌糸形態の比較. 第42回日本臨床細胞学会総会、宇都宮、2001.6
- 22) Shibuya K, Ando T, Wakayama M, Oharaseki T, Takahashi K, Oritsu M, Takemura T, Naoe S: Histopathological Study with Radiological Implications of Invasive Pulmonary Aspergillosis. The 5th Japan-China International Congress of Mycology, The 2nd Congress of the Asia Pacific Society for Medical Mycology, Kunming, China, 2001.8
- 23) Kazutoshi Shibuya, Joan Mao, Scott Nelson, Megumi Wakayama, Toshiaki Oharaseki, Kei Takahashi, Shiro Naoe, Walter Coulson: Histopathological study on granuloma formation against cryptococci in patients with acquired immunodeficiency syndrome with and without treatment of active antiretroviral Focus on Fungal Infections 12, Phoenix, Arizona, USA, 2002.3
- 24) Wakayama M, Shibuya K, Ando M, Oharaseki T, Naoe S: Histopathological analysis of renal candidiasis. Focus on Fungal Infections 12, Phoenix, Arizona, USA, 2002.3
- 25) Muraishi Y, Taguchi K, Fujita M, Iwahara M, Oharaseki T, Wakayama M, Takahashi T, Shibuya K, Naoe S.: Cytological investigation on *Trichosporon* sp. in the urine cytological specimen. Focus on Fungal Infections 12, Phoenix, Arizona, USA, 2002.3
- 26) Wakayama M, Shibuya K, Ando T, Oharaseki T, Takahashi K, Naoe S: Histopathological Examination of Renal Candidiasis-As a part of Systemic Candidiasis. The 5th Japan-China International Congress of Mycology, The 2nd Congress of the Asia Pacific Society for Medical Mycology, Kunming, China, 2001.8
- 27) 渋谷和俊：後天性免疫不全症候群（AIDS）に

における真菌症に関する病理学的研究. 厚生科学研究費 新興・再興感染症研究事業「輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究」平成12年度班会議、東京、2001.1

28) 渋谷和俊, 直江史郎: ラット腸間膜上でのアスペルギルスの血管侵襲に関する微速撮影による動態的観察. 厚生科学研究費 新興・再興感染症研究事業 「輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究」平成13年度班

会議、2002.1

29) 渋谷和俊、川上和義、直江史郎、齋藤 厚: CD4 障害下におけるヒトクリプトコックス肉芽腫に関する病理組織学的検討. 厚生科学研究費エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究班」平成13年度第1回班会議、東京、2002.2

知的財産権の出願・登録状況
特になし

動物からみた真菌性ズーノーシス

研究協力者 高鳥浩介 国立医薬品食品衛生研究所 室長

研究要旨

真菌性ズーノーシス解説はヒトを中心にしてまとめた成書が多い。一方、ズーノーシスと病原性真菌の関係を動物側からまとめた報告が少なく、さらに本邦でのそれはほとんどまとめられていない。そこで、真菌性ズーノーシスを動物を中心にしてまとめてみた。特に近年公衆衛生学的な問題となっているコンパニオンアニマルを原因とする真菌症がヒトへの健康被害を及ぼすという点から、この問題を把握することは今後の研究発展および予防疫学の基礎資料となりその意義は大きい。

A. 背景

真菌性ズーノーシスの多くは皮膚糸状菌症であり、世界各地で日常的に認められている[17]。そのため真菌感染症の疫学診断、治療、予防の研究の多くは、皮膚糸状菌ならびにそれによる感染症に関するものであり、今日でもその傾向は依然として変わるものではない。

動物における真菌感染症の多くは、ヒトと同様に皮膚糸状菌症に占められる[17, 47]。動物の場合、体表は硬蛋白の角質表皮、被毛、羽毛、ツメなどで覆われることが多く、しかも皮膚糸状菌に暴露される機会がヒト以上に多い。このような状況を考えると、皮膚糸状菌と動物との関係は、より複雑に絡み合っているといえる。また、動物にみる真菌感染症には、皮膚糸状菌に限らず、多種の真菌が関与することも知られている。特に、近年動物の飼育環境管理が変化し、真菌性ズーノーシスが以前に増して発症しやすい状況になってきている。すなわち、経済動物の飼育はコストの削減や作業効率の追求からより管理され集団化した

こと、さらに薬剤の多用、ストレスの集積等が原因となっている。また、コンパニオンアニマルについては高齢化、ヒトとの接触の機会が多くなったこと、そのための健康管理から薬物依存が進んだこと、そして多種多様な動物が飼育されるようになったことなど、多くの要因が引き金となって今まで稀少であった感染症も顕在化し多発するようになってきている。こうした病原性真菌による感染症を特に動物を主眼においたズーノーシス（人獣共通感染症）の観点からまとめることとする。

B. 動物にみる病原性真菌

ズーノーシス原因真菌のうちここでとり挙げる病原性真菌の分類は、便宜的に従来のそれに従ってまとめることとする。

接合菌類による真菌感染症は、ケカビ目による深在性真菌症が多く、消化器系を中心に発症し、しかもその多くはズーノーシスとしても重要である。子のう菌類では、皮膚糸状菌や *Aspergillus* の有性世代（テレオモルフ）による症例が多い。担子

菌類では、*Cryptococcus* の有性世代である *Filobasidiella* や *Schizophyllum* がある。また、不完全菌類では多くの真菌が知られ、皮膚糸状菌、*Aspergillus*、*Candida*、*Cryptococcus*、*Malassezia* などを見る。この多くはズーノーシスとして重視される真菌である [74, 102]。

ズーノーシスをおこす原因真菌の生態分布をみると、生体内分布と生体外分布に分けることができる。生体内分布を特異とする真菌は、皮膚糸状菌がその代表的なもので [32]、その多くは原発性感染症をひきおこす。動物またはヒトに寄生し表皮を中心にして菌体を侵入させて生息し、病原性を発揮する。

C. おもな病原性真菌とそれによるズーノーシス

本邦において、これまで知られている主な真菌性ズーノーシスを表 1 にまとめた。真菌性ズーノーシスの代表例は皮膚糸状菌症であり [17, 28, 31]、特に近年注目されているのは *M. canis* による犬と猫の感染症 [55, 56] と *T. verrucosum* による牛の感染症 [30, 42, 69, 70, 104] である。いずれもヒトへの感染性が強く、症例も数多く報告されてきている [22, 41, 84]。また、*T. mentagrophytes* は実験動物により感染を引き起こす皮膚糸状菌であり [53]、動物飼育者、研究者間での発症例も多い。皮膚糸状菌症以外では、アスペルギルス症、ムーコル症、カンジダ症、クリプトコッカス症などズーノーシスとして重要である [28, 36, 98]。

1) 皮膚糸状菌症

原因真菌と生態分布

表 1 に示した *Microsporum* および *Trichophyton* 属の病原性菌種の生態分布を以下に要約した。

M. canis: 犬、猫の生体に寄生する病原真菌であり、世界各地に分布する。日本でもその分布が知られており 1960 年以降各地で発生している [77, 79, 82, 86]。家庭内での感染が増加し、ズー

ノーシスの原因真菌として注目されており、生体体表被毛に感染性強いが、潜在的に体表に生息しているともいわれている [49, 91, 105]。動物間での伝播力は著しく強く容易に感染する。近年動物飼育環境が従来の屋外から屋内型になりヒトとの接触機会が多くなってきた。そのためコンパニオンアニマル（伴侶動物）、つまりヒトと一生連れ添う動物としての地位を確立しつつある。こうした動物による感染症はズーノーシスとして今後重視されるであろう。

M. equinum: 感染力はそれほど強いものではないが、馬からヒトへの感染例も報告されており、無視することはできない [40]。日本では 1970 年代から競走馬にその症例が認められている [92]。

M. gallinae: 鶏を含めた鳥類の病原真菌であり [2, 14]、硬蛋白の羽毛に寄生し伝播する。

M. gypseum: 土壌腐生の好ケラチン性真菌として知られてきたが、近年本菌による症例の増加から単なる腐生真菌としてよりも病原真菌として扱われることが多くなってきた。この傾向はヒトに限らず動物、特に犬で激増し、その感染症は日本でも多く知られている [54, 57, 100]。本菌は本来土壌に分布し、馬毛、ヒト毛髪を用いたヘアベイツィング法で高率に分離される [80, 99]。

M. nanum: 家畜病原真菌であり、豚に寄生することが知られている [1, 6, 12, 23, 29]。

T. equinum: 馬属の皮膚糸状菌として世界各地に分布する [7, 21, 38, 48, 92, 93]。日本では戦前は軍馬に、また 1970 年以降は各地の競馬場や育成牧場の馬に認めるようになった [28, 31, 34, 35, 38, 48, 88, 89, 93]。

T. mentagrophytes: 世界各地に分布する好人性皮膚糸状菌である。伝播性が強く、動物間または動物からヒトへ容易に感染する。日本での感染はおもにヒトであるが、実験動物のラット、マウスや犬、猫にも認められる [53, 58]。

T. simii: 猿に強い感染性を示す真菌である [24, 26]。猿以外の他の動物にも感染する好獣性皮膚糸状菌でもある。

T. verrucosum: 世界各地に分布する。牛への感染性が強く、ほぼ 100 % 牛の皮膚糸状菌症から分離される [9, 90]。日本でも 1960 年代より次第に症例が増加し、今日では北海道、東北を中心として若齢牛の体表に感染している例が認められる [30, 33, 42, 104]。特に若齢牛の集団飼育牛舎での発生が多く、北海道では 90%以上の発症率となっている [85, 90]。牛以外に馬、豚、羊、山羊、ロバ、犬、猫での感染も知られている [41]。ヒトへの感染力も強く、酪農地帯では重要なズノーシスとして注目されている [22]。*T. verrucosum* の自然界での分布は不詳であるが、土壌、畜舎壁などでは長期にわたり生存しているものと考えられる [95]。

感染症および診断

症状として多くは脱毛、落屑、痂皮形成であり、感染部位は動物種により異なるが、頭頸部、四肢、胸部にみる。診断は培養、直接鏡検、皮内反応などによる [87, 98, 103]。

培養には、シクロヘキシミドを添加したポテト・デキストロース寒天培地や BHI 寒天、またチアミン、イノシット加サブローデキストロース寒天培地が用いられ、35℃、2 週間培養で分離できる。皮内反応は *T. mentagrophytes* のようにヒトで臨床診断に応用されているが、動物では今後の研究が待たれる。

治療および予防

動物での治療は抗真菌剤と消毒薬によって行なわれる。抗真菌剤としてグリセオフルビン、シッカニン、バリオチン、イミダゾール系抗真菌剤などがあり、消毒薬としてヨード剤、第四級アンモニウム塩などが用いられる。

犬、猫では消毒剤、抗真菌剤を応用する。

予防の原則は罹患動物との接触を避けることである。猫でも皮膚糸状菌の伝播性が強いことから飼育環境の消毒をおこなうことが重要である。

2) アスペルギルス症

原因真菌と生態分布

A. fumigatus: *Aspergillus* 属の代表的病原菌種であり、日本でも *Aspergillus* 症例のほとんどは本菌によるものである。世界各地に分布し、土壌、空中に多い。感染をうける動物種は多く、感染部位も肺を中心として脳、呼吸器系、消化器系、循環器系など広範である [25]。肺真菌症は鳥類に圧倒的に多く [5, 27]、

A. flavus: 世界各地に分布するが、特に熱帯、亜熱帯の土壌、植物、穀物から多く分離される [96, 97]。本菌は病原菌種 *et a* として *A. fumigatus* に次いで多く、おもに鳥類の呼吸器系疾患にみられる [4]。まれに耳、皮膚、脳、ツメ、胎盤感染も認められる。

感染症および診断

アスペルギルス症の感染は深在性に進行することが多く、肺を中心に病巣が認められる。深在性真菌症の場合、呼吸困難、神経症状、下痢、起立不能を呈し、また浅在性真菌症では皮膚炎、肉芽種が認められる。

Aspergillus 属の主要菌種は *A. fumigatus* であり、本菌による感染症は比較的診断が容易である。すなわち、感染組織の直接鏡検により菌要素の確認ができ、さらに肺を含めた呼吸器系の場合、ファイブライドが認められる。たいていフラスコ型をした頂のうを観察できることから、本菌による感染症と診断できる。また、他組織での感染は菌要素だけでは診断困難なため培養により確実な診断をくだす必要がある。*Aspergillus* 属による深在性真菌症は重篤となることが多く、予後不良となりやすい。

治療および予防

抗真菌剤として 5-FC、クロトリマゾール、アムホテリシン B などが効を奏す場合もあるが、多くは致死経過をたどる。また、外科的手術もあるが症状としては慢性化、重篤化しており、ほとんど予後不良である [47]。 *Aspergillus* 属による感染症は生体側に起因して発生する。そのため基礎疾患に対する対策、衛生的環境の保持につとめることが必要である。

3) ムーコル症

原因真菌と生態分布

ムーコル症の代表的菌種は接合菌類のムーコル目に属す *Absidia corymbifera*, *Mucor racemosus*, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus microsporus*, *R. oryzae*, *Mortierella wolfii* である [51, 63, 65, 72, 73, 83]。

感染症および診断

感染は深在性であり、主徴は下痢と嘔吐で、胃腸では特に胃粘膜に出血、潰瘍、肉芽腫をつくる [45]。リンパ節に肉芽腫病変を形成する。診断は培養と直接標本により、発育の速やかな集落を形成することから同定が可能である。

治療および予防

日和見感染症であり、しかも慢性経過をとり、予後不良となることが多い。

予防には衛生管理や基礎疾患の改善が重要である。

4) カンジダ症

原因真菌と生態分布

カンジダ症の原因菌種は *Candida albicans* が主であり、他に *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. rugosa* などがある [66, 81]。世界各地に分布する。生体の口腔、膣、肛門の粘膜、体表に常在し、また土壌、汚水などにも生息する。

感染症および診断

感染は汎発性で皮膚、口腔、そのう、食道、胃、十二指腸、生殖器、血液、眼、乳房にみるものが

多い [39, 81]。原因菌は *C. albicans* がほとんどであり、内因性感染症をおこす。*Candida* 属の診断は直接材料からの培養、組織中の菌形態、血清診断などによる。

治療および予防

カンジダ症の多くは続発性感染症であり、その治療には抗真菌剤を用いるか他薬剤との併用も考慮せねばならない。抗真菌剤としてはアムホテリシン B, 5-FC、ナイスタチン、イミダゾール系抗真菌剤、ヨード剤が有効である。

予防は本菌が広く自然界に分布することから飲水、土壌といった飼育環境の衛生管理と生体の健康管理が重要となる。

5) クリプトコッカス症

原因真菌と生態分布

Cryptococcus neoformans (有性世代 *Filobasidiella neoformans*) は世界各地に分布する。土壌、鳥類の糞 (特にハト)、鳥巢、コウモリ巢に腐生的に認められ、乾燥に強い日和見病原真菌である [20]。

感染症および診断

感染は呼吸器系であり、肺から中枢神経へと移行する。通常 肺、皮膚、中枢神経に感染し、限局性、全身性に病巣が認められる [8, 10, 16, 46, 78]。肺感染では粘液性の黄色分泌物と軽度の発熱を初期症状とし、中枢神経系では免疫不全などにおける二次的発症が多い [47]。

診断は培養による 37°C 増殖性、莢膜の形成、酵母形、組織形態の観察による。さらに血清診断がある [67, 68]。

治療および予防

治療には抗真菌剤の 5-FC、アムホテリシン B が有効である。ただし全身性の場合は原因をよく調べ、それに対処する必要がある。

予防としては鳥類 (ハト) の排泄物に注意するとともに、飼育環境を衛生的に保つことが重要で

ある。

6) スポロトリコーシス

原因真菌と生態分布

Sporothrix schenckii は世界各地に分布する。植物、土壌、湿地帯に多い。本菌による感染はおもに土壌、植物などによって媒介される。

感染症および診断

病巣は皮膚、リンパ管系にみられ、潰瘍をおもなうことが特徴である [50, 60, 76, 79]。日本では猫の症例が報告されており、皮膚に慢性肉芽種と潰瘍の形成が認められている。また犬でもリンパ管系に感染することがある。早期診断が必要であり、培養所見が重要となる。

治療および予防

治療としてヨード剤の内服治療が有効とされる。他にアムホテリシンB、5-F Cなども用いられる。

予防として、本菌は湿った環境に多いことから、衛生的環境を維持するようこころがけることが重要となる。

7) 放線菌症 (アクチノミセス症、ノカルジア症、デルマトフィルス症)

原因放線菌と生態分布

放線菌のうち病原性を示すものは *Actinomyces* 属、*Nocardia* 属であり、世界各地の土壌に分布する。また、*Dermatophilus congolensis* は熱帯、亜熱帯に多い病原性放線菌であり、おもに皮膚感染である [61, 62]。

感染症および診断

ノカルジア症は、リンパ節、脳、皮下、乳房など生体の各部に感染し、強い病原性を示す [18, 75]。デルマトフィルス症は皮膚伝播性の強い感染症である。診断は直接鏡検、培養所見、病理標本などによる。

治療および予防

治療には一般に抗生物質、ヨード剤および外科

的処置で軽快することもあるが、慢性経過をとった場合、予後不良となる。

予防としては放線菌の伝播を防ぐため環境の衛生的管理、健康管理が重要となる。

D. 外国における病原性真菌とそのズーノーシス
わが国での動物発症が明らかとされていないズーノーシスとしてコクシジオイデス症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症、パラコクシジオイデス症がある (表2)。

コクシジオイデス症はアメリカ大陸にみられる風土病で原因真菌の *Coccidioides immitis* は土壌に分布し、土壌を介して呼吸器系に感染する [13, 15, 19, 37, 59, 64]。わが国では培養は成功していないが本症の疑われた報告がある [44]。

わが国では戦前軍馬の仮性皮疽が *Histoplasma farciminosum* によるものとされ、頸部、脚部、リンパ腺に病巣を認める [106]。伝播性が強いことから、感染動物は屠殺処分の対象となった。パラコクシジオイデス症は南アメリカに限られ、土壌を介する呼吸器感染である [11]。

このようなズーノーシスの原因真菌は、いずれも土壌に分布し、動物の呼吸器系感染を特徴としている。いずれも病原性の強い真菌によるものであり、現時点でわが国では動物による発症は認められていないが、防疫体制をさらに強めていかねばならない感染症である。しかし、現在日本ではこれらの真菌性ズーノーシスの侵入に対する法的規制はない。

WHOなどによると動物からヒトへのズーノーシス感染症は約 130 種あり、真菌症もこれに含まれる。ここ数年、輸入される家畜や他の動物は急増しており、それだけ防疫体制の必要性を認識しなければならなくなってきた。

E. 真菌性ズーノーシス研究の重要性

わが国の真菌性ズーノーシスは、これまで述べてきた感染症が主要なものである。もちろん、これらの他に実際のフィールドでは症例数は少ないか非常にまれな真菌による感染症も報告されている [43, 51, 101]。このような病原真菌の生態分布をみると、その多くは日本国内にも普遍的に分布している。つまり、ズーノーシス原因真菌は自然界で通常みられる種である。皮膚糸状菌症のように病原性の強い、いわゆる原発性真菌症を除いて、多くの感染症は日和見感染症とみることができる。愛玩動物の生活スタイルなどがヒトと密接になればなるほど、こうした本来病原性を示さないと考えられていた真菌が新興または、再興性感染症の原因として注目される可能性も否定できない。現実にはわが国に限らず、各国で今まで報告例のない、または全くまれとされた真菌性ズーノーシスが報告されるようになってきた。その理由として、先に述べたように動物の飼育環境の変化、ヒトとの接触の機会の増加、高齢化や薬物依存、さらに外国からの輸入真菌症などが挙げられる。今日、真菌を原因とする感染症や中毒症が、ヒトに対しても大なり小なり弊害を及ぼしつつあることから、獣医領域でもズーノーシスの観点からその重要性が認識されてきているものと理解される。

文献

- [1]. Ainsworth GC : Vet Rec. 66, 1-7 (1954)
- [2]. Ainsworth GC, Austwick PKC : Fungal Diseases of Animals. 2nd ed, CAB, (1973)
- [3]. Ajello L et al : Mycologia, 56, 873-884 (1964)
- [4]. Al-Doory Y : The Epidemiology of Human Mycotic Diseases, Charles C Thomas (1975)
- [5]. 安藤正樹, 稲垣靖子, 前田卓也, 他 : 鶏病研報, 23, 225-227 (1987)
- [6]. Baker AZ, Courtenay-Dunn I, Wright MD : Vet J, 90, 385-389 (1934)
- [7]. Baxter J : NZ Med J, 70, 24-26 (1969)
- [8]. Blank F : Am J Med Sci, 229, 302-305 (1955)
- [9]. Blaxland JW : Brit Vet J, 110, 139-145 (1954)
- [10]. Campbell CK, Naylor DC, Kelly NC, et al : Vet Rec, 87, 406-409 (1970)
- [11]. Choi HI, Takatori K, Tanaka I, I : Seoul Univ J Vet Sci, 7, 131-137 (1982)
- [12]. Clark L : Aust Vet J, 46, 544-548 (1970)
- [13]. Conant NF : J Invest Dermatol, 5, 352-355 (1942)
- [14]. Connole MD : Aust Vet J, 42, 19-24 (1966)
- [15]. Crane CS : Vet Med, 57, 1073-1074 (1962)
- [16]. Cuturic S : Vet Arch, 35, 256-260 (1965)
- [17]. DeMartini JC et al : J Am Vet Med Ass, 155, 149-156 (1969)
- [18]. Dickson J et al : Aust Vet J, 46, 558-560 (1970)
- [19]. Dvorak A, Otcenasek M : Mycological Diagnosis of Animal Dermatophytoses, Academia, (1969)
- [20]. Eales JL, Leaver DD, Swan J, et al : Aust Vet J, 40, 321-324 (1964)
- [21]. Emmons CW : Anim J Hyg, 61, 40-44 (1955)
- [22]. Emmons CW, Binford CH, Utz JP, et al : Medical Mycology, Lea & Febiger, (1977)
- [23]. English MP : Vet Rec, 73, 578-582 (1961)
- [24]. 藤井 理, 久保 等, 柴木秀臣 : 真菌誌 34, 57-66 (1993)
- [25]. Ginther OJ : J Am Vet Med Ass, 146, 945-953 (1965)
- [26]. Gordon MA, Little GN : Sabouraudia, 6, 207-212 (1968)
- [27]. Griffin RM : Vet Rec, 84, 109-111 (1969)
- [28]. Gupta PK, Singh RP, Singh IP : Indian J Anim Health, 7, 241-253 (1968)
- [29]. Hacking A et al : Vet Rec. 88, 519-520 (1971)
- [30]. 長谷川篤彦 : 日獣会誌, 23, 667-673 (1970)

- [31]. 長石川篤彦：臨床皮膚科，26，419-421 (1972)
- [32]. 長谷川篤彦：真菌誌，14，99-101 (1973)
- [33]. 長谷川篤彦：真菌誌，17，51-58 (1976)
- [34]. 長谷川篤彦：日獣会誌，31，699-707 (1978)
- [35]. 長谷川篤彦：真菌誌，21，227-229 (1980)
- [36]. 長谷川篤彦：MEDICO，17，11-13 (1986)
- [37]. 長谷川篤彦：真菌誌，38，23-27 (1997)
- [38]. Hawksworth DL et al：Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi，CAB，(1995)
- [39]. Howard DH：Fungi Pathogenic for Human and Animals, Part A&B, Marcel Dekker, (1983)
- [40]. Huppert M：Rev Med Vet Mycol, 6, 279-294 (1968)
- [41]. 一条 茂，小西辰雄，高鳥浩介：帯畜大研報，10，803-813 (1978)
- [42]. Ichijo S, Takatori K：Jpn J Vet Sci, 37, 407-411 (1975)
- [43]. 一条 茂，高鳥浩介：日獣会誌，37，773-776 (1984)
- [44]. Ichijo S, Takatori K, Tanaka I, et al：Jpn J Vet Sci, 44, 845-847 (1982)
- [45]. 一条 茂，高鳥浩介，田中一郎，他：日獣会誌，37，506-509 (1984)
- [46]. 池田輝雄，柴野正雄，田淵 清，他：獣畜新報，731，18-21 (1982)
- [47]. Ikeda T, Kiuchi A, Tabuchi K：Jpn J Med Mycol, 26, 615-616 (1985)
- [48]. Ikeda T, Tabuchi K, Nishimura K, et al：Jpn J Vet Sci, 49, 905-908 (1987)
- [49]. Ikeda T, Tabuchi K, Shirota K, et al：Jpn J Vet Sci, 49, 527-530 (1987)
- [50]. Irwin CNP et al：Aust Vet J, 33, 97-98 (1957)
- [51]. Jungerman PF, Schwartzman RM：Veterinary Medical Mycology, Lea & Febiger, (1972)
- [52]. 兼丸卓美：日競研報，10，141-147 (1973)
- [53]. 加藤卓朗：真菌誌，35，403-408 (1994)
- [54]. 小出和欣，小出由紀子：動物臨床研究，3，29-34 (1994)
- [55]. Komoda M, Itoi Y, Takatori K, et al：Mycopathologia, 101, 89-93 (1988)
- [56]. 久米常夫：家畜診療，254，3-10 (1984)
- [57]. Kushida T：Jpn J Vet Sci, 41, 177-179 (1979)
- [58]. 串田寿昭：日獣会誌，32，8-11 (1979)
- [59]. 串田寿昭：小動物臨床，13，51-58 (1994)
- [60]. 串田寿昭：小動物臨床，13，70-74 (1994)
- [61]. 串田寿昭：小動物臨床，14，68-72 (1995)
- [62]. 串田寿昭：小動物臨床，14，75-77 (1995)
- [63]. Kwon-Chung KJ：Science, 175, 326-327 (1972)
- [64]. Lappin MR：Vet Clin N Am Small Anim Prac, 23, 57-78 (1993)
- [65]. Le Richer PD：Aust Ve J, 44, 64-67 (1968)
- [66]. Londero AT, Ramos CD, Santiago M：Mykosen, 11, 25-28 (1968)
- [67]. MacDonald SM, Corbel MJ：Vet Rec, 109, 419-421 (1981)
- [68]. Maddy KT：Vet Med, 54, 233-242 (1959)
- [69]. Matsui Y：Jpn J Zootech Sci, 48, 481-485 (1977)
- [70]. Matsui Y：Jpn J Zootech Sci, 50, 35-38 (1979)
- [71]. Mayeda B：Avian Dis, 5, 232-243 (1961)
- [72]. McGinnis MR：Laboratory Handbook of Medical Mycology, Academic Press, (1980)
- [73]. McGinnis MR et al：Pictorial Handbook of Medically Important Fungi and Aerobic Actinomycetes, Praeger Publ, (1982)
- [74]. McPherson EA：Vet Rec, 69, 674-679 (1957)
- [75]. McPherson EA：Vet Rec, 71, 425-430 (1959)
- [76]. Menges RW：Vet Med, 55, 45-54 (1960)
- [77]. Miller R et al：Aust Vet J, 56, 224-227 (1980)
- [78]. Miller R, Campbell RS：Aust Vet J, 58, 221-226 (1983)
- [79]. 宮治 誠，西村和子：日本臨床，38，4254-4262