

平成14年度

厚生労働科学研究費補助金(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

研 究 報 告 書

平成15年4月

主任研究者 上原 至雅

(国立感染症研究所生物活性物質部長)

目 次

| | |
|---|-----|
| 総括研究報告書：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 | 1 |
| 上原 至雅（国立感染症研究所） | 1 |
| 深在性真菌症の発生動向に関するアンケート調査 | 10 |
| 分担研究報告書：わが国における輸入真菌症の実態調査（潜在的ヒストプラズマ症患者に関する基礎的研究） | |
| 亀井 克彦（千葉大学真菌医学研究センター） | 29 |
| 分担研究報告書：日和見真菌および新興真菌による真菌症の分子疫学的調査と予防・治療法の開発に関する研究 | |
| 菊池 賢（東京女子医科大学） | 36 |
| 分担研究報告書：輸入真菌症および日和見真菌症の迅速診断法の開発 | |
| 楨村 浩一（帝京大学医真菌研究センター） | 44 |
| 分担研究報告書：真菌感染抵抗性の解析と治療の評価系の開発—好中球機能の関与と慢性疾患発症に関する研究 | |
| 鈴木 和男（国立感染症研究所） | 56 |
| 分担研究報告書：抗真菌剤耐性機構の解明と排出ポンプ阻害剤の探索 | |
| 新見 昌一、上原 至雅（国立感染症研究所） | 61 |
| 《研究協力者による研究報告書》 | |
| 輸入真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究 | |
| 岡部 信彦（国立感染症研究所感染症情報センター） | 71 |
| 微生物資源としての菌類 | |
| 奥田 徹、沖 俊一（玉川大学学術研究所） | 75 |
| 幹細胞移植の際の抗真菌剤使用実態調査：全国アンケート調査の結果 | |
| 上 昌広（国立がんセンター薬物療法部幹細胞移植療法室） | 78 |
| 実験用カニクイザル体表の真菌に関する研究 | |
| 高鳥 浩介（国立医薬品食品衛生研究所） | 86 |
| 糸状細菌による呼吸器感染症に関する臨床病理学的研究 | |
| 馬場 基男（国立療養所東京病院） | 89 |
| コロニーダイレクト PCR による放線菌遺伝子の迅速検出 | |
| 堀田 国元（国立感染症研究所） | 92 |
| 石川 淳、土崎 尚史（共同研究者） | |
| 本邦における <i>Nocardia</i> 症の原因菌の分類同定に関する研究 | |
| 三上 襄（千葉大学真菌医学研究センター） | 96 |
| 動物におけるヒストプラズマ症の現状と動物を介した新たなる輸入真菌症の可能性 | |
| 宮治 誠、西村和子、亀井克彦、佐野文子（千葉大学真菌医学研究センタ） | 101 |
| 新規抗真菌薬の開発状況に関する調査 | |
| 八木澤 守正（財団法人日本抗生物質学術協議会） | 112 |
| 深在性カンジダ症とアスペルギルス症の血清診断の現状と新しい検査法の開発動向に関する資料文献の収集と論評 | |
| 山口 英世（帝京大学医真菌研究センター） | 124 |

平成14年度 厚生労働科学研究費補助金(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」名簿

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 | 職 名 |
|--------|--------|--------------------------|-------|
| 主任研究者 | 上原 至雅 | 国立感染症研究所・生物活性物質部 | 部長 |
| 分担研究者 | 亀井 克彦 | 千葉大学真菌医学研究センター | 助教授 |
| 分担研究者 | 菊池 賢 | 東京女子医科大学医学部・中央検査部・感染対策室 | 講師 |
| 分担研究者 | 榎村 浩一 | 帝京大学医真菌研究センター | 助教授 |
| 分担研究者 | 鈴木 和男 | 国立感染症研究所・生物活性物質部・生体防御物質室 | 室長 |
| 分担研究者 | 新見 昌一 | 国立感染症研究所・生物活性物質部・抗生物質室 | 室長 |
| 研究協力者 | 大川原 明子 | 国立感染症研究所・生物活性物質部・生体防御物質室 | 研究員 |
| 研究協力者 | 岡部 信彦 | 国立感染症研究所・感染症情報センター | センター長 |
| 研究協力者 | 沖 俊一 | 玉川大学学術研究所・応用生命科学研究施設 | 教授 |
| 研究協力者 | 奥田 徹 | 玉川大学学術研究所・応用生命科学研究施設 | 教授 |
| 研究協力者 | 上 昌広 | 国立がんセンター・中央病院・薬物療法部 | 医員 |
| 研究協力者 | 渋谷 和俊 | 東邦大学医学部附属大橋病院・病理学講座 | 助教授 |
| 研究協力者 | 杉田 隆 | 明治薬科大学・微生物学教室 | 講師 |
| 研究協力者 | 高鳥 浩介 | 国立医薬品食品衛生研究所・衛生微生物部 | 部長 |
| 研究協力者 | 直江 史郎 | 東邦大学医学部附属大橋病院・病理学講座 | 教授 |
| 研究協力者 | 馬場 基男 | 国立療養所・東京病院・呼吸器内科 | 医師 |
| 研究協力者 | 深澤 秀輔 | 国立感染症研究所・生物活性物質部・増殖制御物質室 | 室長 |
| 研究協力者 | 堀田 国元 | 国立感染症研究所・生物活性物質部・遺伝生化学室 | 室長 |
| 研究協力者 | 三上 襄 | 千葉大学真菌医学研究センター | 教授 |
| 研究協力者 | 宮治 誠 | 千葉大学真菌医学研究センター | 教授 |
| 研究協力者 | 八木澤 守正 | 日本抗生物質学術協議会 | 常務理事 |
| 研究協力者 | 山口 英世 | 帝京大学医真菌研究センター | 所長 |
| オブザーバー | 奥平 雅彦 | 北里大学 | 名誉教授 |

平成14年度厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

総括研究報告書

- ・ 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 - - - - - 1
- ・ 深在性真菌症の発生動向に関するアンケート調査 - - - - - 10

上原 至雅 (国立感染症研究所生物活性物質部)
亀井 克彦 (千葉大学真菌医学研究センター)
菊池 賢 (東京女子医科大学医学部感染症科)
楨村 浩一 (帝京大学医真菌研究センター)
鈴木 和男 (国立感染症研究所生物活性物質部)
新見 昌一 (国立感染症研究所生物活性物質部)
杉田 隆 (明治薬科大学微生物学教室)
渋谷 和俊 (東邦大学医学部病院病理学研究室)

アンケート協力施設一覧 - - - - - 25

主任研究者

上原至雅 国立感染症研究所生物活性物質部長

「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」

主任研究者 上原至雅 国立感染症研究所 部長

研究要旨： 輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と深在性真菌症の発生動向を把握するために、1) クリプトコックス症についてのアンケート調査、2) わが国における輸入真菌症の実態調査、潜在的ヒストプラズマ症患者に関する基礎的研究、3) 日和見真菌および新興真菌による真菌症の分子疫学的調査と予防・治療法の開発に関する研究、4) 輸入真菌症および日和見真菌症の迅速診断法の開発、5) 真菌感染抵抗性の解析と治療の評価系の開発 -好中球機能の関与と慢性疾患発症に関する研究-、6) 抗真菌剤耐性機構の解明と排出ポンプ阻害剤の探索に関する研究を行った。さらに本研究活動の一環として、輸入真菌症診断ハンドブックを作成し、全国の医療従事者に配付し、輸入真菌症に関する情報の提供と啓発を行った。また、米国ワシントン大学の George S. Kobayashi 名誉教授を招へいし、「輸入真菌症を中心とした深在性真菌症に対する我が国の現状と取り組み」と題したシンポジウムを開催した。

分担研究者

亀井克彦 千葉大学 真菌医学研究センター助教授
菊池 賢 東京女子医科大学 医学部感染症科講師
楨村浩一 帝京大学 医真菌研究センター助教授
鈴木和男 国立感染症研究所 室長
新見昌一 国立感染症研究所 室長

A. 研究目的

昨年度は米国カリフォルニアで行なわれた模型飛行機国際競技会においてヨーロッパからの参加者にコクシジオイデス症が発生したため、日本人参加者 20 名全員の追跡調査を行った。この事例の如く国際交流が盛んになるにつれ、わが国においても重篤な輸入真菌症発生の脅威は益々高まっており、また医療の高度化複雑化に伴って発症する致命的な日和見真菌症は増加の一途にある。輸入真菌症および日和見感染型深在性真菌症は、いずれも診断・治療・予防が困難な感染症であり、これらの感染症を克服するために必要な基礎的および応用的研

究は細菌感染症やウイルス感染症に比較して著しく遅れており、早急な対策が求められている。そのような状況下で平成 11 年 4 月に施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」において、輸入真菌症の一つであるコクシジオイデス症が四類感染症に規定された。これは本疾患に代表される真菌感染症の医療行政上の法律の重要性が認識されたことを反映するものといえよう。

本研究は、わが国における輸入真菌症ならびに深在性真菌症の発生動向を調査してその疫学的データを集積するとともに、これらの真菌感染症に対する診断・治療法の研究開発を基礎と応用の両面から行うこと

を目的とし、次の6つの研究目標を設定した。

- 1) 輸入真菌症の発生動向調査：国内発生数の調査及び疾患毎の発生状況と感染経路の把握
- 2) 輸入真菌症の診断・治療法の開発：国外の流行地域における予防、診断、治療法の調査と、新しい診断、治療法の開発および評価
- 3) 日和見感染型深在性真菌症の発生動向調査：国内で発生する深在性真菌症発生動向のサーベイランス
- 4) 深在性真菌症診断法と適用の評価、ならびに新規遺伝子診断法の開発
- 5) MPO 機能低下ヒトおよびマウスの好中球を用いた真菌感染抵抗性の解析と抗真菌剤評価法の開発
- 6) アゾール系抗真菌剤に対する耐性機構の解明と耐性克服手段の開発および新しい抗真菌剤の探索

本研究により、輸入真菌症の実態および日和見感染型深在性真菌症の全国的な発生動向が初めて明らかにされるとともに、今日まで明確な基準のないまま行われていた本症の診断・治療に関する標準的な指針の作成が容易になる。一方、基礎研究としては本研究全体を通して分子遺伝学的診断法の開発および抗真菌性化学療法剤に対する耐性機構の解明および真菌感染と宿主との相互作用の機序ならびに新たな作用標的の探索に基づく新規治療法の開発が期待される。

以上、これらの研究によって期待される成果は真菌感染症から国民を守るために多大の貢献を果たすものと考えられる。

B. 研究方法

1. 本研究は 15 名の研究協力者と 1 名のオブザーバーに加えて、新たに杉田 隆先生が

研究協力者として加わり、強力な支援のもとに行なわれた。

大川原明子 国立感染症研究所研究員、
岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター部長
沖 俊一 玉川大学学術研究所客員教授
奥田 徹 玉川大学学術研究所教授
上 昌広 国立がんセンター中央病院薬物療法部幹細胞移植療法室医員
渋谷和俊 東邦大学医学部助教授
杉田 隆 明治薬科大学微生物学教室講師
高鳥浩介 国立医薬品食品衛生研究所室長
直江史郎 東邦大学名誉教授
馬場基男 国立療養所東京病院、呼吸器内科医師
深澤秀輔 国立感染症研究所室長
堀田国元 国立感染症研究所室長
三上 襄 千葉大学真核微生物研究センター教授
宮治 誠 千葉大学真核微生物研究センター教授
八木澤守正 日本抗生物質学術協議会常務理事
山口英世 帝京大学医真菌研究センター教授
奥平雅彦 北里大学名誉教授（オブザーバー）

第1回班会議は平成14年5月31日（金）に行い（8名参加）、輸入真菌症診断マニュアル・パンフレットの作成、アスペルギルス症アンケート調査結果の投稿について、今年度の研究班の活動計画、GS Kobayashi 先生を迎えた学友会シンポジウムの開催などについて議論した。第2回班会議は平成14年7月18日（木）に行い（9名出席）、前回と同様、輸入真菌症診断マニュアル・パンフレットの作成、アスペルギルス症アンケート調査結果の投稿について、GS Kobayashi 先生を迎えたシンポジウムの開催などについての打ち合わせを行った。ま

た今年度の研究班の活動としてクリプトコックスの発生動向に関するアンケート作成のための大まかなスケジュールを決めた。第3回班会議は平成14年8月7日(木)に行い(6名出席)、輸入真菌症診断マニュアル・パンフレットの校正作業を行った。第4回班会議は平成14年9月13日(木)に行い(10名出席)、議題は輸入真菌症診断ハンドブックの校正、今年度のクリプトコックスの発生動向に関するアンケート調査用紙作成、学友会シンポジウム(9月30日開催予定)の件などについて議論した。第5回班会議は平成15年2月14日に行い(23名出席)、クリプトコックス症の発生動向調査の解析結果を発表するとともに、主任、分担研究者ならびに研究協力者の活動報告を行った。

2. 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各分担研究を行った。各分担研究課題は次のとおりである。

- 1) 輸入真菌症の診断法の研究および世界模倣型飛行機選手権大会の参加者における *Coccidioides immitis* 暴露に関する追跡調査(担当: 亀井克彦 千葉大学真菌医学研究センター)
- 2) 日和見真菌および新興真菌による真菌症の分子疫学的調査と予防・治療法の開発に関する研究(担当: 菊池 賢 東京女子医科大学医学部感染症科)
- 3) 輸入真菌症および日和見真菌症の迅速診断法の開発(担当: 榎村浩一 帝京大学医真菌研究センター)
- 4) 好中球機能不全と真菌症および真菌成分誘発の慢性疾患発症に関する研究(担当: 鈴木和男 国立感染症研究所)
- 5) 抗真菌剤耐性機構の解明と排出ポンプ阻害剤の探索(担当: 新見昌一、上原至雅 国立感染症研究所)

3. 深在性真菌症/輸入真菌症シンポジウム
輸入真菌症を中心とした深在性真菌症に対する我が国の現状と取り組み

平成14年9月30日(月)に国立感染症研究所・戸山庁舎共用第一会議室において米国ワシントン大学の George S. Kobayashi 名誉教授を招へいし、「輸入真菌症を中心とした深在性真菌症に対する我が国の現状と取り組み」と題したシンポジウムを国立感染症研究所で開催した。国立感染症研究所のみならず外部からも多数の聴衆が参加し、活発な討議が行われた。

C. 研究結果

1. 深在性真菌症の発生動向に関するアンケート調査

平成14年度はクリプトコックス症についてのアンケート調査を行い、その結果は本総括研究報告書の末尾に添付した(担当: 上原至雅、亀井克彦、菊池 賢、榎村浩一、鈴木和男、新見昌一、杉田 隆、渋谷和俊)。従って、ここでは3年間継続して行った「深在性真菌症の発生動向に関するアンケート調査」の総括的な報告を行う。調査法としては全国の概ね500床以上の508医療施設の医師にアンケートを依頼し、得られた回答を解析した。深在性真菌症の発生動向に関して、このような数年にわたる大規模な調査は、わが国では今までに例がない。

平成12年度: 深在性真菌症に対する一般的事項(253施設(49.8%)334名から回答)真菌血症の発生状況と分離真菌の動向

- 1) 診断・治療経験の最も多い3大疾患は、カンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症であった。
- 2) 輸入真菌症のкокシジオイデス症は感染症法の中で全数把握の四類感染症に分類されているが、その報告義務を知る回答者

は48%であった。

- 3) 真菌症の診断基準は、培養と鏡検が最も多かったが、一方で診断基準の数が7-8種類と多く、真菌症の診断がいかに困難であるかを反映する結果が得られた。
- 4) 菌血症については微生物検査室の外部委託が進んでおり、益々検査体制は後退することが予測される。

平成13年度：アスペルギルス症に対する意識調査（143施設(28%) 163名から回答）

アスペルギルス症発生状況と分離真菌の動向

- 1) 肺アスペルギローマ、侵襲性肺アスペルギルス症が多く、診断には胸部X線画像、鏡検、血清検査、培養などを用いているが、3/4以上の医師が診断の困難さと効果的な治療薬がないことを指摘した。
- 2) 治療にはアンホテリシンBとイトラコナゾールが用いられるが、本症の診断がつかないためか有効性が乏しいフルコナゾールの使用例もかなりあった。
- 3) 過去5年間に呼吸器系検体からアスペルギルス属菌の分離率が増加する傾向が見られ、*A. fumigatus* が最もよく分離されていた。アスペルギルス症は今後益々重要性が増すにもかかわらず、医療現場ではその対応に極めて苦慮していることが浮き彫りにされた。

平成14年度：クリプトコックス症について（204施設(40%)から回答）

- 1) 原因菌は *C. neoformans* が80%以上を占め、non-*neoformans* spp が11%であった。
- 2) 病型は髄膜炎、肺クリプトコックス症、全身性クリプトコックス症の順であった。
- 3) ステロイド投与、血液疾患、悪性腫瘍などのリスクファクターが背景にあった。
- 4) 過去6年間の年次推移は漸増傾向を示した。

過去3年間にわたるアンケート調査から導き出される今後の対応

深在性真菌症／輸入真菌症の発生動向調査によって、コクシジオイデス症を始めとした輸入真菌症は近年劇的に増加しつつあり、また在来の深在性真菌症も頻度・致命率共に臨床に益々大きな問題を呈しており、国家レベルにおける対策の必要性が明確に示された。真菌症の特徴として、1) 診断および治療が困難である、2) 本症の専門家が少ない、3) 患者は大都市を中心として全国にわたっている、4) 移植、抗癌化学療法、高度外科治療等を施されている宿主に好発するため、本症の感染が生命予後を大きく左右し、医療費に影響する度合いも少なくないなどが挙げられる。今後はこれらの調査結果に基づき、真菌研究班活動を通じて基礎および臨床的研究を継続するとともに、輸入真菌症／深在性真菌症に対する合理的対策の提案、普及をめざしていかなければならない。

2. 輸入真菌症診断ハンドブック

平成13年10月に米国カリフォルニアにおいて日本人観光客がコクシジオイデス症集団感染の危険にさらされている。この事例の如く国際交流が盛んになるにつれ、わが国においても重篤な輸入真菌症発生の脅威は益々高まっている。平成11年4月には「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」が施行され、輸入真菌症の一つであるコクシジオイデス症が四類感染症に規定されている。従って、医療行政に関する法律の上でも、本疾患に代表される真菌感染症の重要性が認識されたといえる。10年あまり前からコクシジオイデス症を中心とした輸入真菌症の症例数が急速な増加を続けているにもかかわらず、医療現場では、死亡率が高い、病原性が強いなどということを知っていても、実際にそれらしい患者に遭遇した場合、どのように対応したらよいかを理解している医療従事者はまだ少ない。

そこで研究班は、医療現場において輸入真菌症をどう扱ったらよいかを簡略に説明した輸入真菌症診断ハンドブックを作成し、アンケート調査を依頼した全国の概ね 500 床以上の 508 医療施設に配付するとともに、各種学会を通して、医療従事者に無料で配付し、輸入真菌症に関する情報の提供と啓発を行った。

3. 分担研究の成果総括

(1) 我が国における輸入真菌症の実態調査を行い、最近の急激な症例数の増加とその医療内容や予後を含めた実態を明らかにし、輸入真菌症、深在性真菌症を含む真菌症の実験室的診断および起病菌同定法を開発した。またヒストプラズマ症が本邦において渡航歴のないヒト及びイヌ等に発生していることを確認し、輸入真菌症である人畜共通真菌症：*Filobasidiella neoformans* var. *bacillispora* (*Cryptococcus neoformans* var. *gattii*) 感染症の動物における国内発生を初めて報告した。

(2) 我が国における深在性真菌症の実態に関してカンジダ症を中心とした真菌血症およびアスペルギルス症の発生動向調査を行ない、クリプトコックス症は今年度進行中である。真菌血症については微生物検査室の外部委託が進んでおり、益々検査体制は後退することが予測される。アスペルギルス症については回答者のほとんどがその診断および治療の難しさを訴え、過去5年間に呼吸器系検体からアスペルギルス属菌の分離率が増加する傾向が見られた。新興・再興真菌症に対応するために、医療従事者の認識、検査体制、治療体制を見直さねばならないことを明らかにした。

(3) 深在性真菌症における基礎研究においては好中球ライソゾーム酵素 myeloperoxidase (MPO) の欠損マウスによる実験から MPO は、*C. albicans* 殺菌の主たる宿主因子であることがわかり、他の真菌の殺作用も示し

た。また、*C. albicans* の膜成分が血管炎を誘発することを認めた。一方、各種病原真菌の薬剤耐性排出ポンプをアゾール剤感受性パン酵母に発現させて高度耐性株を得、これらの排出ポンプの機能解析が可能になった。ポンプ阻害剤の探索を行ない、アゾール剤との併用によって耐性真菌の増殖阻害活性を示すものを見い出した。

4. 深在性真菌症／輸入真菌症シンポジウム 輸入真菌症を中心とした深在性真菌症に対する我が国の現状と取り組み

趣旨：平成12年に厚生科学研究費補助金、新興・再興感染症研究推進事業として研究班が組織され、わが国の深在性真菌症ならびに輸入真菌症の発生動向を調査するとともに、その現状と対策について考えてきました。コクシジオイデス症は感染症法において全例届け出が義務付けられている輸入真菌症であり、一度発症すると激しい致命的感染を引き起こすものの、国内において診断治療が可能な医療施設はきわめて限られています。昨年10月、カリフォルニアで開かれた世界模型飛行機選手権大会の参加者に帰国後にコクシジオイデス症を発症した事例がヨーロッパから報告されました。本研究班は直ちにコクシジオイデスに曝露した可能性のある邦人参加者20名全例を個別に追跡調査しましたが、この過程において、わが国における輸入真菌症感染管理（危機管理）体制の脆弱さが露呈されました。本症に対する速やかな管理体制確立のためには、当該疾患流行地域における研究者との情報交換が必須であります。一方、本邦で既に大きな問題となっている日和見感染症としての深在性真菌症については、治療に結びつく診断が実際上困難な場合が多いため、医師の真菌症に対する取り組みがやや消極的である感が否めません。また、深在性真菌症とその起病菌に対する十分なレファレンスシステムが本邦に存在しないのも事実です。このような現状を克服するため、わが国における輸入真菌症／深在性真菌症の現状をまとめるとともに、輸入真菌症起病菌研究の世界的権威である米国ワシントン大学の George S.

Kobayashi 名誉教授を招へいし、本症に対するわが国としての展望を論じるシンポジウムを企画しました。

プログラム

はじめに

上原至雅（国立感染症研究所）

第一部：深在性真菌症の現状と対策

司会：直江史郎（東邦大医学部大橋病院病理学講座）

- 1 深在性真菌症に対する取り組みの現状
新見昌一（国立感染症研究所生物活性物質部）
- 2 深在性真菌症の発生動向
菊池 賢（東京女子医科大学医学部感染症科）
- 3 深在性真菌症管理への展望
楨村浩一（帝京大学医真菌研究センター）

第二部：輸入真菌症の現状と展望

司会：岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）

- 4 輸入真菌症の発生動向
亀井克彦（千葉大学真菌医学研究センター）
- 5 わが国におけるヒストプラズマ症の現状
宮治 誠（千葉大学真菌医学研究センター）

司会：山口英世（帝京大医真菌研究センター）

- 6 Recent research achievements on the systemic mycoses in the United States
George S. Kobayashi (Washington University School of Medicine)

おわりに

倉田 毅（国立感染症研究所副所長）

講演要旨：

深在性真菌症に対する取り組みの現状

新見昌一 国立感染症研究所生物活性物質部

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」の一環として、全国の概ね500床以上の一般病院508施設にアンケートを依頼し、臨床現場における深在性真菌症の意識調査ならびに発生動向調査を行った。

一般的な事項に関する意識調査に対しては253の施設334名の医師から回答が寄せられた。真菌症の中には診断が困難なものがあり、臨床現場では診断法ならびに治療法に関する情報を最も必要としていた。感染症法の四類感染症に規定されたコクシジオイデス症が全数把握の感染症で、その報告義務があることを過半数の医師が知らないという実態も浮かび上がった。

カンジダ症、クリプトコックス症とともに深在性真菌症3大疾患の一つであるアスペルギルス症に対する意識調査と発生動向については143施設163名の医師から次のような回答が寄せられた。経験した疾患については肺アスペルギローマ、ついで侵襲性肺アスペルギルス症が多く、本症の診断には胸部X線などの画像、鏡検、血清検査、培養などを用いているが、3/4以上の医師が診断の困難さと効果的な治療薬がないことを指摘した。治療にはアンホテリシンBとイトラコナゾールが用いられるが、本症の診断がつかないためか有効性が乏しいフルコナゾールの使用例もかなりあった。アスペルギルス属菌は臨床的には重要であるにもかかわらず、菌の検出率は2~3/1000呼吸器検体程度であった。A. fumigatusが最もよく分離され、過去5年間で漸増傾向を示していた。

深在性真菌症の発生動向

菊池 賢 東京女子医科大学 感染症科

深在性真菌症は医療技術の発展と共に、免疫不全者の致死的な感染症として、大きな問題となっている。しかし、我が国の全国レベルでの深在性真菌症の発生動向調査は剖検調査を除くとこれまで行われておらず、実態は

不明であった。今回、厚生労働省の新興・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」で深在性真菌症の発生動向調査を行う機会を得たので、その成績を紹介する。

まず、全国の病院、500施設に過去5年間に実施された血液培養件数、培養陽性件数、真菌検出率、真菌菌種の内訳などをアンケート調査した。血液培養陽性件数に占める真菌陽性件数の年度別推移では、1995年には10%近くあったのが、1999年には7%に減少している。導入の進んだ自動血液培養システムによる真菌検出率の低下、急激に進んだ微生物検査室のアウトソーシングによる検査の質の低下、アゾール系抗真菌剤の予防投与などが、深在性真菌症検出を低下させていることが示唆された。

アンケート調査で正確な深在性真菌症の発生動向を捉えることには、限界がある。そこで、1999年12月より1年間、関東近郊を中心とした17施設にてprospectiveに検出されたすべての血液培養、カテーテル先端培養由来の真菌を収集し、現在までに約400株が得られ、そのうち血液培養由来の187株について調べた。菌種別では*C. albicans*が84株(44.4%)と最も多く、次いで*C. parapsilosis*の47株、*C. glabrata*、*C. tropicalis*各21株であった。元来抗真菌薬のフルコナゾール感受性が低く、耐性が問題となる*C. krusei*と*C. glabrata*は合わせて23株(12.3%)分離された。各種抗真菌剤の感受性、真菌血症患者の臨床背景についても併せて報告したい。

深在性真菌症管理への展望

楨村 浩一 帝京大学医真菌研究センター

本邦において問題となる深在性真菌症の多くは免疫の攪乱した宿主に好発する日和見型深在性真菌症であるが、近年盛んな国際交流にともなって感染性の高い原発型深在性真菌症も輸入真菌症として発症例数は劇的に増加しつつある。これら深在性真菌症対策上、診断が困難であり治療に難渋・長期化する傾向

を示すという、本症の特性を踏まえた感染管理が必要である事は言うまでもない。何れの型の深在性真菌症に対しても、感染管理のためには疾病の1次予防から3次予防に相当する、1)通常管理[1-1感染源管理、1-2感受性管理]、2)早期管理[2-1予備/早期診断、2-2予備/早期治療]、3)継続管理が必要となろう。これらの管理を実際の医療現場で可能にするためには、人的、経済的、技術的、および組織的整備が必要である。通常管理と早期管理を可能にするためには、(施設レベル、全国レベルの)サーベイランスと(主要都市におくべき)レファレンスセンターの整備が重要であり、効果的な早期管理と継続のためには適切なガイドラインの作成と普及が欠くべからざるものとなる。本邦における真菌症管理の現状を解析し、今後樹立しなくてはならない本症管理体制への展望を述べたい。

輸入真菌症の発生動向

亀井克彦 千葉大学真菌医学研究センター

わが国における輸入真菌症としてはコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、パラコクシジオイデス症などが挙げられる。いずれも増加傾向が指摘されているものの、その詳細は明らかでない。そこで医学中央雑誌およびMedlineを中心として文献的検索を行い、これに当センターに寄せられた同定依頼などの資料を加え、輸入真菌症の発生動向を検討した。その結果、2001年末までにコクシジオイデス症は総数31例、ヒストプラズマ症は33例、パラコクシジオイデス症は17例と、いずれもこれまでの報告に比しはるかに多数の症例が確認された。またマルネツフェイ型ペニシリウム症も1例確認された。これらはいずれも1991年から1995年の5年間に急速に増加しており、特にコクシジオイデス症の増加が目立った。また、ヒストプラズマ症に関しては、一部に海外旅行歴のない症例が認められ、その他の所見からも日本がヒストプラズマ症の流行地域である可能性が考えられた。

海外との交流が盛んになるにともない、今後とも輸入真菌症の症例が増加するとともに、プラストミセス症のようなこれまで報告のない真菌症が上陸する可能性が高い。わが国の医療機関、および教育、行政機関の対応が急務である。

我が国におけるヒストプラズマ症の現状
宮治 誠 千葉大学真菌医学研究センター

輸入真菌症にはコクシジオイデス症（2002年9月現在、本邦でのヒトの臨床報告例33例）、ヒストプラズマ症（ヒ症と略、同36例）、バラコクシジオイデス症（同17例）、マルネツフェイ型ペニシリウム症（同1例）およびプラストミセス症（未報告）の5つが挙げられる。中でもヒ症は *Histoplasma capsulatum* (Hc) を原因菌とし、温帯、亜熱帯を中心に世界的に分布し、宿主特異性と地域特異性がある。原因菌の variety により、カプスラーツム型、ズボアジ型、ファルシミノーズム型ヒ症に分けられる。本邦でヒ症は輸入真菌症として取り扱われてきたが、流行地への渡航歴や輸入歴がない症例（ヒト5例、イヌ4例、ウマ1例）が報告されていることから、原因菌の存在が示唆されている。戦前は我が国でも Hc var. *faciinosum* を原因菌とするウマの仮性皮疽の流行地であったので、本菌がヒトやイヌへ異種寄生し、発症したと考えられる。実際、ヒト症例1例はその分離菌がファルシミノーズム型に属すると診断されている。ファルシミノーズム型ヒ症は接触感染するので、本邦で最も危険な真菌症と位置づけられる。

付加として、コクシジオイデス症の原因菌 *Coccidioides immitis* の球状体を危険な培養や感染実験をせずに作製する方法を紹介する予定である。

Recent research achievements on the systemic mycoses in the United States
George S. Kobayashi
Division of Infectious Diseases,

Washington University
School of Medicine St. Louis, Missouri

The systemic mycoses coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, and paracoccidioidomycosis have well defined geographic areas of distribution. Coccidioidomycosis, a disease of the New World, is endemic in the southwestern part of the United States, northern states of Mexico, and defined areas of Central, and South America. Histoplasmosis is world wide in distribution with areas of high endemicity occurring in the Ohio and Mississippi River valleys of the United States, Central America, and a portion of Africa. Endemic areas of blastomycosis occur mainly in the United States in areas that overlap those of histoplasmosis. Endemic areas of blastomycosis have also been found in Africa. The geographic distribution of paracoccidioidomycosis is restricted to Latin America, with high incidence of disease occurring in Brazil, Colombia, and Venezuela. These diseases, once considered to be exotic and rare, are now of concern because of the increasing incidence of these systemic mycoses in Japan. This increase has occurred in concert with mobility of the population and ease of air travel, particularly in patients who have visited the areas of endemicity. These concerns also coincide with the increase in immune disorders such as AIDS and those induced by the use of broad spectrum antibacterial antibiotics, steroids, and immuno-modulating drugs in organ transplantation and treatment of various disorders such as cancer. An overview of the status of current research being conducted on fungi causing these diseases will be discussed.

D. 考察

本研究事業を通して、行政施策への貢献の可能性について次の諸点を列挙することができる。

(1) わが国の深在性真菌症および輸入真菌症の発生動向のサーベイランス、医療従事者の真菌症に対する意識調査を3回行った。本研究班の活動を通じて、深在性真菌症に関する情報の提供の必要性が示された。そのため平成12、13年度の深在性真菌症の発生動向に関するアンケート調査結果を全国の医療機関500ヶ所に配付した。また輸入真菌症診断ハンドブックを作成して上記の医療施設および関係学会に配付し本疾患の啓発に務めた。また地方衛生研究所との連携を密にするために輸入真菌症検査・診断マニュアルを作成中である。

(2) 平成13年10月に競技会参加のために渡米した日本人観光団がコクシジオイデス症に集団感染する危険性に直面した。幸いに米国CDCとの綿密な情報交換により逸早く対策を講じることができ、日本人参加者の徹底的な追跡調査を直ちに行った。今後このような事例に遭遇する可能性は高く、本研究事業の果たす役割が極めて重要であることが確認された。

(3) 平成14年9月には輸入真菌症起因菌研究の世界的権威である米国ワシントン大学のGeorge S. Kobayashi 名誉教授を招へいし、「輸入真菌症を中心とした深在性真菌症に対する我が国の現状と取り組み」と題した深在性真菌症／輸入真菌症シンポジウムを国立感染症研究所で開催した。多数の出席者のもとで、わが国における輸入真菌症／深在性真菌症の現状をまとめるとともに、わが国の取り組みの展望を論じ本症に対する重要性を提言

した。

(4) 輸入真菌症、深在性真菌症を含む真菌症の実験室的診断および起因菌同定法を提供し、本症の診断検査体制の整備を進めた。輸入真菌症の一つであるヒストプラズマ症は人獣共通真菌感染症であり、致命率が高く日本土着の可能性もあるため、新たなサーベイランスを行なう必要があり、本症を4類指定の感染症に加えることも考慮すべきである。

E. 結論

本研究により、深在性真菌症ならびに輸入真菌症の全国的な発生動向が初めて明らかにされると共に、本疾患に関わる困難さがより鮮明になった。従って、深在性真菌症については、その診断・治療に対する標準的な指針を作り、新しい診断・治療の確立と深在性真菌症に関する情報の提供が重要である。またわが国の輸入真菌症の報告例は、総数でも80例あまりに過ぎず、一見すると決して頻度の高い疾患ではない。しかし、これらの報告例の大部分は、この10年間に集中しており、実際の症例はおそろるべき速度で増加している。もはや輸入真菌症はきわめて珍しい疾患とはいえなくなってきた。対応を誤ると治療に失敗するのみでなく医療従事者への感染事故の危険も生じることから、医療、保健衛生関係者の十分な知識と理解が望まれる。一方、基礎研究としては本研究全体を通して分子遺伝学的診断法の開発および抗真菌性化学療法剤に対する耐性機構の解明および真菌感染と宿主との相互作用に基づく新しい抗真菌剤の開発が期待された。これらの研究によって期待される成果は真菌感染症から国民を守るために多大の貢献をするものと考えられた。

深在性真菌症の発生動向に関するアンケート調査
—クリプトコックス症について—

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」のワーキング・グループ

上原至雅
国立感染症研究所生物活性物質部

鈴木和男
国立感染症研究所生物活性物質部

亀井克彦
千葉大学真菌医学研究センター

新見昌一
国立感染症研究所生物活性物質部

菊池 賢
東京女子医科大学医学部感染症科

杉田 隆
明治薬科大学微生物学教室

楨村浩一
帝京大学医真菌研究センター

渋谷和俊
東邦大学医学部病院病理学研究室

わが国の深在性真菌症の発生動向に関する研究の一環として、平成12年度の深在性真菌症に対する意識調査、平成13年度のアスペルギルス症の意識調査および発生動向調査に引き続き、今年度はクリプトコックス症の発生動向について調べた。前2回と同様に全国の概ね500床以上の一般病院508施設にアンケートを依頼し、204施設(40%)から回答が寄せられ、その内106施設から307症例の報告があった。それらを要約すると、病型は髄膜炎、肺クリプトコックス症、全身性クリプトコックス症の順であり、ステロイド投与、血液疾患、悪性腫瘍などのリスクファクターが背景にあった。クリプトコックス症発症例の8%はHIV感染患者であった。今回の分離株276例のうち*Cryptococcus neoformans*が80%以上を占めたが、non-*neoformans* spp.が11%あり、*C. neoformans*以外の菌種による新興感染症も無視できないことが示された。菌要素は髄液、血液、気道内分泌液などから主に検出された。興味深いことに*C. neoformans*は髄液からの分離が約半数を占めたのに対し、non-*neoformans* spp.は主として血液から分離され、髄液からはまったく検出されなかった。クリプトコックス症は概ね関東以西に、また春から夏にかけて症例は増加する傾向がみられたので、温度が発症率に影響を与える要因であると考えられた。さらに過去6年間でクリプトコックス症発症率に増加傾向がみられ、注意を喚起する必要があることも判明した。

はじめに

厚生労働科学研究費補助金 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」（主任研究者：上原至雅 国立感染症研究所生物活性物質部部長）は、わが国における輸入真菌症ならびに深在性真菌症の発生動向を調査してその疫学データを集積し、真菌感染症に対する診断・治療法の研究を行うことを目的としている。本研究事業は平成12年度に開始され、今年度で3年目を迎えた。真菌症の発生動向に関して全国レベルの情報を収集し、現状を正確に把握することが重要であるので、全国の主要な医療施設を対象に、初年度は深在性真菌症に対する意識調査と真菌血症の発生動向に関するアンケート調査を行い、平成13年度はアスペルギルス症に対する意識調査および発生状況を調べて、アスペルギルス症に対する医療現場での現状等を明らかにした。それらの解析結果は Japanese Journal of Antibiotics に掲載した^{1,2)}。

今年度は、深在性真菌症の原因菌としてカンジダ症、アスペルギルス症について重要なクリプトコックス症を対象に発生状況とそれに関連する事象についてのアンケート調査を前2回と同様の医療施設に依頼して行った。クリプトコックス症は主に *Cryptococcus neoformans* の感染によって起る限局性および全身性の真菌症である。本症は正常な免疫能を持つヒトに対しては不顕性感染に終ることが多いが、健康人にも発症することがある。しかし基礎疾患を有する患者に日和見感染症として発症する率は高く、続発性のクリプトコックス髄膜炎を発症し、致死的な経過をとることも少なくない。今回のアンケート調査では、基礎疾患を含む患者背景、分離菌種、年次推移などを調べ、このような本症の特徴の一端が裏付けられた。さらに、発症率の地域差や季節変動についても興味深い知見が得られた。

アンケート回収結果

平成12、13年度とアンケート調査を行なった同一医療施設（概ね500床以上の主要な一般病院508施設）にアンケートを送付し204施設（回収率40%）から回答が得られた（表1）。回答施設は全国に偏りなく分布していたので、本調査はわが国全体の医療施設におけるクリプトコックス症の発生動向の実態を反映していると思われる。

| 地域名 | 施設名 | % |
|-------|-----|-------|
| 北海道東北 | 31 | 15.2 |
| 関東 | 63 | 30.9 |
| 東海 | 24 | 11.8 |
| 信越北陸 | 13 | 6.4 |
| 近畿 | 26 | 12.7 |
| 中国 | 21 | 10.3 |
| 四国 | 6 | 2.9 |
| 九州沖縄 | 20 | 9.8 |
| 合計 | 204 | 100.0 |

深在性真菌症の発生動向調査に関するアンケート
クリプトコックス症について

年 月 日 病院名 部署

ふりがな
アンケート回答者 氏 名

Cryptococcus の検出例ならびに血液由来の Candida の検出数についてお尋ねします。

記入例をご参照の上、次の表に該当する数字（最大過去5年までの累積数）をご記入下さい。必要に応じて、別紙をご添付下さい。もしくは検査データのプリントアウト、または磁気データなどをご送付下さい。また、もし貴院において、本表の項目を満たす資料があればそれを添付していただいても結構です。

| 1) 総ベッド数 | | | | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------|-----|----|----|
| 2) 総入院患者数 (人/年) | | | | | | | | | |
| 3) 以下の回答の調査期間 | | 年から過去 () 年間の累積数 | | | | | | | |
| 4) 血液からの <i>Candida</i> の検出数について | | | | | | | | | |
| <i>Candida</i> spp. | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. parapsilosis</i> | <i>C. tropicalis</i> | <i>C. krusei</i> | その他の 酵母様真菌 | | | |
| | | | | | | | | | |
| 5) <i>Cryptococcus</i> の検出症例について | | | | | | | | | |
| 症例 No. | 性別 | 年齢 | 検体名 | 検出日 | 菌種 | 血清型 | 同定法 | | |
| | | | | | | | 鏡検 | 培養 | LA |
| 1 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 2 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 3 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 4 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 5 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 6 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |

別紙に続く

5) *Cryptococcus* の検出症例について (続き)

| 症例 No. | 性別 | 年齢 | 検体名 | 検出日 | 菌種 | 血清型 | 同定法 | | |
|--------|-----|----|------------------|-----|----|-----------------------------|-----|----|----|
| | | | | | | | 鏡検 | 培養 | LA |
| 7 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 8 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 9 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 10 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 11 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| 12 | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |
| ⋮ | | | | | | | | | |
| | 診断名 | | 基礎疾患名 (HIV +, -) | | | 予後 (分かるようであれば) 治癒 死亡 その他 | | | |

* LA: ラテックス凝集反応法

このアンケートや真菌症に関してのご意見などをお知らせ下さい。(必要に応じ別紙ご添付下さい。)

御協力を誠にありがとうございました。

(尚、当研究班では *Cryptococcus* 臨床分離株に限り菌種の同定を致します。ご希望の方はご連絡ください。)

返送期限：11月15日

Fax: 03-5285-1175

Tel: 03-5285-1111, 内線 2301

平成14年度厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業

「輸入真菌症等の診断治療法の開発と発生動向調査に関する研究」

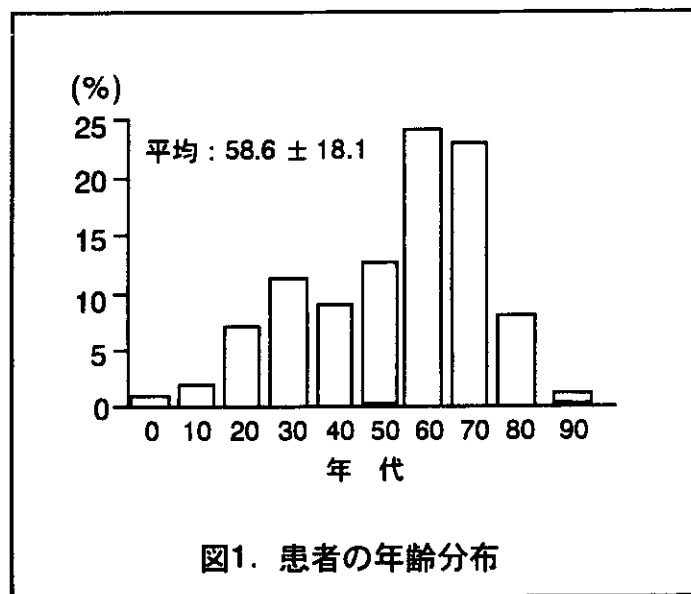
主任研究者：上原至雅 (国立感染症研究所生物活性物質部部長)

患者背景

204 施設のうち、106 施設から 307 症例が報告された。患者の性別、年齢、検体、病型および基礎疾患について図 1～4 にまとめた。

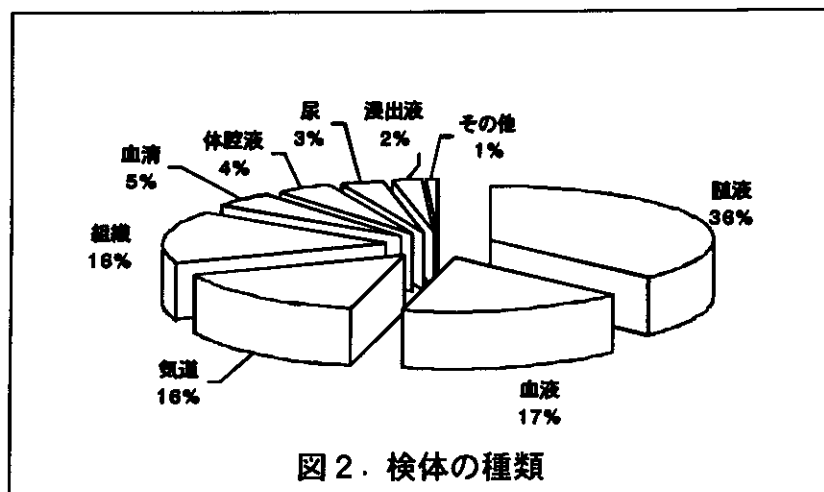
1) 性別および年齢

男性 152 例(50%)、女性 148 例(48%)および不明 7 例(2%)であり、男女比は約 1:1 であった。年齢は 1～92 歳に広く分布し、全患者の約半数は 60～70 歳代であった(図 1)。なお、男女間の年齢分布に大きな差異は認められなかった。



2) 検体

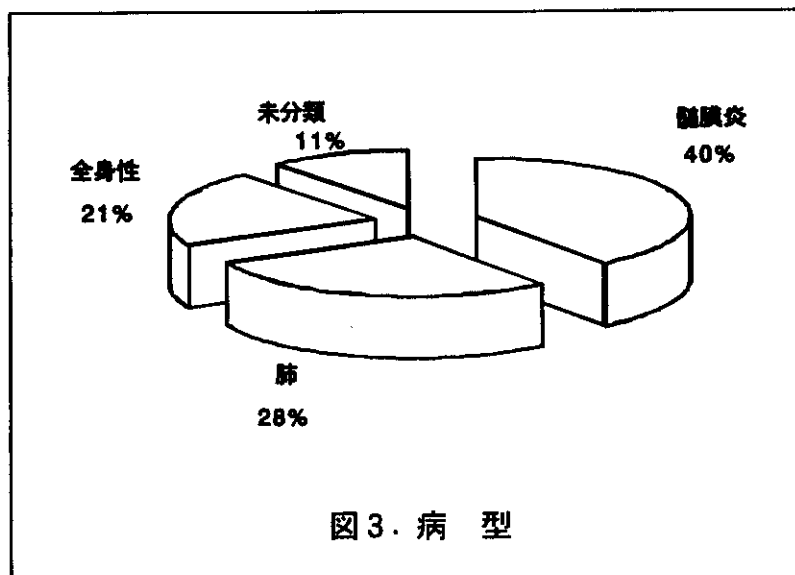
墨汁法によって菌学的に同定された症例あるいは病理組織学的にクリプトコックスが検出された症例の主な検体別頻度は、髄液 36%、血液 17%、気道内分泌液 16%、組織（主に肺および皮膚の生検）16%であった(図 2)。また複数の検体から検出された症例は 8 例(2.6%)



であり、その主な組み合わせは血液と髄液であった。ただし BALF と気管内痰は1検体とみなした。また、血清抗原にて診断された症例は15例で、その内、血清のみで診断されたものが11例含まれていた。

3) 病型

診断名の記入欄に記載された疾患名から病型をクリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症、全身性クリプトコックス症の3者に要約した。その頻度はそれぞれ40%、28%、21%であり、残り11%は皮膚クリプトコックス症と分類不能であった(図3)。



肺を侵入門戸とする本症の病態から、髄膜炎を全身性クリプトコックス症に準ずる病型として捉えた場合、本症の診断時には、すでに全身に播種を来したと推定される重篤な病型が61%と高頻度であった。一方、皮膚から菌が検出された症例が7例あり、その内2例は皮膚クリプトコックス症との診断名が記載されていた。現在、本病型の多くが全身性クリプトコックス症の部分症と理解されており、気道内分泌部からの検出例にある程度含まれると予想される全身性クリプトコックス症を加えると、実際には、さらに重篤例の比率が上昇すると推定される。

4) 基礎疾患

基礎疾患についてはアンケートに記載のあった173例を以下の基準で分類し、これに該当しないものをその他とした。

基礎疾患名区分：

ステロイド投与（結合組織病+ネフローゼ+その他のステロイド投与が予測される疾患あるいはクッシング症候群）

慢性肝疾患（肝硬変等、ただし肝硬変・肝癌の記載は固形悪性腫瘍に区分）

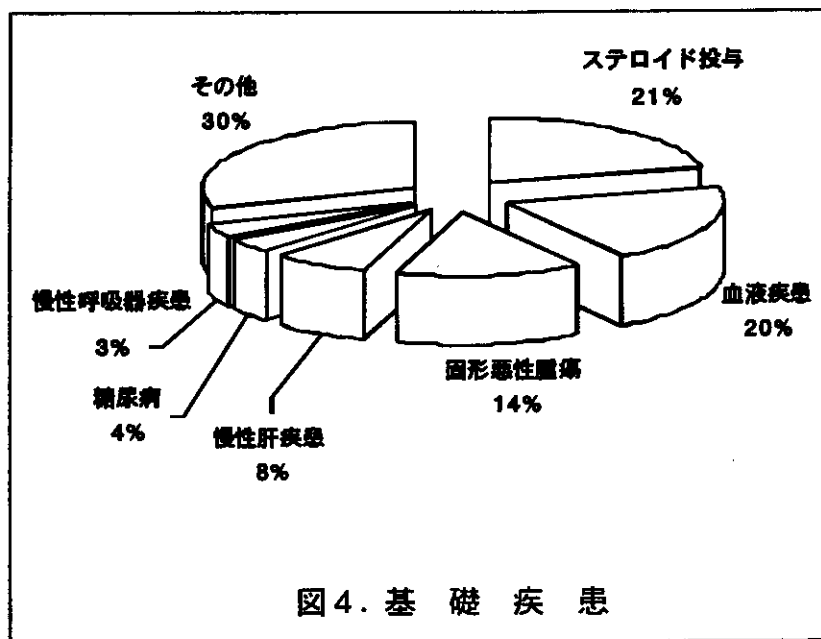
慢性呼吸器疾患（結核、喘息等）

固形悪性腫瘍

血液疾患（白血病、リンパ腫等）

結果として上記の基礎疾患で区分し得た症例は121例（70%）となり、その頻度は、ステロイド投与21%、血液疾患20%、固形悪性腫瘍14%、慢性肝疾患8%、糖尿病4%、慢性呼吸器疾患3%の順であった（図4）。アンケートには、基礎疾患とは別項目としてHIV感染の調査がなされており、HIV感染が明記された症例は27例であった。この内、上記のアンケートに基礎疾患が記載され、基礎疾患区分が可能であった症例は8例であった。

今回の調査で得られたクリプトコックス症発症に関与する基礎疾患は、既に広く知られているものであった。しかし、我が国におけるクリプトコックス症の内、8～9%がHIV感染患者に発症していることが明確となった。



分離菌種

1) 分離株

276例について分離菌種の記載があり、その内訳は、*Cryptococcus neoformans* が81%、*C. neoformans* 以外の *Cryptococcus* 属菌種(以下、non-*neoformans* spp.として記す)が11%、種まで同定されていない菌株(*Cryptococcus* spp.)が8%であった(図5)。近年、稀ではあるが non-*neoformans* spp.による感染例が報告されてきているが、その原因菌種は *C. albidus*、*C. curvata*、*C. humicola*、*C. laurentii* および *C. uniguttulatus* と考えられている。今回、報告された30例には、これらの5菌種がすべて含まれていた(図6)。