

## 2) 同定

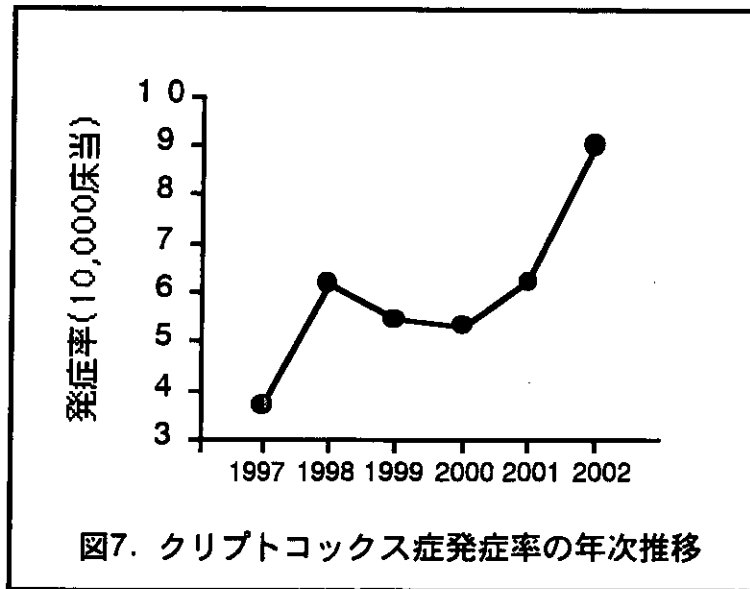
形態学的には *C. neoformans* は厚い荚膜を有することから、墨汁染色によりそれを観察することにより本菌の同定を行なう。顕鏡は、77%の菌株について、また培養は 77%の症例について実施されていた。なお、Non-*neoformans* spp.も薄い荚膜様構造を有するが、通常、顕鏡によりこれらの菌種を同定することは困難である。

## 3) *C. neoformans* の血清型別

本菌には、A 型 (Variety *grubii*)、B および C 型 (Variety *gattii*)、D および AD 型 (Variety *neoformans*) の 5 つの血清型が存在し、3 変種に対応している。各々の血清型株は特徴的な地理的分布を示し、わが国では大部分が A 型であり残りが D および AD 型であることが知られている。224 株の *C. neoformans* のうち、血清型別が実施されたのはわずか 16 株 (7%) であり 15 株が A 型であった (1 株は不明)。また、血清診断法として LA (ラテックス凝集、latex agglutination) 反応により血清中 *Cryptococcus* 荚膜多糖類抗原の検出が行なわれた症例は全体の約 18%であった。

## 年次推移

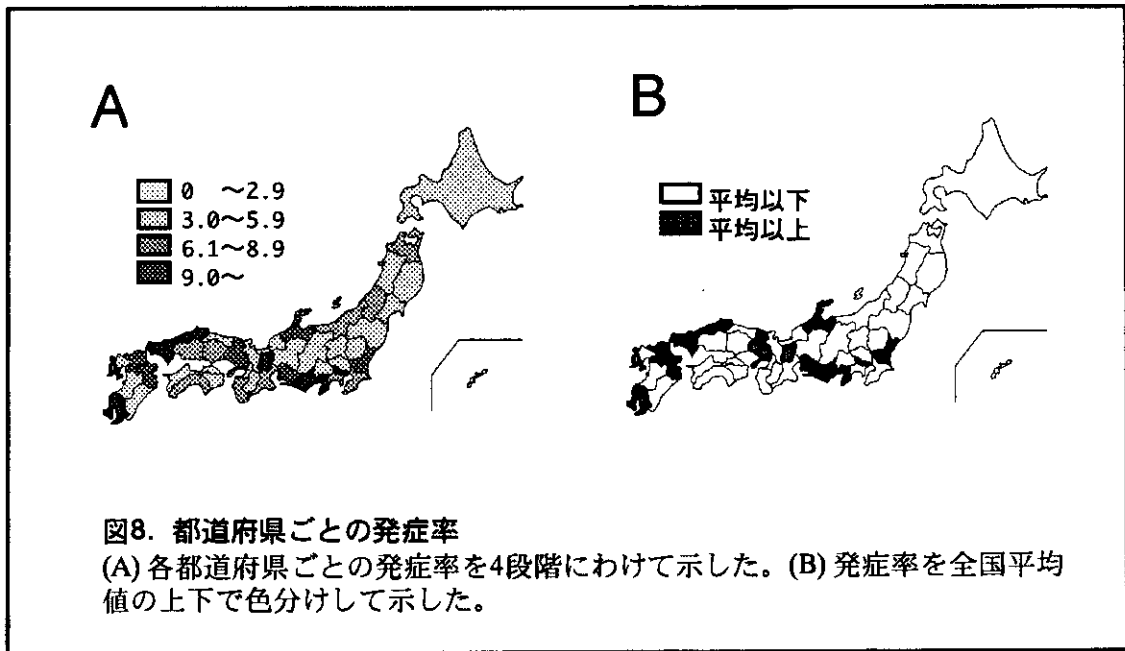
1997 年から 2002 年までの 6 年間の発症率 (10,000 床当り) は、それぞれ 3.7, 6.2, 5.4, 5.3, 6.2, 9.0 であり、漸増傾向を示した (図 7)。



#### 発症率の地域差

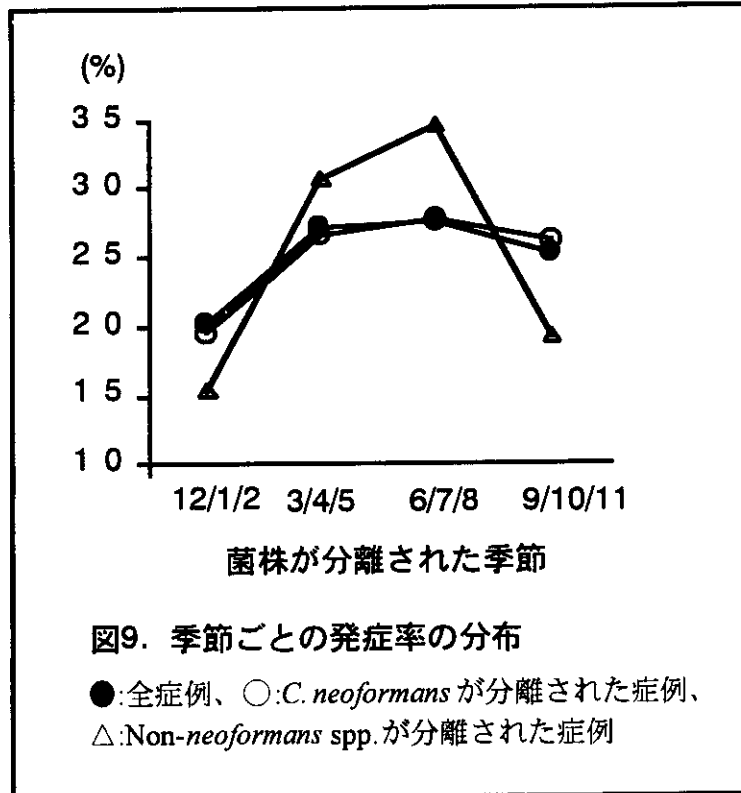
全国を8地域に区分し解析可能な304症例について、各々の地域ごとの発症率を算出した(表2)。平均発症率は10,000床当り6.1であり、関東、東海、九州沖縄が高く(7.5~7.9)、北海道東北、四国が低かった(0.8~2.3)。都道府県別の発症率を図8Aに、また図8Bには平均以下と以上の発症率を色分けして示した。概ね関東から西日本方面が発症率の高い地域であることが示された。クリプトコックス症は、環境中の *Cryptococcus* spp.により引き起こされると考えられている。従って、関東から西日本方面の発症率が関東以北のそれよりも高いのは、気候が影響している可能性が考えられる。事実、年間平均気温(15.5℃)を上回る都道府県の平均発症率(10,000床当り)が7.1であるの対し、下回る都道府県は4.3であり、1.7倍の差があった。

地域	患者数	発症率 (10,000床当り)
北海道東北	16	2.3
関東	119	7.6
東海	45	7.9
信越北陸	13	4.2
近畿	40	5.5
中国	29	6.8
四国	1	0.8
九州沖縄	41	7.5
平均		6.1



#### 発症率と季節変動

前項に示したように発症率と地域に相関性が認められたため、さらに季節ごとの発症率についても検討を加えた。図 9 に解析可能な 258 症例の季節(春夏秋冬)ごとの分離状況を示す。春から夏にかけて症例は増加し秋から冬に減少していた。さらに菌種ごと、すなわち *C. neoformans* と non-*neoformans* spp. が分離された患者ごとに解析したが同様に春夏に増加し秋冬に減少していた。このことから、クリプトコックス症は地域差に加えて季節もその発症率に影響を与える要因であると考えられた。なお、2002 年の調査は 1~10 月までであったため、1997 年~2001 年の 5 年間のデータについて解析した。



### 菌種別の解析

Non-*neoformans* spp.による感染例は世界的にも稀であり不明な点が多い。そこで *C. neoformans* および non-*neoformans* spp.が分離された患者(以下、C 群、N 群)について更に解析を加えた。

#### 1) 患者背景

C 群と N 群の平均年齢は、それぞれ  $58.4 \pm 17.5$ 、 $60.3 \pm 23.3$  歳であり有意な差は認められなかった。両群における病型と基礎疾患について図 10 にまとめた。C 群の主たる病型は髄膜炎であるのに対し、N 群は全身性であり両群間に有意な差が認められた(いずれも  $p < 0.001$ )。しかしながら、基礎疾患については、両群間で有意な差は認められなかった。

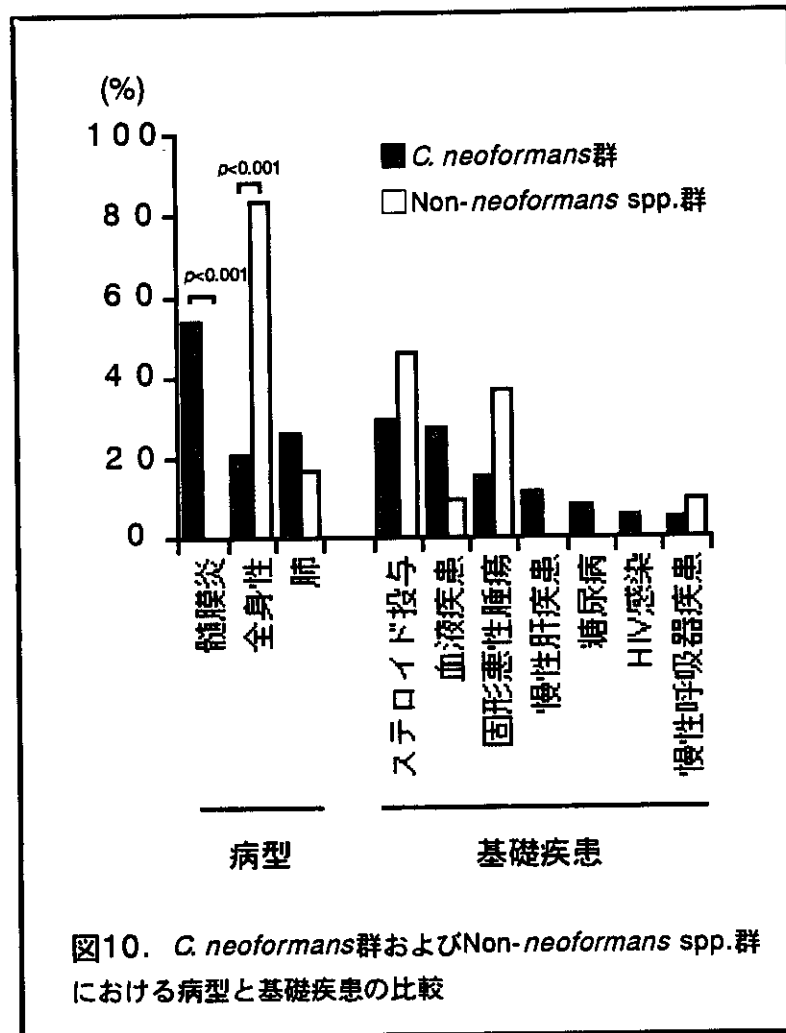
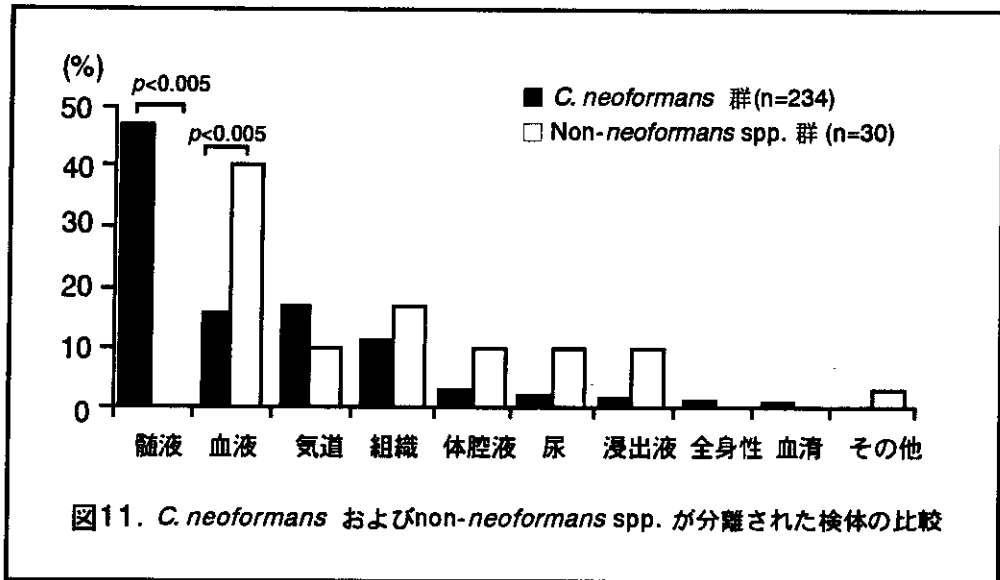


図10. *C. neoformans*群およびNon-*neoformans* spp.群における病型と基礎疾患の比較

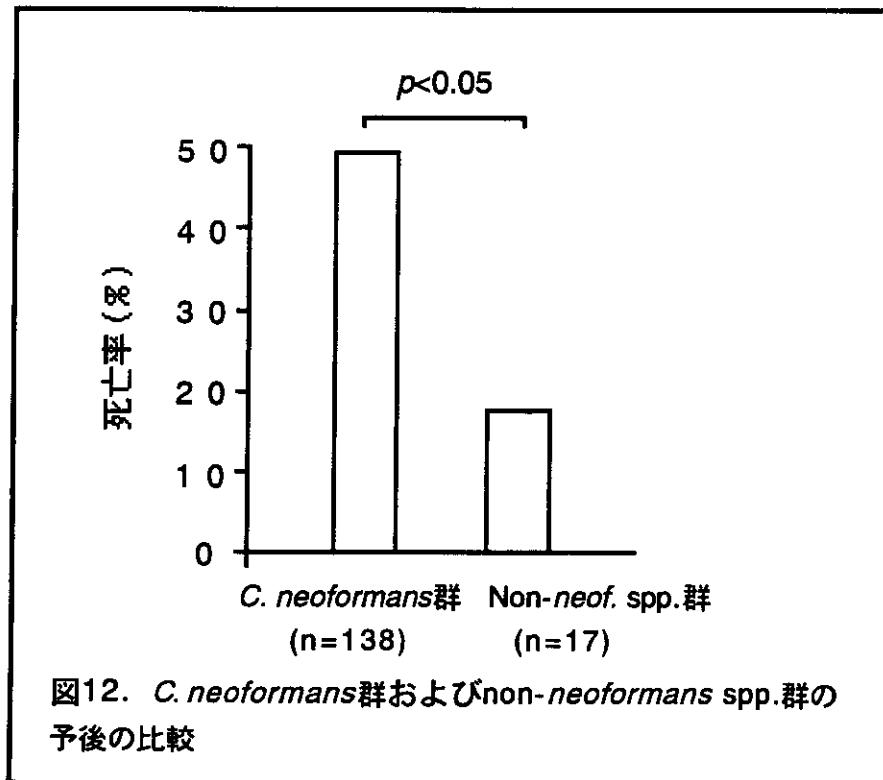
## 2) 検体

*C. neoformans*が分離された検体の約半数は髄液(109/234)であったが、non-*neoformans* spp.は髄液からは全く検出されなかった( $p < 0.005$ )。一方、non-*neoformans* spp.は主として血液(40%, 12/30)から分離されたが、*C. neoformans*の分離比率は16%(37/234)であった( $p < 0.005$ ) (図11)。



### 3) 予後

分離検出別の死亡率では、C 群が 49%、N 群が 18%であり、C 群の方が有意に予後不良であった ( $p < 0.05$ ) (図 12)。



## アンケートのまとめ

*C. neoformans* は土壌、野菜や果実、鳥類の排泄物から分離される。環境中の *C. neoformans* が吸い込まれ、気道、肺などに定着して肺感染が起る。クリプトコックス症は健常者にも発症することがあるが、基本的には日和見真菌症である。この疾患についても前回調査の対象としたアスペルギルス症と同様、わが国における発生状況の疫学調査はほとんど行われていない。そのため全国レベルの調査を通してクリプトコックス症発症の実態を把握することを試みた。今回も前回と同様に508施設に調査を依頼し、204施設(40%)から回答があり、その内106施設から307症例の報告があった。患者背景として記載のあった基礎疾患は、ステロイド投与、白血病およびリンパ腫等の血液疾患、固形悪性腫瘍、慢性肝疾患、糖尿病、結核及び喘息等の慢性呼吸器疾患などであり、これらの要因がリスクファクターとしてクリプトコックス症発症に附随していることが確認された。また今回の調査ではクリプトコックス症発症例の8%はHIV感染患者であった。宿主の生体防御能の程度に応じて種々の病態を示し、肺と脳が2大好発部位であることは周知であるが、病型別にみると髄膜炎を含む全身性クリプトコックス症が60%を上回った。これに合致して、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。

クリプトコックスは菌細胞の周囲に厚い莢膜を持つので、墨汁染色による顕微鏡観察が他の酵母との鑑別に重要である。また *C. neoformans* 種内の変種は血清学的診断法によって区別することができ、莢膜多糖類抗原を検出するラテックス凝集反応は特異性が高い。今回の分離株276例のうち大半が *C. neoformans* であり、血清型の判明したものはすべてA型であり、わが国における血清型分布についての従来報告が確認された。また図6に示す5菌種も同定され、これらを含む non-*neoformans* spp. が11%にのぼり、*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。また *C. neoformans* 群の方が予後不良であったという予想された結果とともに、*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、髄液からまったく検出されなかったという結果が得られた。この事実は、両菌種の菌学的相違が分離部位とどのように関連しているのかは不明であるがきわめて興味深い。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たので注意を喚起する必要があることも判明した。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。

3年間にわたる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ていることが分かり、また在来の深在性真菌症も頻度・致命率共に临床上益々大きな問題を呈しているため、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。

## 謝辞

平成12年度から平成14年度まで3年間にわたり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）によって行なわれた輸入真菌症ならびに深在性真菌症のアンケート調査に対してご協力いただいた全国の医療施設の回答者の方々に深く感謝申し上げます。

## 参考文献

1. 上原至雅、亀井克彦、菊池賢、楨村浩一、鈴木和男、新見昌一 わが国における深在性真菌症の現状と対策 -発生動向に関するアンケート調査の解析から- The Japanese Journal of Antibiotics 54, 448-472, 2001.
2. 上原至雅、亀井克彦、菊池賢、楨村浩一、鈴木和男、新見昌一、上昌広、馬場基男、堀田国元、渋谷和俊、直江史郎 深在性真菌症の発生動向に関するアンケート調査 -アスペルギルス症について- The Japanese Journal of Antibiotics 55, 446-481, 2002.



アンケート協力施設一覧

北海道東北地区

北海道大学医学部附属病院  
旭川医科大学医学部附属病院  
国立療養所札幌南病院  
旭川赤十字病院  
砂川市立病院  
滝川市立病院  
王子総合病院  
釧路労災病院  
旭川厚生病院  
青森県立中央病院  
青森市民病院  
十和田市立中央病院  
八戸市立市民病院  
秋田大学医学部附属病院  
秋田県厚生連平鹿総合病院  
市立秋田総合病院  
秋田組合総合病院  
仙北組合総合病院  
山本組合総合病院  
由利組合総合病院  
岩手医科大学附属病院  
岩手県立中央病院  
山形県立中央病院  
鶴岡市立荘内病院  
日本海病院  
国立療養所西多賀病院  
福島県立医科大学医学部附属病院  
(財)竹田総合病院  
太田西ノ内病院  
白河厚生総合病院  
星総合病院

関東地区

群馬大学医学部附属病院  
前橋赤十字病院  
大館市立組合病院  
総合太田病院

国立栃木病院  
上都賀総合病院  
大田原赤十字病院  
済生会宇都宮病院  
東京医科大学霞ヶ浦病院  
国立霞ヶ浦病院  
国立三戸病院  
新生会豊後荘病院  
総合病院土浦協同病院  
総合病院取手協同病院  
日立総合病院  
水戸赤十字病院  
埼玉医科大学附属病院  
埼玉医科大学総合医療センター  
防衛医科大学校病院  
春日井市民病院  
川口市立医療センター  
順天堂大学医学部附属順天堂医院  
東京慈恵会医科大学附属病院  
東京慈恵会医科大学附属第三病院  
慶応義塾大学病院  
杏林大学医学部附属病院  
帝京大学医学部附属病院  
東京女子医科大学病院  
東邦大学医学部付属大橋病院  
東京大学医学部付属病院  
国立精神・神経センター武蔵病院  
虎ノ門病院  
公立昭和病院  
自衛隊中央病院  
東京警察病院  
東京労災病院  
都立墨東病院  
都立府中病院  
三井記念病院  
NTT 東日本  
鶴川サナトリウム病院

横浜市立大学医学部附属病院  
 横浜市立大学医学部附属市民総合医  
 医療センター  
 帝京大学医学部附属溝口病院  
 昭和大学藤が丘病院  
 国立相模原病院  
 川崎市立川崎病院  
 平塚市民病院  
 藤沢市民病院  
 済生会横浜市南部病院  
 横須賀市立市民病院  
 横浜市立市民病院  
 横浜南共済病院  
 山梨大学医学部附属病院  
 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病  
 院  
 帝京大学医学部附属市原病院  
 国立精神・神経センター国府台病院  
 旭中央病院  
 亀田総合病院  
 君津中央病院（国保直営総合病院）  
 国保松戸市立病院  
 成田赤十字病院  
 初石病院

名古屋第一赤十字病院  
 加茂病院  
 トヨタ記念病院  
 名古屋掖済会病院  
 大垣市民病院  
 高岡市民病院  
 三重大学医学部附属病院  
 国立三重中央病院  
 市立四日市病院

---

信越北陸地区

---

新潟大学医学部附属病院  
 長岡赤十字病院  
 新潟県立新発田病院  
 新潟市民病院  
 長野赤十字病院  
 黒部市民病院  
 市立砺波総合病院  
 高山赤十字病院  
 富山赤十字病院  
 金沢医科大学病院  
 石川県立中央病院  
 福井医科大学医学部附属病院  
 福井県立病院

---

東海地区

---

浜松医科大学医学部附属病院  
 藤枝市立総合病院  
 静岡済生会総合病院  
 県西部 浜松医療センター  
 清水市立病院  
 聖隷三方原病院  
 聖隷浜松病院  
 愛知医科大学附属病院  
 岡崎市民病院  
 半田市立半田病院  
 小牧市民病院  
 名古屋第二赤十字病院  
 公立陶生病院  
 市立豊中病院  
 名古屋市立東市民病院

---

近畿地区

---

大阪大学医学部附属病院  
 近畿大学医学部堺病院  
 関西医科大学附属病院  
 大阪府立成人病センター  
 大阪警察病院  
 大阪厚生年金病院  
 大阪労災病院  
 北野病院  
 阪和病院  
 市立堺病院  
 東大阪市立総合病院  
 星ヶ丘厚生年金病院  
 南大阪病院  
 兵庫医科大学病院  
 西神戸医療センター

姫路赤十字病院	山口大学医学部附属病院
滋賀医科大学医学部附属病院	国立岩国病院
滋賀県立成人病センター	四国地区
市立長浜病院	徳島大学医学部附属病院
長浜日赤病院	香川県立中央病院
大津赤十字病院	国立療養所香川小児病院
社会保険紀南総合病院	高松市民病院
京都大学医学部附属病院	高知県立中央病院
国立舞鶴病院	国療愛媛病院
京都第二赤十字病院	九州沖縄地区
京都桂病院	国立病院長崎医療センター
中国地区	九州大学医学部附属病院
広島大学医学部附属病院	産業医科大学病院
国立療養所広島病院	国立病院九州医療センター
県立広島病院	北九州市立医療センター
広島市立安佐市民病院	北九州古賀病院
広島県厚生連尾道総合病院	北九州総合病院
社会保険広島市民病院	浜の町病院
厚生連広島総合病院	原三信病院
川崎医科大学附属川崎病院	原土井病院
岡山大学医学部附属病院	福岡大学病院
国立病院岡山医療センター	和光会一本松病院
岡山赤十字病院	久留米大学病院
国療長島愛生園	健和会大手町病院
島根医科大学附属病院	大分医科大学附属病院
国立療養所松江病院	大分県立病院
松江市立病院	熊本市民病院
松江赤十字病院	国立療養所菊池恵楓園
鳥取大学医学部附属病院	鹿児島大学医学部附属病院
鳥取県立中央病院	琉球大学医学部附属病院
山陰労災病院	

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  
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
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（東京女子医科大学医学部）	36
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
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
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

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）

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

研究要旨

わが国における輸入真菌症の実態を臨床的側面を含めて調査した。その結果、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症の持続的且つ急速な増加が示された。さらに、ズボアジ型ヒストプラズマ症、マルネッフェイ型ペニシリウム症の上陸が確認された。また、輸入真菌症に対する医療では、血清診断の普及の遅れなど医療機関の認識の低さが明らかとなった。さらに輸入真菌症の中でも特に国内発症の多いヒストプラズマ症に焦点を当て、健常人および感染動物を取り扱う獣医師を対象とした抗体検査を施行した。その結果、本症起因菌がわが国に棲息し国内で感染が成立している可能性が示された。

I. 輸入真菌症の実態調査：発生状況および医療の実態

A. 研究目的：我が国に本来存在しない真菌による真菌症すなわち輸入真菌症は、その多くが強毒性であり、感染力が強いとされている。わが国での発生数などに関しては、これまでのわれわれの研究により次第に明らかとなってきているが、その実態、特に病態、診断、治療、予後などの医療の実態に関してはいまだ明らかではない。そこで、これまでの実態調査を踏まえ、詳細な検討を試みた。

B. 研究方法：

Medline、醫學中央雑誌などにより得た学会、論文などでの報告症例に、当センターで施行した血清検査、培養・同定検査、コンサルテーションなどの症例を加え、さらに必要に応じて主治医等に聞き取り調査を行いそれらの情報を総合した。

C. 研究結果：

1) コクシジオイデス症

総症例数では34例が確認された。特に1990年以降の増加が著しく、5年ごとの統計では、右肩上がりの急激な増加を続けている（図1）。また、我々の集計と感染症法に基づく4類感染症としての報告例とを照らし合わせると、未報告のもの、報告時期が遅れ年度がずれているものなどがみられ、まだ一般医療機関の間で本症が十分認識されていないことが明らかとなった。

年齢は12-55（33.7歳）、性別では男性87%女性13%であり、青年期（～壮年期）の男性に多い傾向が認められた。感染地は、米国、メキシコにほぼ限定されたが、79%は米国であり、それもアリゾナ州、カリフォルニア州に集中していた。臨床像では、特別な基礎疾患を有する症例は見られず、健常人に感染するという本菌の強い病原性を示していた。転帰は死亡が6.5%で見られた（表1）。診

断において重要とされる血清診断法が用いられていたのは1/3の症例に満たなかった。患者はいずれも短期的に流行地に居住あるいは滞在した日本人で、外国人が感染して我が国に入国した例は見られなかった。近年は重症例が少なかったが、昨年、カリフォルニア在住の日本人に髄膜炎を伴った重篤な症例が認められた。この例では、感染後、一時症状が消退した後、約半年後に dissemination の症状が確認された。本症の潜伏期は通常3-4週間以内であるが、中には発症が遅れ、「遅延型」とでも呼ぶべき経過をとる場合があることが知られており、診断上注意が必要とされている。本症例もその1例と考えられる。

なお、流行地域の一つである米国アリゾナ州での動向をアリゾナ州保険衛生局のデータから見てみると、当地でも過去10年あまりの間、コクシジオイデス症の症例数は増加を続けていたことが明らかとなった。この増加については、好景気に伴う人口流入に由来する単純な増加であるという仮説が一部で唱えられていたが、人口10万人あたりの症例数でもほぼ同様の増加傾向が示されており、患者数の増加は本症の実質的な罹患率が上昇していることによる患者数の増加と考えられた(図2、3)。

#### D. 考察:

コクシジオイデス症最大の流行地であるアリゾナ州で、本症患者が急速な増加を続けていること、また、わが国とアリゾナ州など流行地との交流が多いこと、さらにはわが国の患者ではアリゾナ州にて感染したと思われる患者がもっとも多いことなどを考え合わせると、わが国におけるコクシジオイデス症患者の数は今後も増加する可能性が高い。それに伴って昨年みられたような重篤な患者が発生する可能性

はより大きくなるものと推測される。また、感染症法に基づく報告も次第に改善されつつあるようではあるが、実態を反映しているとはいえない状態にある。本症に関して、医療機関に対し更なる周知徹底が必要と思われる

#### 2) ヒストプラズマ症

コクシジオイデス症と同様に、ヒストプラズマ症の症例数も1990年近辺を境にして増加を続けており、総症例数は38例に増加した(図1)。しかし、本症に関してはコクシジオイデス症と異なり、感染症法により指定されておらず、報告義務がないため、正確な症例数の把握はより困難になっている。本症の診断の難しさを考えると、実数はこれをかなり上回るものと推測される。年齢は17-74歳(平均42.5歳)で、性別では男性76%、女性24%であり壮年男性に多い傾向がうかがわれる。感染地では約58%がブラジル、メキシコなど中南米で感染しており、本来最大の流行地である米国ミシシッピ川流域の地域で感染したと思われる症例は見られなかった。患者はいずれも流行地での短期的な滞在(訪問)で感染したと考えられた。さらに患者のうち16%では海外渡航歴が全く認められず、何らかの理由で国内で感染したものと思われる。この内1例は、米国から輸入した死体腎を移植した後ヒストプラズマ症を発症しており、この死体腎が *Histoplasma capsulatum* に感染していたものを推測される。しかし、それ以外の症例に関しては感染ルートは不明である。さらに国内感染と思われる動物のヒストプラズマ症の症例も発見され併せて考え合わせると(研究協力者 宮治らの報告参照)、本菌が日本の自然環境内に棲息し、国内感染として本症が発症している可能性が示唆される。

診断法では、重要な診断法である血清診断法は1/4あまりの症例で用いられたのみであった。経過・予後では、本庄は死亡率が31.3%と輸入真菌症中もっとも高かった。とくに日和見感染では66.7%に達しており、ひとたび感染すれば、コクシジオイデス症以上に危険な感染症とみなす必要があると考えられた(表1)。

また、これまでわが国では報告がなかった *H. capsulatum* var. *duboisii* によるズボアジ型ヒストプラズマ症が2002年に2例相次いで発見され、わが国への上陸が確認された。

### 3) パラコクシジオイデス症

総症例数は17例であり、2000年の報告を最後として、新しい報告例は見られない(図1)。年齢は34-68歳(平均50.5歳)、性別では男性88%、女性12%であり、壮年男性に圧倒的に多く見られた。感染地は大部分がブラジルであった。大部分の症例で患者はわが国に就労目的で一時的に来日したブラジル人(日系人を含む)であり、流行地での長期滞在で感染したと考えられた。コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症のような短期滞在で感染した症例は見られなかった。転帰については、患者の多くが治療途中で帰国して予後の追跡が不能であった。追跡しえた範囲では死亡例はなく、生命予後は良好と思われるが(表1)、本症では肺線維症の合併に伴う呼吸不全の発生率が高いため単なる生命予後から危険性を判断することはできないと思われる。

### 4) マルネッフェイ型ペニシリウム症

1993年に第1例(死亡例)が報告されたが、それ以降は学会発表、論文などでは見当たらない。ただし、本症は病理組織学的にヒストプラズマ症との

鑑別がむずかしく、また流行地も一部が重複しているため、ヒストプラズマ症として処理されているか、あるいは原因不明の肉芽腫症として診断されている可能性が考えられる。事実、本邦第2例目と考えられた報告例はその後の検討からヒストプラズマ症であったことが確認されている。しかし、死亡率の高い疾患であること、流行地がタイを中心とする東南アジアであること、細胞性免疫障害(特にAIDS)で重篤になりやすいことなどから、今後とも注意する必要がある疾患と考えられる。

## II. わが国における潜在的ヒストプラズマ症患者に関する基礎的研究(一般健常人における抗 *Histoplasma capsulatum* 抗体の検出)

A. 研究目的: これまでの研究から、同じ輸入真菌症とされる疾患の中でも、ヒストプラズマ症は国内感染と思われる症例が突出して多い。また、動物では、国内感染のヒストプラズマ症が多数発見されるようになった(研究協力者 宮治らの報告参照)。歴史的には第二次世界大戦直後、名古屋地域の一般住民を対象に施行されたヒストプラズマ皮内テストにて、高い陽性率を示したことが記録されている。以上より、本症起因菌はわが国国土に生息しており、その点ではもはや輸入真菌症の範囲を逸脱した感染症である可能性が考えられる。

そこで、わが国において、本菌感染者がどの程度存在するかを確認するために、一般健常人および獣医師を対象に血清中の抗ヒストプラズマ抗体の有無を検討した。

### B. 研究方法:

対象: 1) イヌでのヒストプラズマ症が確認された地域の東京都内の獣医師およびその家族 18名  
2) 千葉県北東部地域の一般住民 95名(IgMの

み)

方法：ラテックス凝集反応 (IgM) (1, 2)

および免疫拡散法 (主に IgG) (1)

#### C. 結果：

1) ラテックス凝集反応陽性者 2/18名 (11.1%)。2名とも自覚症状、身体所見上とも特記すべきことなし。経過観察にて陰性となる。

免疫拡散法陽性者 0/18名 (0%)

2) ラテックス凝集反応陽性者 0/95名 (0%)

#### D. 考察

今回の検討では、一般住民には抗体陽性者は認められず、獣医関係者にのみ約11%でIgM陽性者が認められた。いずれの陽性者もとくに身体所見上、異常を認めないこと、また同時に測定したIgG関係の抗体が陰性であることより、この2名の被検者では何らかの原因で偽陽性の反応が生じた可能性が考えられる。しかし、本測定法では、偽陽性はまれとされていること、また、これらの陽性検体では繰り返し測定が行われて再現性の確認がなされていること、またいずれもイヌヒストプラズマ症の発生した地域の住民である点などを考慮すると、これらの陽性者が一時的に *Histoplasma capsulatum* に感染し抗体が陽性となった可能性は否定できない。

この事実を国内感染患者の多さ、国内感染の動物などの存在と合わせ考えると、わが国にも *H. capsulatum* が棲息し、ヒトや動物に感染を惹起している可能性が考えられる。本症の診断は一般的な感染症の診断法とは異なるため、本症の可能性を認識し、対応しない場合、他疾患と誤認される可能性がある。また、本症は報告義務がないため、正確な数字が明らかでなく、一般医療関係者の関心が低い

ことが本症の発見をより難しくし、症例数を低く見積もらせているとも考えられる。

前節でも示したように、本症の致命率は極めて高く、とくにAIDS、免疫抑制剤投与中の患者では極めて危険である。このため、わが国に土着の *H. capsulatum* が棲息している場合、社会的にも影響が大きく、その重要性は看過し得ない。したがって、この仮説を確認するため、今後、本症に対する啓蒙活動とともに、適切な集団で大規模な疫学調査、およびフィールドワークによる本菌の採取、検出が急務と考えられる。

なお、ヒストプラズマ症の既感染の有無については、血清中の抗体検出よりも皮内テストの方が陽性の持続期間が長く、より有用性が高いと考えられる。しかし、*H. capsulatum* の標準的抗原が製造元の事情により現在入手困難となっているため、今回は被検者の安全性を考慮し、抗体測定のみを行った。

#### E. まとめ

- ・輸入真菌症はコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症を中心に、過去10年あまりの間に、急速に増加した。

- ・ズボアジ型ヒストプラズマ症、マルネツフェイ型ペニシリウム症の上陸が確認された。

- ・医療関係者の間では輸入真菌症がまだ十分に認識されていないため、診断法などに問題があり、今後、啓蒙活動が必要と考えられる。

- ・ヒストプラズマ症のわが国土着の真菌症としての意義について、さらに検討する必要がある (疫学、菌株収集など)。また、実情把握のため報告義務を設定すべきである。

#### F. 健康危険情報



なし

## G. 研究発表

### 1) 原著論文

Katsuhiko Kamei, Ayako Sano, Ken Kikuchi, Koichi Makimura, Masakazu Niimi, Kazuo Suzuki, Yoshimasa Uehara, Nobuhiko Okabe, Kazuko Nishimura, Makoto Miyaji: The trend of imported mycoses in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 9(1): 16-20, 2003.

### 2) 学会発表

・亀井克彦：輸入真菌症の発生動向 深在性真菌症/輸入真菌症シンポジウム（国立感染症研究所主催）

・中川研、南部静洋、及川卓、土原一真、鈴木智、戸部勇保、長内和弘、高橋敬治、大谷信夫、岡田恒人、亀井克彦：肺 coccidioidomycosis の家族発症例. 第42回日本呼吸器学会総会.

・亀井克彦：真菌症における reference laboratory の重要性. 第23回関東医真菌懇話会.

### 3) 総説その他

・Katsuhiko Kamei: Disseminated coccidioidomycosis with intra- and paravertebral

abscesses. *Journal of Infection and Chemotherapy* 8(2): 198-99, 2002.

・亀井克彦：症例と対策 まれな肺真菌症  
*Infection File* 7: 7-10, 2002.

・亀井克彦：肺真菌症診断の進歩 最近の肺真菌症の動向. *日本胸部臨床* 61(1): 1-7, 2002.

・亀井克彦：米国の世界模型飛行機選手権大会参加者に集団発生したコクシジオイデス症 病原微生物検出情報 23(3): 58-59, 2002.

・亀井克彦：輸入感染症 コクシジオイデス症その他、輸入真菌症. *小児科診療* 65(12): 2072-2076, 2002.

・亀井克彦：輸入真菌症における問題点. 病原微生物検出情報 23(3): 59-60, 2002.

・亀井克彦：深在性真菌症と抗真菌薬 輸入真菌症. *臨床医* 29(2): 170-174, 2003.

・亀井克彦：輸入真菌症. *臨床医* 29(2): 170-174, 2003.

・Makoto Miyaji, Katsuhiko Kamei: Imported mycoses. *Journal of Infection and Chemotherapy*, in press

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1：輸入真菌症患者数の推移

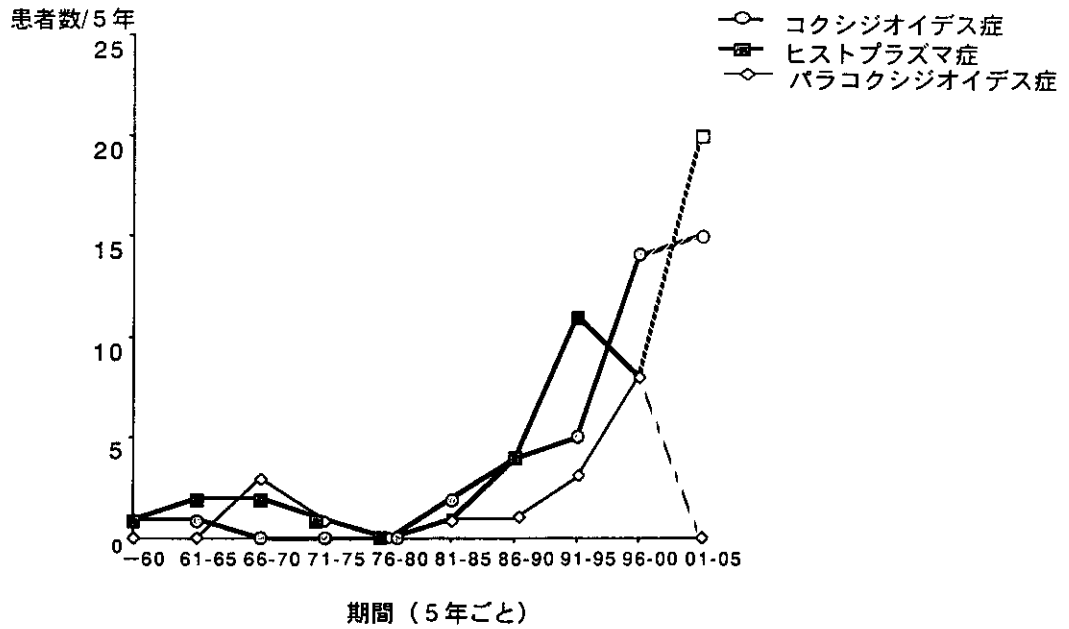


図2：アリゾナ州におけるコクシジオイデス症の発生数

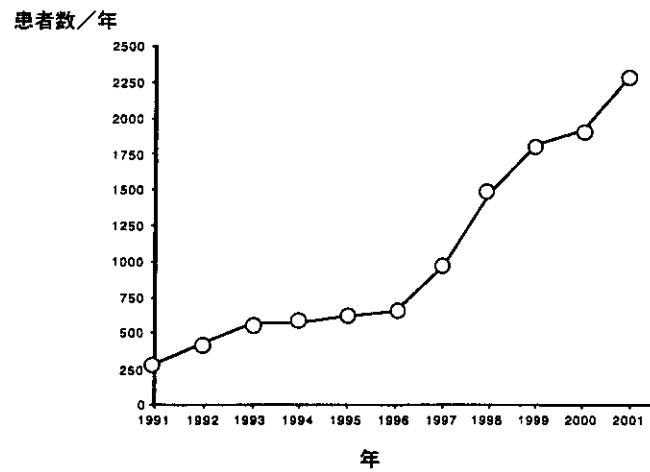


図3：アリゾナ州におけるコクシジオイデス症の発生数

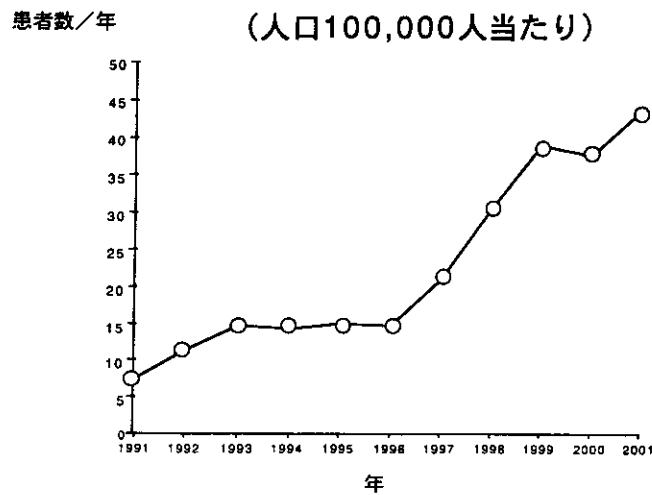


表 1 : 輸入真菌症患者とその医療の実態

		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
患者数		34	38	17
年齢(平均)		12-55 (33.7)	17-74 (42.5)	34-68 (50.5)
性別	男性	87.1%	75.8%	88.2%
	女性	12.9%	24.2%	11.8%
診断法*	病理組織	58.1%	61.8%	88.2%
	培養	32.3%	23.5%	52.9%
	抗原/抗体	29.0%	26.5%	11.8%
	皮内テスト	9.7%	12.1%	0%
治療	抗真菌剤	55.2%	22.6%	75.0%
	切除	37.9%	22.6%	12.5%
	なし	6.9%	54.8%	12.5%
転帰	死亡	6.5%	31.3%	0%
重篤な基礎疾患	あり	0%	27.3%	0%
人種的背景	日本人	100%	87.9%	5.9%
	外国人(日系移民を含む)	0%	12.1%	94.1%

\*陽性所見を得られた割合

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
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

分担研究者：菊池 賢 東京女子医科大学医学部 感染症科

研究要旨

近年、問題となっている深在性真菌症の起因菌の薬剤耐性実態調査を行った。関東を中心とした17医療機関で1年間、prospective studyを行い、真菌血症と診断された患者から得られた203株について抗真菌剤の感受性試験を行った。菌種の内訳は *Candida* が192株(94.6%)とほとんどを占め、*Cryptococcus* が5株(2.5%)であった。*Candida* では *C. albicans* が89株(43.8%)と最も多く、続いて *C. parapsilosis* 55株(27.1%)、*C. glabrata* 21株(10.3%)、*C. tropicalis* 21株(10.3%)の順であり、*albicans* 以外の *Candida* は103株(53.6%)と過半数を越えていた。感受性試験では amphotericin B の MIC は *Trichosporon*, *Fusarium* 以外は 1 µg/ml 以下であった。5-fluorocytosine の耐性は *Candida* 属で6株(3.1%)に認められた。fluconazole 耐性は *C. glabrata* 2株(9.5%)、*C. krusei* 2株(100%)に、itraconazole 耐性は *C. albicans* 1株(1.1%)、*C. glabrata* 3株(14.3%)にみられたが、国外の報告に比して、それ程耐性率は高くなかった。新しく上市された micafungin は *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* に対しては MIC90 がそれぞれ、0.015, 0.03, 0.12, 0.12 µg/ml と良好であったが、*C. parapsilosis* では MIC90 が 2 µg/ml とやや高く、*Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Rhodotorula* に対して抗菌力を示さなかった。

得られた *Cryptococcus* 5株のうち、過去1例の症例報告があるのみの *C. curvatus* が3株を占めていたため、過去5年間に当院で経験した *C. curvatus* 感染症について調査した。*C. curvatus* 感染症は8症例あり、4例は中心静脈カテーテル感染で、敗血症と髄膜炎の2例は死亡していた。感受性では fluconazole, itraconazole, 5-fluorocytosine, micafungin に耐性を示していた。*C. curvatus* 感染症は今後、注意が必要な新たな新興真菌症の一つと考えられた。

深在性真菌症はこのように未解明な部分も多く、今後も臨床での認識向上、更なる研究が必要であると考えられた。

A. 研究目的

近年、医療技術の進歩により、感染症の病態に大きな変化が生じてきている。中でも深在性真菌症は免疫不全患者に発生することの多い日和見真菌症の代表であるが、わが国全体での発生状況等の疫学調査はほとんど行われていない。

そこで、昨年に行った17施設で1年間発生した真菌血症調査により得られた菌株について、薬剤感受性を調べた。また、これらの中には従来ほとんど報告のなかった菌種が含まれていたため、その病態、患者背景などについて調査を行った。