

27.

Schaal KP. Related Articles, Links

Medical and microbiological problems arising from airborne infection in hospitals.

病院の空気感染から生じる医学・微生物学の問題

J Hosp Infect. 1991 Jun; 18 Suppl A: 451-9. Review.

PMID: 1679815 [PubMed - indexed for MEDLINE]

28.

Levenson C, Wohlford P, Djou J, Evans S, Zawacki B. Related Articles, Links

Preventing postoperative burn wound aspergillosis.

手術後のやけど傷アスペルギルス症の防止

J Burn Care Rehabil. 1991 Mar-Apr; 12(2): 132-5.

PMID: 2050719 [PubMed - indexed for MEDLINE]

29.

Mehta G. Related Articles, Links

Aspergillus endocarditis after open heart surgery: an epidemiological investigation.

開胸手術後のアスペルギルス心内膜炎：疫学の調査

J Hosp Infect. 1990 Apr; 15(3): 245-53.

PMID: 1971631 [PubMed - indexed for MEDLINE]

30.

Goetz ML, Pottecher B, Eberhart R, Vautravers MJ, Pottecher T. Related Articles, Links

Prevention of exogenous respiratory infection

外因性呼吸感染の防止

Agressologie. 1990; 31(8 Spec No): 483-8. French.

PMID: 2089967 [PubMed - indexed for MEDLINE]

31.

deSilva MI, Rissing JP. Related Articles, Links

Postoperative wound infections following cardiac surgery: significance of contaminated cases performed in the preceding 48 hours.

心臓外科術後の創感染：汚染されたケースの初期48時間の重要性

Infect Control. 1984 Aug; 5(8): 371-7.

PMID: 6566664 [PubMed - indexed for MEDLINE]

32.

Schwan A, Bengtsson S, Hambræus A, Laurell G. Related Articles, Links

Airborne contamination and postoperative infection after total hip replacement.

人工股関節術後の空中汚染および術後感染

Acta Orthop Scand. 1977 May; 48(1): 86-94.

PMID: 325989 [PubMed - indexed for MEDLINE]

33.

Smith LR, Norton JT, Jensen MN. Related Articles, Links
Eight years' experience using an aseptic air system in surgery.
外科における無菌空気システム 8 年の運用実績
Int Surg. 1969 Aug ; 52(2) : 135-40. No abstract available.
PMID : 4978361 [PubMed - indexed for MEDLINE]

34.

Graff TD, Benson DW. Related Articles, Links
Systemic and pulmonary changes with inhaled humid atmospheres : clinical application.
吸入湿気に伴う系統及び肺の変化 : 臨床の適用
Anesthesiology. 1969 Feb ; 30(2) : 199-207. No abstract available.
PMID : 5765383 [PubMed - indexed for MEDLINE]

35.

Yamanouchi T. Related Articles, Links
Facilities, equipment, and biohazards
施設、設備およびバイオハザード
Gan To Kagaku Ryoho. 1982 Jan ; 9(1) : 146-58. Japanese.
PMID : 7184360 [PubMed - indexed for MEDLINE]

36.

Clough G, Wallace J, Gamble MR, Merryweather ER, Bailey E. Related Articles, Links
A positive, individually ventilated caging system : a local barrier system to protect both
animals and personnel.
完全個別換気システム : 動物とヒトの両方を保護するための局所バリアシステム
Lab Anim. 1995 Apr ; 29(2) : 139-51.
PMID : 7603000 [PubMed - indexed for MEDLINE]

37.

Lebedev SV, Aleksandrovskii VG, Chekhonin VP. Related Articles, Links
Humidifier fever
加湿器熱 (加湿病)
Ter Arkh. 1988 ; 60(11) : 90-3. Russian.
PMID : 3238588 [PubMed - indexed for MEDLINE]

38.

Riley RL. Related Articles, Links
Indoor spread of respiratory infection by recirculation of air.
再循環空気による呼吸系感染症の室内の伝播
Bull Physiopathol Respir (Nancy). 1979 Sep-Oct ; 15(5) : 699-705.
PMID : 508976 [PubMed - indexed for MEDLINE]

39.

Yagi T, Sasaki Y, Yamagishi F, Mizutani F, Wada A, Kuroda F. Related Articles, Links
Tuberculosis microepidemic in a commuter bus
企業通勤バス内での小規模結核感染
Kekkaku. 1999 Jun ; 74(6): 507-11. Japanese.
PMID : 10423962 [PubMed - indexed for MEDLINE]

40.

Suzuki S, Nakabayashi K, Ohkouchi H, Hatada J, Kawaguchi S, Sakai M, Sasaki N, Ito A.
Related Articles, Links
Tuberculosis in the crew of a submarine
潜水艦乗組員の中の結核
Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1997 Jan ; 35(1): 61-6. Japanese.
PMID : 9071158 [PubMed - indexed for MEDLINE]

41.

Martinez AJ. Related Articles, Links
Free-living amebas : infection of the central nervous system.
Free-living アミバ : 中枢神経系の伝染
Mt Sinai J Med. 1993 Sep ; 60(4): 271-8.
PMID : 8232369 [PubMed - indexed for MEDLINE]

42.

Woodruff BA, Baron RC, Tsai TF. Related Articles, Links
Symptomatic La Crosse virus infections of the central nervous system : a study of risk factors
in an endemic area.
中枢神経系の徴候的なラクロス・ウィルス感染 : ある特定地域のリスク要因に関する研究
Am J Epidemiol. 1992 Aug 1 ; 136(3): 320-7.
PMID : 1357961 [PubMed - indexed for MEDLINE]

43.

Rossi GL, Corsico A, Roggeri A, Moscato G. Related Articles, Links
Human health and air conditioning systems.
ヒトの健康と空調システム
G Ital Med Lav. 1991 Jan-Nov ; 13(1-6): 51-4. Review.
PMID : 1845458 [PubMed - indexed for MEDLINE]

44.

Archard JC. Related Articles, Links
Air-conditioning comfort and the upper respiratory tract.
空調快適と上部呼吸器
J Laryngol Otol. 1968 Nov ; 82(11): 995-1007. No abstract available.
PMID : 5686422 [PubMed - indexed for MEDLINE]

資料 2 - 文献要旨

1.

Lebedev SV, Aleksandrovskii VG, Chekhonin VP. Related Articles, Links
Humidifier fever

Lebedev SV, Aleksandrovskii VG, Chekhonin VP.

Pollution of air ventilation and conditioning systems by microorganisms and products of their activity can lead to the development of infectious (legionnaires' disease) and allergic (humidifier fever) diseases. Clinical, immunological and hygienic investigations under natural conditions of 72 persons working in offices helped to study a respiratory disease which was similar to humidifier fever. The removal of dust and mud from the system and thorough cleaning of all conditioned rooms put an end to this disease.

PMID : 3238588 [PubMed - indexed for MEDLINE]

加湿器熱 (加湿病)

微生物及びその生成物による換気・空調システムの汚染は、感染性(在郷軍人病)・アレルギー性(加湿病)疾病の進展に導く場合がある。自然条件においてオフィスワーカー72名に対する臨床的・免疫学的・衛生的調査は、加湿病に似ていた呼吸系疾病の研究に寄与した。システムからの粉塵と泥の除去、及び空調された全室の完全な掃除は、この疾病に終止符を打った。

2.

Bull Physiopathol Respir (Nancy) 1979 Sep-Oct ; 15(5) : 699-705 Related Articles, Links

Indoor spread of respiratory infection by recirculation of air.

Riley RL.

Stimulated by an outbreak of measles that was spread throughout a school by the ventilating system, we looked into the possibility of preventing this hazard in air conditioned buildings. The amount of air recirculated by air conditioning systems increases as the temperature difference between indoor and outdoor air increases and often exceeds 70 per cent. Germicidal u. v. radiation in central supply ducts seems almost ideally suited for disinfecting recirculated air, being effective, safe, and cheap. The effectiveness of disinfecting recirculated air in blocking person to person transmission of airborne infection can be predicted to be great at the beginning of a potential outbreak and negligible during an established epidemic. Infection introduced by the air conditioning process, recently implicated in causing Legionnaires' Disease, might also be prevented. Air disinfection would supplement immunization in the control of respiratory infection and might be cost effective.

PMID : 508976 [PubMed - indexed for MEDLINE]

再循環空気による呼吸系感染症の室内の伝播

換気システムによって麻疹の発生が学校の至る所で広げられたことを契機に、私たちは空調された建物内においてこのようなハザードを防止する可能性について調査した。空調システムの再循環空気量は、室内外の空気温度差が大きくなるにつれ多くなり、一般的に70%を超える。中央方式給気ダクト中の殺菌の紫外線照射は、再循環空気の消毒に最も適すると考えられ、しかも有効・安全・安価である。ヒトからヒトへの空気感染の伝播を防ぐための再循環空気に対する消毒の有効性は、潜在的な発生の初期に大きい、流行してからは無視できる。最近レジオネラ症のような空調システムに起因する感染症に対しても防止できるかもしれない。空気消毒は呼吸系感染の制御において予防注射を補うもので、コストの面にもメリットがある。

3.

Yagi T, Sasaki Y, Yamagishi F, Mizutani F, Wada A, Kuroda F. Related Articles, Links
Tuberculosis microepidemic in a commuter bus

Kekkaku. 1999 Jun ; 74(6): 507-11. Japanese.

PMID: 10423962 [PubMed - indexed for MEDLINE]

企業通勤バス内での小規模結核感染

(翻訳有、当委員会配布資料参照)

4.

Suzuki S, Nakabayashi K, Ohkouchi H, Hatada J, Kawaguchi S, Sakai M, Sasaki N, Ito A.
Related Articles, Links

Tuberculosis in the crew of a submarine

Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1997 Jan ; 35(1): 61-6. Japanese.

PMID: 9071158 [PubMed - indexed for MEDLINE]

潜水艦乗組員の中の結核

(翻訳有、当委員会配布資料参照)

居住環境中のダニによる疾患についての文献レビュー及び実態調査・研究

- (1)ダニアレルギーと気管支喘息の発症・増悪に関する文献レビュー
(2)ダニによる室内環境汚染の評価方法の確立と応用

分担研究者 秋山 一男（国立相模原病院臨床研究センター）

研究協力者 安枝 浩、斉藤 明美（国立相模原病院臨床研究センター）

研究要旨

小児喘息の95%、成人喘息の約半数を占めるといわれるアトピー型気管支喘息の主要なアレルゲンであるダニアレルゲンは、その発症・増悪に関わることが文献上、明確な evidence をもって示されている。環境中のアレルゲン量と感作・喘息発症、血中 IgE 抗体価等との相関も明らかにされている。気管支喘息治療予防管理の最も基本的な方策としてのダニアレルゲン量を減少させるための環境整備に欠かせないアレルゲン量モニタリング法としての空中アレルゲン測定、さらに日常臨床において使用可能な簡易アレルゲン測定法の開発、普及は重要な課題である。

A. 研究目的

居住環境中の生物、微生物による健康障害の内、ダニによる疾患としては、アレルゲンとしてのダニによる気管支喘息をはじめとしたアレルギー疾患が最も重要である。アレルギー疾患の発症・増悪は、環境中のアレルゲン量に関連することは多くの報告から明らかであるが、その暴露量の正確かつ簡便な評価法は、まだ必ずしも確立していない。本研究の初年度の研究目的としては、(1)最近の文献を中心にダニアレルギーと気管支喘息発症・増悪に関する文献調査と、(2)ダニによる室内環境汚染の評価方法の確立及びその応用、という視点から居住環境中のダニの人体への健康影響を検討する。

B. 研究方法

(1)ダニアレルギーと気管支喘息の発症・増悪に関する文献レビュー：ダニアレルギーと気管支喘息の発症・増悪に関する過去の重要な文献と PubMed によりキーワード“bronchial asthma”と“mite”として、1998.1.1～2002.12.31の5年間で検索し得た85論文の内、気管支喘息発症・増悪、ダニ感作に関する論文は8論文であった。

(2)ダニによる室内環境汚染の評価方法の確立と応用：室内塵、寝具塵中のダニアレルゲン量は、major allergen である Der p 1 と Der f 1 の合計である Der 1 量として ELISA により測定。また、空中ダニアレルゲン量測定の為のエアースンプラーを用いてのサンプリング試料及び新規簡易測定法として、医療用粘着テープ（Tegaderm, 6 x 7 cm）を用いて寝具表面、皮膚表面からのサンプリング試料を超高感度 ELISA(～1pg/ml)を開発して Der 1 量を測定した。

（倫理面への配慮）

気管支喘息患者さんに対して居住環境中のアレルゲン測定の意義を説明し、自由意志による同意を得た上、家塵、寝具塵中及び皮膚表面の各種アレルゲン測定のための試料提供の依頼を行い、その測定結果の解析に際しては、個人を特定できないよう十分な配慮を行った。

C. 研究結果

(1)ダニアレルギーと気管支喘息の発症・増悪に関する文献レビュー：アトピー型気管支喘息においてハウスダストが重要な原因アレルゲンであり、ハウスダスト中のダニがその重要な

アレルゲンであることを示した最初の報告が1967～68年になされた (Voorhorst, R. et al. J Allergy 1967, Miyamoto, T. et al. J Allergy 1968)。家塵中のダニアレルゲン (Der p 1) 量が2ug/g dust以上で感作され、10ug/g dust以上で喘息が発症する (Sporik, R. et al. N Engl J Med 1990)。1歳未満の乳児期に抗ダニIgE抗体の出現はアトピー性皮膚炎患児の4年間の追跡調査で喘息発症の主要な危険因子であった (Ohshima, Y. et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2002)。また7歳以上の小児においてはダニ感作と喘息発症が関連する (Miraglia del Giudice, M. et al. Allergy 2002)。若年成人においてダニアレルゲンに対するIgEがMch気道過敏性と関連する (Obase, Y. et al. Ann Allergy Asthma Immunol 1999)。高湿度亜熱帯地域における高いダニ抗原量はダニ感作喘息患児では気道過敏性を亢進させる (Peat, JK. et al. Clin Exp Allergy 1993)。ハウスダスト中ダニ抗原量と血清中ダニIgE抗体価、末梢血白血球ヒスタミン遊離試験結果は相関する (Lau, S. et al. J Allergy Clin Immunol 1989, Arruda, LK. et al. Clin Exp Allergy 1991)。ネコアレルゲンへの暴露は感作や喘息発症には関連なく、IgG, IgG4産生と関連、ダニとネコアレルゲンによる感作 (IgE反応) は喘息発症の最も強い因子である (Platts-Mills, T. et al. Lancet 2001)。以上のような報告の他にもダニアレルゲン暴露と感作・喘息発症との関連を示す報告は多い。しかし、新生児期のダニ暴露は3歳までのアトピー性皮膚炎発症のリスクファクターであるが、喘息発症とは関係ない (Lau, S. et al. Lancet 2000, Huang, JL. et al. Pediatr Allergy Immunol 2001)、喘息/アレルギー家族歴のある生後1年以内の乳児におけるfamily roomのゴキブリ抗原量と繰り返す喘鳴の頻度が相関するが、ダニ抗原量とは相関はない (Gold, DR. et al. Am J Respir Crit Care Med 1999)等、否定的な報告も少数ながら認められる。また、ダニ対策による喘息症状の改善に関しての報告は、防ダニカバー使用群ではDer p 1量が減少し、喘息症状も改善した (Frederick, JM. et al. Eur Respir J 1997) というような肯定的な報

告が多いが、ダニ対策に関する23報告についてのメタアナリシスで、ダニ対策の有無と喘息症状の改善効果との間には有意差がないという報告も見られる (Gotzsche, PC. et al. BMJ 1998)。以上のようにアトピー型気管支喘息の原因アレルゲンとしてのダニアレルゲンの重要性は今でも変わらないが、その重要性の程度は、国・地域や生活程度等により異なることも明らかになってきたとともに、その他のゴキブリやペット、真菌等の屋内アレルゲンについてもそのアレルゲン量の正確な測定法の確立とともにその重要性が明らかになってくると思われる。(2)ダニによる室内環境汚染の評価方法の確立と応用：これまでの多くの研究から、アトピー型気管支喘息の原因アレルゲンとしてのダニアレルゲンの重要性は明らかである。アレルギー疾患の最も基本となる治療予防法は原因アレルゲン暴露の回避である。有効な回避策、アレルゲン減少策を策定するためにはまず環境中の原因アレルゲン量の正確な測定が不可欠である。我々は室内塵、寝具塵中のダニアレルゲン量を、major allergenであるDer p 1とDer f 1の合計であるDer 1量としてELISAにより測定することで、これまでの虫体数測定法に代わる免疫法を考案した。本法で測定された室内塵中のDer 1量と虫体数測定法との関連をみると、 $r=0.633$, $P<0.001$ で有意な相関が認められた。また、アトピー性皮膚炎患児の内、ダニに対してIgE抗体陽性群と陰性群において寝具塵中のDer 1量を測定した結果は、図1に示すように陽性群が6.3ug/g dustに対して陰性群1.0ug/g dust ($p<0.001$)で有意に陽性群でのダニアレルゲン量が高かった。また、図2に示すように我が国においては、家塵アレルゲンあるいは寝具塵アレルゲンはそのままダニアレルゲンと考えてもよいことが明らかになっているが、北欧のストックホルムでは、寝具塵中のダニアレルゲン量は非常に少なく、決して寝具塵アレルゲン=ダニアレルゲンとはいえず、多くはネコアレルゲンとの相関が報告されている。家塵及び寝具塵等の発生源におけるアレルゲン量測定に対して、より実際の喘息患者の暴露状況に近い環境中のアレルゲン量測定のために患者の皮膚表面及び空中アレルゲン量測定法を考案した。すなわち粘着テープ (Tegaderm)

または、エアースンプラーにて採集した試料を高感度 ELISA 法（～1pg/ml まで測定可能）により Der 1 量を測定した。空中ダニアレルゲン量の測定結果は、図 3 に示すように、居間における 24 時間サンプリング試料の平均ダニアレルゲン量は 30pg/m³ であり、寝室における布団の上げ下ろしの際の空中ダニアレルゲン量 30,000pg/m³ の千分の 1 であった。また睡眠中の枕元での空中ダニアレルゲン量は 220pg/m³ であった。睡眠中の枕元でのダニアレルゲン量は図 4 に示すように旧布団使用時の 220pg/m³ に比較して新しい布団使用時は 12pg/m³ と減少し、枕元での空中ダニアレルゲン量の発生源は布団であることが示唆される。簡易測定法としての皮膚表面及び寝具表面からのテープ法によるダニアレルゲン量測定結果は図 5 に示すようにどちらも $r = 0.5$ 、 $p < 0.001$ で有意な相関が認められた。

D. 考察

(1)ダニアレルギーと気管支喘息の発症・増悪に関する文献レビュー：アトピー性気管支喘息の最も重要な原因アレルゲンとしてのダニの位置づけは 1967, 8 年の家塵＝ダニアレルゲンの報告以来不変であるが、北欧で見られるように世界共通の真実ではないこと、同じ国においても高温多湿の地域と乾燥した高地、あるいは所得の高低による違い等、同じハウスダストでもその中に占める主要なアレルゲンは異なることがいくつかの報告で示されている。また、ダニアレルゲン量と感作や喘息発症との関連については、すでに 1990 年代の初頭から明確な数値が示されているが、我々の施設での調査でも概ね同様の数値が妥当と思われた。本研究課題である居住環境に基づく感染性疾患とその管理という視点からは、最近話題になっている hygiene hypothesis との関連で、居住環境における細菌やウイルス感染とアレルギー疾患、特にダニアレルゲンへの感作との関連についての他の分担研究との有機的な連携が必要と思われる。

(2)ダニによる室内環境汚染の評価方法の確立と応用：気管支喘息発症・増悪との関連での環境中アレルゲン量モニタリングには、発生源アレルゲン量モニタリングよりも実際の進入門戸である口や鼻に近い部位でのモニタリングが望ま

しいことは、明らかである。しかしながら、これまでは、サンプリングの困難さとともに極微量のアレルゲン量の測定の為の感度の問題があった。しかしながら、最近の研究により低騒音、小型化されたエアースンプラーの開発が進み、また我々の施設で開発した 1pgm/l まで測定可能な超高感度ダニアレルゲン測定法を用いることにより、空中アレルゲン量の定量が可能になった。本測定法を用いることで、これまでの発生源アレルゲン量測定では明らかにならなかった空中アレルゲンの動態における新知見が得られた。すなわち、ダニアレルゲンは何らかの人為的な動作、たとえば布団の上げ下ろしや睡眠中の寝返り等がなければ空中に浮遊することが少ないこと、睡眠中の枕元での空中ダニアレルゲン量測定でみられたように、同じ浮遊条件であれば発生源のダニアレルゲン量の多寡が空中ダニアレルゲン量に影響を与えること、等が明らかになった。エアースンプラーの改良が進んではいるが、未だに日常臨床あるいは患者さんの日常生活の場で、頻回にサンプリングするには、まだまだ小型化、軽量化、低価格化が必要である。そこで、我々が開発したテープ法によるサンプリング試料を用いたダニアレルゲン量測定と空中ダニアレルゲン量との相関は $r = 0.5$ 前後で、かつ $p < 0.001$ であり、十分空中アレルゲン量を反映していると考えられる。今後は、本簡易測定法を活用して、個々の患者さんの個人暴露量のモニタリングを行うことで、患者指導・患者教育に取り入れることが可能となることが期待される。

E. 結論

小児喘息の 95%、成人喘息の約半数を占めるといわれるアトピー型気管支喘息の主要なアレルゲンであるダニアレルゲンは、その発症・増悪に関わることが文献上、明確な evidence をもって示されている。環境中のアレルゲン量と感作・喘息発症、血中 IgE 抗体価等との相関も明らかにされている。気管支喘息治療予防管理の最も基本的な方策としてのダニアレルゲン量を減少させるための環境整備に欠かせないアレルゲン量モニタリング法としての空中アレルゲン測定、さらに日常臨床において使用可能な簡易アレルゲン測定法の開発、普及は重要な課題である。

F. 研究発表

斉藤明美、轡田和子、安枝 浩、秋山一男、岡田千春、高橋 清：テープ法による生活環境中アレルゲン量の評価 第15回日本アレルギー学会春期臨床大会 2003.5.13. 横浜

図 1

室内環境の汚染のレベルと感作

1才未満のハイリスクアトピー患児 (n = 44) の寝具中 Der 1 量と1年後の感作の有無

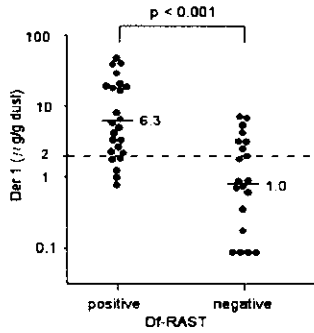
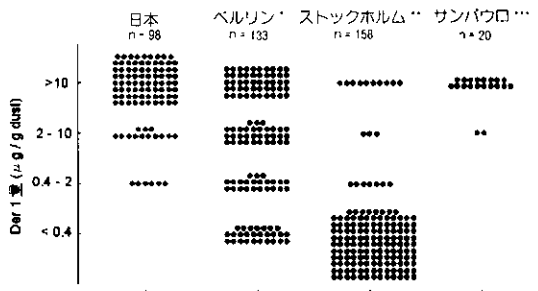


図 2

ダニによる室内環境汚染の実態

— 寝具中のダニアレルゲン (Der 1) 量の比較 —



● Lau et al. 1999, ○ Wickman et al. 1991, ▲ Artua et al. 1991

図 3

日常生活の各局面における空中 Der 1 濃度の比較

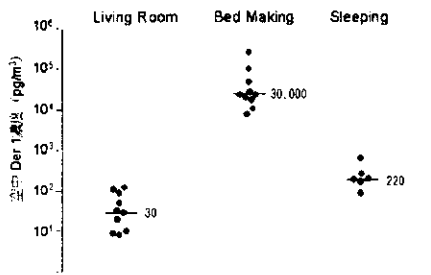


図 4

睡眠中枕元の空中 Der 1 濃度
— 新旧フuton使用時の比較 —

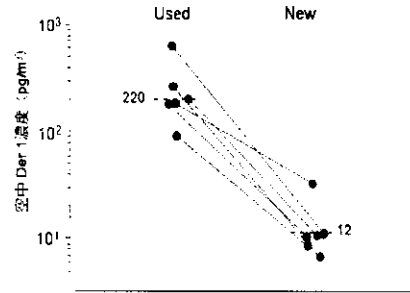
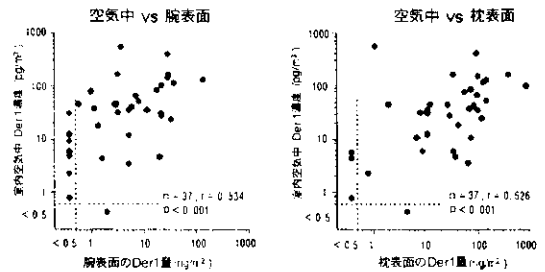


図 5

室内空气中 Der 1 濃度と皮膚表面、寝具表面 Der 1 量との相関



Stachybotrys chartarum と特発性乳児肺ヘモジデロースとの関連性に関する研究

分担研究者 亀井 克彦 千葉大学真菌医学研究センター教授

研究要旨

1997年に米国で住居に発育した *Stachybotrys chartarum* が特発性乳児肺ヘモジデロース (AIPH) の原因となっている可能性が指摘された。そこで本菌と AIPH との関連性に関する研究を計画し、本年度はこれらに関する文献的検討を行った。その結果、これらの文献の検討から、1) 本菌と AIPH との関連性については、米国でいくつかの研究がなされているものの、疫学的結論は得られていないこと、また、2) 生物学的にも直接発生機序に結びつくほどの情報は得られていないこと、しかし3) 米国では多数の症例が発見されていることなどが確認された。

本菌と AIPH との因果関係が事実であれば、元来 *S. chartarum* の発育しやすい自然環境にある我が国では、国民の健康に深刻な影響を与えている可能性が強いと推測される。本研究を進めることが急務であると考えられた。

A. 研究目的

Stachybotrys chartarum とは黒色真菌の1種であり、世界各国の自然界に広範に生息している。セルロース分解性が強く、紙、繊維などで増殖しやすいとされている。本菌種には mycotoxin を産生するものがあり、このため哺乳動物の疾患との関連では、*Stachybotrys toxicosis* (スタキボトリス中毒症) 等が知られている。これは本菌の mycotoxin により発症するもので、皮膚炎を中心とし主に家畜に見られる。この点から、ヒトに対しても何らかの病原性を有する可能性が推測されるが、ヒト病原菌としての本菌に関しては明らかでない点が多い。

近年、特発性乳児肺ヘモジデロース (acute idiopathic pulmonary hemorrhage/hemosiderosis in infants: AIPH) と本菌種との関連が米国で指摘され、大きな問題となっている。この因果関係は明らかにされておらず、また我が国でもその実態は明らかでない。しかし、わが国では高温多湿で黒色真菌の発生しやすい環境にあるため、環境内の真菌の発育が頻繁であり、この仮説が正しければ、本菌生育のコントロールは我が国において特に重要な意義を持つものと考えられる。

そこで本菌種と AIPH との因果関係につき

検討を行なった。

B. 研究方法

本菌が居住環境に対して及ぼす影響について文献的な検討を行った。方法としては、Medline に記録された論文から以下の keyword により検索し内容を検討した。

C. 研究結果

1) Medline の検索により下記のような文献が確認された。

Keywords

- 1 *Stachybotrys* : 239編
- 2 *Stachybotrys chartarum* : 239編
- 3 sickhouse + fungus : 156,455編
- 4 pulmonary hemorrhage : 1,228編

- 1 および 2 の組み合わせ : 239編
- 1 および 3 の組み合わせ : 221編
- 1 および 4 の組み合わせ : 24編
- 2 および 3 の組み合わせ : 221編
- 3 および 4 の組み合わせ : 37編
- 1、2、3 および 4 の組み合わせ : 24編

2) これまでになされて主要な報告内容
1) の論文の中から本テーマに関連の深い研究
に関してその内容を検討した。

Stachybotrys chartarum と AIPH との関係

- 1994 CDC ; Cleveland における AIPH の多
発を報告した。
- 1997 Montana : Cleveland における乳児の10
症例を検討し、*Stachybotrys* 原因説を提唱し
た。いずれも重篤な呼吸不全、溶血性貧血
を伴う症例であり、これまで知られている
原因は見当たらなかった。患者には自宅が
浸水、帰宅誘発陽性、患者宅から *Stachybotrys*
chartarum を分離等の共通点があり、本菌と
AIPH との関連性が初めて指摘された。
- 1997 CDC : *Stachybotrys* の危険性を警告した。
- 1998 Jarvis : *S. chartarum* による toxic
compounds の産生を報告した。
- 1999 Etzel : 1993-1997 の記録を調査し、
Cleveland で37症例 (うち12例死亡) 全米で
138症例と発表した。
- 1999 Vesper : *S. chartarum* による
hemolytic activity を報告した (一部の株のみ ;
10-30日間培養)。
- 1999年 Elidemir : 本症患者の BAL から初め
て *S. chartarum* の分離に成功した。
- 1999, 2000 CDC : Cleveland の報告を内外
の専門家とともに分析した。その結果、事件
発生時の対応が不十分で、データ解析困難で
あることが判明した。このため、本菌と
AIPH をの関連性は疑えるが、明らかな証拠
は見つかっていないため、引き続き研究が必
要である、との結論に達した (中間報告)。
- 2002 Nielsen : *S. chartarum* による satratoxin-
like substance の産生を報告した。
- 2002 Vesper : stachylysin 原因説を提唱した。
- 2002 Kuhn & Ghannoum : “toxic substance
と AIPH との関係は明らかでない” と報告した。
等の研究が報告されている。

これらの症例では 1) 黒人、2) 男子、3)
1歳以下 (6週から6ヶ月)、4) 発症前に自
宅が浸水した、5) 血縁に肺出血の患者がいる、
6) 帰宅により再発する、7) 患者の自宅環境
から *S. chartarum* が大量に検出される、など
の有意な共通点が得られ、環境中の *S. chartarum*

が何らかの機序で AIPH の原因となっている
可能性が示唆されている。先のオハイオの大量
発生では、もともと居住環境の良くない地域で浸
水事故があり、これが契機となって *S. chartarum*
が増殖したと推測される。

しかし、疫学的観点および生物学的観点のい
ずれからも明確な因果関係が示されないことか
ら、CDC は本菌原因の可能性を指摘しつつも
結論を避けており、本菌の関与あるいは AIPH
に対する対策は未解決となっている。

D. 考察

これらの報告をまとめると

- 1) 米国ではその後も同様の症例が多数発見さ
れている
- 2) 本菌と AIPH との疫学的関連性について
は、米国でいくつかの研究がなされている
ものの、結論は得られていない
- 3) 生物学的には本菌による toxin 様活性物質
産生の報告がいくつかあるが、直接本症
の発生機序に結びつくほどの情報は得られ
ていない

などが重要な点と考えられる。

本邦でも *S. chartarum* は環境内からしばしば
分離されており、本菌が AIPH の原因であ
るとするとその社会的影響は大きい。そこで本
菌と AIPH との因果関係を研究するため、今後、
以下のような実験が必要と思われる。

- 菌株の収集 : 一部の報告によると、一般株と
AIPH を惹起する株とでは性格が異なるとい
う。これが事実であるか否かは定かでないが、
いずれにしても AIPH に関係したと思われる
株を入手し実験に供するのが好ましい。
- 発育 (発芽) 温度の確認
- 培養上清作製と toxic effect の確認
- 1) 対象細胞 : マクロファージ、肺胞上皮、血
管内皮細胞などが考えられる
- 2) toxic substance の解析
- 動物モデルの作成
- 1) 胞子の気道内注入による変化 (病理学的そ
の他)
- 2) 培養上清 (or toxic substance) の気道内
注入による変化
(病理学的所見等)
- その他

E. 結論

本菌とAIPHに関しては明らかでない点が多い。しかし、本菌が実に様々な活性物質を産生していること、さらに本菌がわが国でも日常の生活環境においてしばしば発育してくる真菌であることを考えると、わが国でも「*S. chartarum*によるAIPH」が発生する可能性がある。解明を急ぐべき問題と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) CDC: Acute pulmonary hemorrhage / hemosiderosis among infants—Cleveland, January 1993–November 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 43: 881–883, 1994.
- 2) Montana E, Etzel R, Allan T, Horgan T, Dearborn D: Environmental risk factors associated with pediatric idiopathic pulmonary hemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland community. Pediatrics 99: E5, 1997.
- 3) CDC: Update: pulmonary hemorrhage / hemosiderosis among infants—Cleveland, Ohio, 1993–1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46: 33–35, 1997.
- 4) Jarvis BB, Sorenson WG, Hintikka EL, Nikulin M, Zhou Y, Jiang J, Wang S, Hinkley S, Etzel RA, Dearborn D: Study of toxin production by isolates of *Stachybotrys chartarum* and *Memnoniella echinata* isolated during a study of pulmonary hemosiderosis in infants. Appl Environ Microbiol 64: 3620–5, 1998.
- 5) Etzel RA, Montana E, Sorenson WG, Kullman GJ, Allan TM, Dearborn DG, Olson DR, Jarvis BB, Miller JD: Acute pulmonary hemorrhage in infants associated with exposure to *Stachybotrys atra* and other fungi. Arch Pediatr Adolesc Med 152: 757–762, 1998.
- 6) Dearborn DG, Smith PG, Dahms BB, Allan TM, Sorenson WG, Montana E, Etzel RA: Clinical profile of 30 infants with acute pulmonary hemorrhage in Cleveland. Pediatrics 110: 627–637, 2002.
- 7) CDC: From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: pulmonary hemorrhage / hemosiderosis among infants—Cleveland, Ohio, 1993–1996. JAMA 283: 1951–1953, 2000.
- 8) CDC: Update: Pulmonary hemorrhage / hemosiderosis among infants—Cleveland, Ohio, 1993–1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 49: 180–184, 2000.
- 9) Elidemir O, GN C, SN R, II F: Isolation of *Stachybotrys* from the lung of a child with pulmonary hemosiderosis. Pediatrics 104: 964–966, 1999.
- 10) Jarvis BB, Zhou Y, Jiang J, et al.: Toxigenic molds in water-damaged buildings: dechlorogriseofulvins from *Memnoniella echinata*. J Nat Prod 59: 553–554, 1996.
- 11) Vesper SJ, Dearborn DG, Yike I, Sorenson WG, Haugland RA: Hemolysis, toxicity, and randomly amplified polymorphic DNA analysis of *Stachybotrys chartarum* strains. Appl Environ Microbiol 65: 3175–3181, 1999.
- 12) Vesper SJ, Vesper MJ: Stachylisin may be a cause of hemorrhaging in humans exposed to *Stachybotrys chartarum*. Infect Immun 70: 2065–2069, 2002.
- 13) Nielsen KF, Huttunen K, Hyvarinen A, Andersen B, Jarvis BB, Hirvonen MR: Metabolite profiles of *Stachybotrys* isolates from water-damaged buildings and their induction of inflammatory mediators and cytotoxicity in macrophages. Mycopathologia 154: 201–205, 2002.
- 14) Rand TG, Mahoney M, White K, Oulton M: Microanatomical changes in alveolar type II cells in juvenile mice

intratracheally exposed to *Stachybotrys chartarum* spores and toxin. Toxicol Sci 65 : 239-245, 2002.

- 15) Kordula T, Bandula A, Macomson J, Travis J: Isolation and properties of Stachyrase A, a chymotrypsin-like serine proteinase from *Stachybotrys chartarum*. Infect Immun 70 : 419-421, 2002.
- 16) Yike I, Miller MJ, Sorenson WG, Walenga R, Tomashefski JF, Jr., Dearborn DG: Infant animal model of pulmonary mycotoxicosis induced by *Stachybotrys chartarum*. Myco-pathologia 154 : 139-152, 2002.
- 17) Kuhn DM, Ghannoum MA.: Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum* : infectious disease perspective. Clin Microbiol Rev 16 : 144-72, 2003.

居住環境中の真菌についての文献レビューおよび実態調査・研究

分担研究者 高鳥 浩介 国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部長

研究要旨

居住環境にみる真菌とその健康被害の観点から文献検索を行った。1966-2002年までの文献を Medline, Science Direct にて検索したところ、比較的多くの関連文献を拾い出すことができた。すなわち、キーワードとして居住環境、真菌、アレルギー、感染の組み合わせで検索したところ計343件あり、うち感染、アレルギーとに関する文献が38-127件であった。これら文献を1966年から5年単位でみると明らかに1996年以降での報告数が多くなっている。また、さらに居住環境の真菌と健康被害因子をキーワードとして分類したところ、空気質、ハウスダストおよび生活環境に普遍的な真菌が関与していた。

A. 研究目的

居住環境における真菌とそれに基づく疾患の発症、感染性疾患の伝播についての検討はほとんどなされていない。そこで、これらの点についての知見を収集し、最終目標として居住環境中の真菌による疾病の予防を目的とした居住環境の維持管理の在り方、疾患の伝播予防法について研究を行う。

初年度は国内外での居住環境にみる真菌による健康被害を背景とする実態や問題点を把握するための文献検索を行った。特に国内で研究が遅れている分野や今後問題となる可能性のある居住環境由来の真菌を拾いあげ、その重要性や国内における研究の必要性を明確にした。

この文献検索を通して、居住環境の真菌が原因とする感染性疾患の問題点を探り、真菌発生防止のための居住環境の維持管理に貢献できる研究を目的とする。

B. 研究方法

文献調査として Medline および Science Direct で検索した。前者は、医学分野で世界最大の文献データベースを所有しており、1966年から米国国立医学図書館でデータ収集が始まり、現在米国を中心に900万件を超える文献が収録されている。また後者は、1999年 web 上で公開するようになった各国の科学者の論文情報を収集している。

居住環境と真菌との関連について「居住環境、真菌、感染、アレルギー」をキーワードとして検索を行った。

さらに、この検索でヒットした文献を以下の項目別に分類した。

空気質、生態、方法、予防、制御、生物活性、汚染、ハウスダスト、空気、湿度、免疫、毒素、シックハウスおよび *Aspergillus*, *Penicillium*, *Stachybotrys*, *Sporothrix*, *Alternaria*, *Chaetomium*, *Fusarium*, *Trichoderma*, *Cladosporium*, *Ustilago*, 皮膚糸状菌, *Candida*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*, 酵母、放線菌

検索は1966年より2002年までの情報を Medline および Science Direct で行った。

C. 研究結果

Medline および Science Direct の二文献検索法により検索を行った。Medline では、居住環境と真菌では343件、Science Direct では125件であった（表1）。両検索の表は、5年単位でまとめており、最近ほど多く古い年では一般にヒットする件数は少ない傾向にあった。Medline で1996-2000年では140件と最も多かった。居住環境と真菌に、アレルギーまたは感染で検索したところ、Medline および Science Direct とともに、健康被害の観点から感染よりアレルギーが多い傾向にある。Medline では、127件あり、特に1996年以降50件（1996-2000）、

40件（2001-2002）と1996年以降急激に研究が進んできた。一方1996年以前の5年間単位で21件（1991-1995）、7件（1986-1990）、1件（1981-1985）と遡るほどに少なかった。この傾向は Science Direct でも同様であり、1996年以降26件（1996-2000）、28件（2001-2002）となり、1996年以前ではそれまでの5年間単位で僅かに3件（1991-1995）、1件（1986-1990）と少なかった。

次に、キーワード「居住環境、真菌」でヒットした文献を、アレルギーを含めた感染性疾患と関わりのある用語で分類した。分類項目は居住環境、真菌、感染、アレルギー、空気質、生態、方法、予防、制御、生物活性、汚染、ハウスダスト、空気、湿度、免疫、毒素、シックハウスおよび *Aspergillus*, *Penicillium*, *Stachybotrys*, *Sporothrix*, *Alternaria*, *Chaetomium*, *Fusarium*, *Trichoderma*, *Cladosporium*, *Ustilago*、皮膚糸状菌、*Candida*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*、酵母、放線菌とした。

項目別に分類したところ、1966年から1995年頃までは該当する件数は少なく、1996年以降急激に件数が多くなってきた。この結果は Medline, Science Direct とともに同様な傾向をみることができた（表2）。Medline での検索では、アレルギーは1960年代1970年代ではほとんどなく、その後1980年代でわずかながら検索された。さらに1990年代になってから増え、特に1996年以降に多くなった。同じく感染については、1996年代以降ヒットする件数は少ないが、ほとんど変化することなくわずかに報告されている程度であった。

居住環境として健康被害と関連する因子には空気やハウスダストがあるが、空気に関しては空中浮遊或いは空中落下真菌の報告が主であった。しかし、いずれも件数は少なく1996年以降やや多くなりつつある。この傾向は特に Medline で知ることができ、一方 Science Direct では、1990年代に入ってからわずかに見られる程度であった。

さらに真菌の中でどの種が特に健康被害の観点から注目されるか検討した。すなわち、居住環境にみる普遍的な真菌として *Aspergillus*, *Penicillium*, *Stachybotrys*, *Sporothrix*, *Alternaria*, *Chaetomium*, *Fusarium*, *Trichoderma*, *Cladosporium*,

Ustilago、皮膚糸状菌、*Candida*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*、放線菌があり、これらと関連した文献数を年代別に示した（表3）。共通して確認された真菌は *Stachybotrys*, *Aspergillus* であり、他は *Alternaria*, *Trichoderma*, *Trichosporon* などであったが、件数は少ないことが分かり、特に Medline でその傾向を知ることができた。年代別にみたところ、*Stachybotrys*, *Aspergillus* とともに1996年以降に多い。他の真菌は著しく少なかった。

D. 考察

居住環境に分布する真菌による健康被害に関する問題は、近年特に住環境整備の観点から見直しされてきている。また、日本のように住宅構造上の問題とあわせて居住環境の快適空間を維持するための対策も必要となる。そのための研究課題として開始したが、居住環境に起因する多種多様な感染性疾患は多い。しかし、今回の文献検索によって分かるように1966年以降の真菌と感染性疾患と関わりのある文献検索を試みたが、ヒットする文献数は比較的少ないことがわかった。また特に1996年以前での文献は少なく、逆に1996年以降では急激に関係論文が多くなってきている。

項目別に分類すると、アレルギーと関連する文献が最も多かった。ただし、その傾向は1996年以降であり、それ以前での真菌とアレルギーの関連性認識は低いか、またはそれほど問題視されていないかである。1996年以降に急速に関係論文が多くなってきたのは、やはり、居住環境の空気質が健康に影響を及ぼすことが認識されるようになってきたからと思われる。また、真菌が重視されるようになってきたのは、他のアレルゲンであるダニ、ハウスダストとの関係や近年ある特定の真菌による乳幼児肺出血、さらに毒性を有す真菌による中毒も認識されるようになってきたからと思われる。このように居住環境の真菌と健康被害に関して、今後はさらに多方面から解析研究した報告がなされるものと思われる。

真菌についてみると感染性の強い皮膚糸状菌より住環境に普遍的分布をとるいわゆる腐生真菌がアレルゲンとして注目されてきている。例えば、*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Candida*,

Penicillium のような真菌である。また、*Stachybotrys* と関連する報告がここ数年多くなってきた。*Stachybotrys* は腐生真菌であり、土壌、植物を介して空中に浮遊、住構造物に付着し、条件が整えば容易に発育する真菌であるが、近年、乳幼児の肺出血原因真菌として注目されている。その因果関係を研究した論文が主に米国を中心にして報告されている。日本の居住環境での汚染事故例やこの真菌を原因とする乳幼児の肺出血も報告されていない。

Aspergillus, *Penicillium*, *Cladosporium* 等の真菌は空中、ハウスダストや住構造物での生息は普遍的であり、汚染原因真菌ともなり、むしろこの種による健康被害が心配される。

また、過敏性肺臓炎の原因真菌として *Cryptococcus*, *Trichosporon* 等が挙げられるが、現在国内での詳細な情報はほとんど知られていない。つまり、今回の文献検索においても居住環境での真菌の関与はその情報が依然として少ない。したがって、今後は臨床と菌学がより緊密に連携を取りながら研究を進めていく必要がある。この研究を進めるにあたり、1) 居住環境に存在する真菌を知り、健康被害を及ぼすであろう原因真菌にどのようなものがあるかを明らかにする。2) 具体的にどのような環境改善や対策をすれば予防や罹患率を低下させることができるか検討することが重要である。

このような研究は、感染症学・アレルギー学の医学に限らず、菌学や建築学を含めた超領域的な研究が期待される。建築衛生学的観点から、健康で快適な居住環境の維持管理法が確立することで、国民の健康の向上に大きく貢献するものと考えられる。

欧米では、Indoor Air Quality (IAQ) が医学、公衆衛生学の研究領域として確立しつつある。日本では、IAQ と健康被害をもたらす真菌について、特に *Stachybotrys chartarum* やマイコトキシン産生真菌である *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* などの居住環境分布についてはまだ研究が不十分であり、この領域についてさらなる研究が必要である。また、一般の居住環境を焦点にした国内での研究も非常に少ない。平成14年7月の「建築物衛生管理検討会」報告書、および室内ダクトにみる微生物汚染情報においても、真菌を含めた微生物による IAQ が議論

され、今後調査研究する必要性が指摘されている。

今後の課題として、居住環境から分離される真菌同定を行い、アレルギー性や感染性について検討する必要がある。居住環境中の真菌による健康被害が疑われた場合、患者から分離された病原体と環境由来の病原体の同一性について解析する。さらに、環境からの真菌を簡便かつ迅速に検出する目的で、抗原検出法や PCR 法などの臨床用キットの応用、そのための検体の処理法について検討せねばならない。真菌関連喘息患者の背景因子などの検討、真菌アレルギーの精製・分析と精製アレルギーを用いた病態機序の検討を行うなど研究せねばならないことが山積している。

文献検索から明らかのように、国外では注目されているが国内では検討されていない居住環境に由来する真菌の実態調査および病原性について、特に *Stachybotrys chartarum* の発育環境の研究を行うことも必要である。

本研究では、真菌が健康被害に関与する文献検索を平成14年度に実施し、その結果に基づいて15年度以降は、国立相模原病院および国立保健医療科学院との共同で「真菌アレルギー関与気管支喘息患者の居住環境等の背景因子の検討」について、成人喘息患者群中で真菌が原因アレルギーとして確定している患者宅の家塵、寝具塵中の真菌を測定し、環境アレルギー暴露量と感作・喘息症状増悪との関連を検討するとともに、居住環境中の換気状況、温・湿度等について建築学的な視点から検討を加え、居住環境真菌の管理・制御に関する具体的制御調査研究を行う予定である。

E. 結論

居住環境にみる真菌とその健康被害の観点から文献検索を Medline、Science Direct で行った。キーワードとして居住環境、真菌、アレルギー、感染の組み合わせで検索し、343件ヒットした。そのうち感染、アレルギーに関連した文献は38～127件であった。これらの文献を1966年から5年単位で見ると明らかに最近での報告数が多くなっている。また、居住環境の真菌と健康被害に関する用語別に分類したところ、空気質、ハウスダストおよび生活環境に普遍的

な真菌が関与しているものと結論された。

F. 健康危険情報

平成14年度は、居住環境にみる健康被害について真菌をキーワードとして文献検索を行った。その情報をまとめると、真菌による被害はまだ明確にされていないが、少なくとも健康被害の重要な要因となっており、今後はこうした情報を詳細に検討するとともに、居住環境における真菌制御に関する研究を進める必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1 「居住環境」「真菌」検索結果

	Indoor environment Fungi	Indoor environment Fungi Infection	Indoor environment Fungi Allergy
1966-1970	2	1	0
1971-1975	6	1	3
1976-1980	13	1	5
1981-1985	14	3	1
1986-1990	26	2	7
1991-1995	57	7	21
1996-2000	140	14	50
2001-2002	85	9	40
Total	343	38	127

Medline

	Indoor environment Fungi	Indoor environment Fungi Infection	Indoor environment Fungi Allergy
1966-1970	0	0	0
1971-1975	0	0	0
1976-1980	1	0	0
1981-1985	0	0	0
1986-1990	4	2	1
1991-1995	7	4	3
1996-2000	47	23	26
2001-2002	66	22	28
Total	125	51	58

Science Direct

表2 「居住環境」「真菌」検索結果（キーワードによる分類）

	アレルギー	空気質	生態	方法	感染	予防	生物活性	汚染	<i>Stachybotrys</i>	ハウスダスト	湿度	<i>Aspergillus</i>	免疫	毒素	シックハウス
1966-1970	0	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1971-1975	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
1976-1980	3	4	7	1	1	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0
1981-1985	2	3	4	2	2	2	1	0	0	1	0	1	0	0	0
1986-1990	7	8	6	1	0	2	1	2	0	0	2	0	2	0	0
1991-1995	9	16	5	3	2	3	3	4	0	1	1	1	1	1	1
1996-2000	39	32	18	13	11	9	11	3	9	5	8	4	3	7	4
2001-2002	23	9	15	4	6	3	4	5	5	6	1	4	4	0	1

Medline

	アレルギー	空気質	生態	方法	感染	予防	生物活性	汚染	<i>Stachybotrys</i>	ハウスダスト	湿度	<i>Aspergillus</i>	臭気	毒素	環境
1966-1970	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1971-1975	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1976-1980	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
1981-1985	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1986-1990	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
1991-1995	0	4	2	1	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0
1996-2000	9	16	6	17	0	2	9	3	2	3	1	1	2	1	2
2001-2002	9	16	1	16	1	1	6	8	2	0	7	1	4	2	3

Science Direct

表3 「居住環境」「真菌」検索結果（真菌種による分類）

	<i>Stachybotrys</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Alternaria</i>	<i>Trichosporon</i>	皮膚糸状菌	<i>Sporothrix</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Cladosporium</i>	<i>Ustilago</i>	<i>Fusarium</i>
1966-1970	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
1971-1975	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1976-1980	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
1981-1985	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
1986-1990	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
1991-1995	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
1996-2000	9	4	1	0	0	0	1	0	1	1
2001-2002	5	4	0	1	0	0	0	0	0	0
Total	14	12	3	2	1	1	1	1	1	1

Medline

	<i>Stachybotrys</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Trichoderma</i>	<i>Penicillium</i>	<i>Chaetomium</i>
1966-1970	0	0	0	0	0
1971-1975	0	0	0	0	0
1976-1980	0	0	0	0	0
1981-1985	0	0	0	0	0
1986-1990	0	0	0	0	0
1991-1995	0	0	0	0	0
1996-2000	2	1	1	0	1
2001-2002	2	1	1	1	0
Total	4	2	2	1	1

Science Direct