

平成15年度

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

深在性真菌症及び輸入真菌症対策に向けた  
総合的基盤研究

研究報告書

平成16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	
上原 至雅（国立感染症研究所）	1
分担研究報告書：わが国における輸入真菌症の実態	
わが国における抗 <i>Histoplasma capsulatum</i> 抗体保有率の検討	
亀井 克彦（千葉大学真菌医学研究センター）	23
分担研究報告書：わが国のヒストプラズマ症に関する調査	
菊池 賢（東京女子医科大学感染症科）	31
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）	37
分担研究報告書：ヒストプラズマ症の1国内部検例	
渋谷 和俊（東邦大学医学部病院）	49
分担研究報告書：造血器悪性腫瘍患者における真菌感染の診断・治療法の開発	
上 昌広（国立がんセンター中央病院）	55
分担研究報告書：コウモリ・グアノからの <i>Histoplasma</i> の検出および菌相解析	
杉田 隆（明治薬科大学）	59
分担研究報告書：真菌分子によって誘発する慢性炎症・難治性血管炎	
鈴木 和男（国立感染症研究所）	64
分担研究報告書：真菌の病原性および薬剤耐性機構の解明	
新見 昌一、上原 至雅（国立感染症研究所）	75

平成15年度 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

「深在性真菌症及び輸入真菌症対策に向けた総合的基盤研究」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	教授
分担研究者	菊池 賢	東京女子医科大学・感染症科	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	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
分担研究者	上 昌広	国立がんセンター・中央病院・薬物療法部	医員
分担研究者	杉田 隆	明治薬科大学・微生物学教室	講師
分担研究者	鈴木 和男	国立感染症研究所・生物活性物質部・第三室	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・第一室	室長
研究協力者	山口 英世	帝京大学医真菌研究センター	所長
研究協力者	染谷 孝	佐賀大学農学部・応用生物科学科・土壌環境学研究室	助教授

平成15年度厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

総括研究報告書

- ・ 深在性真菌症及び輸入真菌症対策に向けた総合的基盤研究 - - - 1

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)  
渋谷 和俊 (東邦大学医学部病院病理学研究室)  
上 昌広 (国立がんセンター中央病院薬物療法部)  
杉田 隆 (明治薬科大学微生物学教室)  
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)

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

平成 15 年度 厚生労働省 厚生労働科学特別研究事業  
総括研究報告書

「深在性真菌症及び輸入真菌症対策に向けた総合的基盤研究」

主任研究者 上原至雅 国立感染症研究所 部長

研究要旨：深在性真菌症及び輸入真菌症対策に向けた総合的基盤研究を行うために、1) 我が国のヒストプラズマ症に関する調査、2) コウモリ・グアノからの *Histoplasma* の検出および菌相解析、3) 本邦における「ヒストプラスミン皮内反応陽性例の疫学的検討報告」、および「国内感染例と考えられているヒストプラズマ症例報告」に関する文献的検討、4) わが国における輸入真菌症の実態、5) わが国における抗 *Histoplasma capsulatum* 抗体保有率の検討を行った。

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  
菊池 賢 東京女子医科大学・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  
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  
上 昌広 国立がんセンター・中央病院・薬物療法部・医員  
杉田 隆 明治薬科大学・微生物学教室・講師  
鈴木和男 国立感染症研究所・生物活性物質部・第三室・室長  
新見昌一 国立感染症研究所・生物活性物質部・第一室・室長

1. 我が国のヒストプラズマ症に関する調査

A. 研究目的

国内での発生が疑われるヒストプラズマ症について、定着の想定される環境からの分離、定着の想定される環境に接する機会の多い洞窟探検家へのアンケート調査を行った。

B. 研究方法

日本洞窟学会など洞窟研究、洞窟探検家団体などの協力を得て、日本各地の洞窟 25 箇所よりコウモリグアノサンプルを採取した。得られたサンプルは 5 倍量の滅菌生理食塩水を加え vortex 後、1 時間静置し、上清を直接及び 100 倍希釈したものそれぞれ 100 ml について、10 mg/L gentamicin、10 mg/L polymyxin B、20 mg/L aztreonam 添加 Mycosel 寒天培地 (BD) に塗布し、8 週間 25℃ で培養を行った。1 週間以降に生えてきた糸状菌について Sabouraud 寒天培地に継代培

養（巨大コロニー作成）、スライドカルチャーを行い、菌種同定を行った。

アンケート調査は日本洞窟学会や各地のアマチュア洞窟探検家団体のホームページ、メーリングリストなどを通じて洞窟探検家を対象に呼び掛けた。アンケート内容はヒストプラズマに関する認識、洞窟入洞後の呼吸器症状の有無、経験年数、入洞数、活動地域などについてで、2003年11月20日から2004年2月12日までに回収された106通の回答を集計した。また、調査を通じて半年以内に洞窟入洞後の呼吸器症状を訴えていた3名について、血清の抗ヒストプラズマ抗体価をラテックス凝集法及び沈降抗体法にて測定した。（倫理面への配慮）倫理規定に沿った。

### C. 研究結果

1) 国内洞窟内からのヒストプラズマ分離：解析した62サンプルからヒストプラズマは培養では検出されなかった。

2) 洞窟探検家に対するヒストプラズマに関するアンケート調査：洞窟入洞後に何らかの呼吸器症状を呈した人は17名（16.0%）あり、このうち1名は海外（ブラジル）でヒストプラズマ症に罹患していた。入洞地域の分布では、離島、近畿、山陽、関東地域の来訪が多い。また、回答者の居住地域分布では、関東、山陽の比率が高かった。入洞後に呼吸器症状を呈した17名と示さなかった89名と洞窟探検家の背景との相関関係においては、呼吸器症状を呈した人は症状を呈しなかった人に比べて有意にヒストプラズマを知ってい

る人が多く、年間入洞数が多く、年間入洞日数が長かった。

3) 有呼吸器症状者のヒストプラズマ抗体価の測定：アンケートに回答してくれた106名のうち、半年以内に入洞後に呼吸器症状を呈したエピソードがある3名について、血清の抗ヒストプラズマ抗体価をラテックス凝集法及び沈降抗体法にて測定した。両法ともいずれの検体からも抗ヒストプラズマ抗体は検出されなかった。

### D. 考察

輸入真菌症として知られているヒストプラズマ症は国内で報告されている40例の内、17%は国内での感染が疑われている。ヒストプラズマはコウモリの腸管内に生息し、海外ではしばしば洞窟に入洞後に呼吸器症状を呈する急性ヒストプラズマ症が発症し、「洞窟熱」として知られている。このため、我々は国内環境にヒストプラズマが定着しているかどうかをコウモリの多い洞窟環境内を対象に調査した。今回、調査した24箇所の洞窟の62サンプルからは未だヒストプラズマは検出されなかった。その理由として、ヒストプラズマは我が国では稀な疾患であり、実際に環境に定着しているとしても、それはごく限られた地域である可能性がある。また、今回の調査は2003年10月から2004年2月までの冬期、即ちコウモリの冬眠の時期に行われ、アンケート調査で入洞後に呼吸器症状を呈したとされる洞窟は対象に入っておらず、ヒストプラズマが検出される条件はあまり良

くなかった可能性がある。この結果から直ちに国内でのヒストプラズマ定着を否定するには無理があらうと考えられる。今後はコウモリが活動し始める春以降、また、今回のアンケートで明らかになった入洞後に呼吸器症状を呈する人が発生した洞窟につき、環境内からのヒストプラズマ調査を行う必要があると思われた。

抗ヒストプラズマ抗体についても今後、日本洞窟学会などの洞窟探検家の方々を対象に、症状の有無との関連性を大規模に調査する必要があると思われた。

#### E. 結論

日本国内洞窟 24 箇所からヒストプラズマ分離はならなかった。しかしアンケート調査から決して洞窟入洞後に呼吸器症状を呈する洞窟探検家は少なくなく、こうした症状の出現した洞窟環境とヒストプラズマとの関連について、引き続き調査が必要と考えられた。

### 2. コウモリ・グアノからの *Histoplasma* の検出および菌相解析

#### A. 研究目的

*Histoplasma capsulatum* を起因菌とするヒストプラズマ症は主要な輸入真菌症の一つであるが、国内感染と推定される症例が少なくない。また、動物における国内感染例も報告されている。このことから *Histoplasma* は我が国に存在している可能性が考えられる。南米を中心とした環境調査から本菌はコウモリあるいはその堆積糞(グアノ)からしばしば分離されている。本研究では、我が国に

*Histoplasma* が存在するか否かを調べるために様々な地域の洞窟・風穴から採取されたグアノから *Histoplasma* の検出を非培養法を用いて行った。またグアノの菌相解析も併せて実施した。

#### B. 研究方法

1) コウモリ・グアノサンプル：本研究班分担研究者である東京女子医科大学感染症対策科菊池賢先生より分与された 60 サンプルを実験に供した。

2) *Histoplasma* の検出：約 1 g のグアノにブレインハート インフュージョンブロースを加え 27℃で 3 日間培養、および滅菌生理食塩水に懸濁し、真菌 DNA を抽出した。ITS 領域上に、*H. capsulatum*、*H. duboisii* および *H. farciminosus* の 3 変種に共通な DNA 塩基配列を見出し特異プライマーを作成した。Nested PCR 後、PCR 産物を TA クローニングし、DNA 塩基配列を決定した。

3) グアノサンプル中の真菌相解析：約 0.5 g のグアノに YM ブロース(含、ペニシリン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール)を加え 27℃で 1 日培養し、培養液を同寒天培地に塗抹した。得られた酵母様コロニーの ITS1-5.8S-ITS2-D1/D2 26S rDNA 塩基配列解析を行い、当該菌株の同定を行った。なお、菌相解析は 44 サンプルについて行った。

#### C. 研究結果

1) *Histoplasma* の検出：*Histoplasma* 保

存株の DNA(分担研究者 楨村浩一保有)を用いて PCR の特異性を確認後、60 サンプルについて *Histoplasma* の検出を試みた。1 サンプルが PCR 陽性となったが DNA 塩基配列解析から陰性と判定された。本検出条件下では *Histoplasma* DNA は検出できなかった。

2) グアノサンプル中の真菌相解析：44 サンプル中 18 サンプルから酵母様コロニーが得られ、その内の 150 株の DNA 塩基配列を解析した。担子菌系酵母として、*Trichosporon prosum*、*T. laibachii* および unknown *Trichosporon spp.*、*Cryptococcus podzolicus*、および *Tremella sp.* が、子囊菌系酵母は、*Candida palmioleophila*、*C. lusitaniae*、*Debaryomyces hansenii*、*Hansenispora sp.* および *Saccharomyces cerevisiae* が分離・同定された。特に、*Trichosporon spp.* が高頻度に分離された(67%、12/18)。既知菌種に同定できなかった株は、分子系統解析から新種(7 菌種)と推定された。

#### D. 考察

今回、関東から九州に至る洞窟・風穴から採取されたコウモリ・グアノ中の *Histoplasma* の検出を試みたが、どのサンプルからも検出されなかった。南米を中心とした環境調査からコウモリあるいはそのグアノ中からの分離例は多く報告されていることから、今後も継続して分離を試みる必要があると思われる。

*Histoplasma* の分離は出来なかったもののグアノ菌相解析から興味深い知見を得た。分離された酵母の大部分は日和見真菌感染症の起原菌であること、また酵母陽性サンプルの大部分から *Trichosporon* が分離された。*Trichosporon* は深在性真菌症の起原菌のみならず我が国固有のアレルギー疾患とされている夏型過敏性肺炎の原因抗原でもある。これは環境中の *Trichosporon* の分生子を反復吸入することによって発症する III/IV 型のアレルギーである。*Trichosporon spp.* は血清学的には 4 型(I, II, III, I-III 型)に大別されるが、グアノから分離された株は II 型以外のすべての血清型が含まれていた。データには示さないが入洞後、呼吸器症状を呈した 3 例のうち 2 例から I および III 型に対する抗 *Trichosporon* 特異抗体が検出された。これは菌相解析の結果とよく相関する。従って、呼吸器症状の原因あるいは原因の一部に *Trichosporon* が関与している可能性が考えられる。今後も継続的な血清学および真菌学的な調査が必要である。

#### E. 結論

非培養法により洞窟・風穴から採取されたコウモリ・グアノ中の *Histoplasma* の検出を試みたが、どのサンプルからも検出されなかった。この結果から直ちに本邦に *Histoplasma* が存在しないとは結論づけられないため、更に広範囲な調査が必要である。またコウモリ・グアノの主要な構成菌は *Trichosporon* であった。本菌は夏型過敏性肺炎の原因抗原であることから、入洞に伴



う呼吸器症状との関連性が示唆される。

3. 本邦における「ヒストプラスミン皮内反応陽性例の疫学的検討報告」、および「国内感染例と考えられているヒストプラスマ症例報告」に関する文献的検討

#### A. 研究目的

本邦における輸入真菌症管理の目的で、先の厚生労働科学研究費（新興・再興感染症研究事業）研究班において、確実にして簡便迅速な本症の病原診断検査法の研究を行ってきた。しかし近年の症例報告と文献的検索によれば、本邦で最も大きな問題となり得る「輸入」真菌症であるはずのヒストプラスマ症の「国内発症例」とされる例が散見される。また、先の大戦後には駐留米軍によって本症起因菌が持ち込まれた可能性を勘案して、全国的なヒストプラスマ症感受性検査としてのヒストプラスミン皮内反応試験が行われており、その陽性率には関しては、地域差、職業間差が見られたと伝えられていた。そこで、次期に行うべき本症起因菌の国内潜在性に関する研究に先立ち、本邦における「ヒストプラスミン皮内反応陽性例の疫学的検討報告」、および「国内感染例と考えられているヒストプラスマ症例報告」に関する文献的検討を行った。

#### B. 研究方法

検索対象となる文献は、およそ 1950 年前後から 1960 年代までの邦文および欧文誌であるが、この年代の書誌に対する網羅的検索システムがないため、基本的に日本医真菌学

会の機関誌の第 1 号以降をすべて検索し、関連論文とその引用文献を抽出した。

#### C. 研究結果

本研究によって検索し得た文献を、「結論」項に示す。また、「ヒストプラスミン皮内反応陽性例の疫学的検討報告」として、本邦で行われたヒストプラスミン皮内反応試験の結果を見出した。また、「国内感染例と考えられているヒストプラスマ症例報告」として起因菌が分離培養され、かつ同定されている本症確定診断例は、次に要約する「ヒストプラスマ症大和症例」のみであった。

ヒストプラスマ症大和症例：1957 年に岡山で報告されたヒストプラスマ症大和症例は本邦第 1 例のヒストプラスマ症であり、かつその感染地が国内（岡山）であることが間違いなく、また国内感染例として起因菌が分離同定された唯一の例である。

症例：17 歳女性（無職）

主訴：微熱

家族歴：父は肺結核様症状で死亡（44 歳）、

姉は栄養失調で死亡（11 歳）

既往歴；生来虚弱

生活環境：採光不良な低湿地の老朽化した木小屋に居住

現病歴：微熱、咳嗽、全身倦怠、下痢、腹痛から、近医にて結核性腹膜炎と診断され、抗結核薬投与、人工気腹療法試行され、一時的に軽快するものの、症状の再発をみるため、済生会岡山病院入院となった。

入院時所見：肺 Xp 上、その他所見上粟粒結核様であるが結核菌培養は陰性、真菌培養も陰性であった。

入院後経過：入院後に施行した histoplasmin 反応が陽性であったことから、喀痰培養を頻回に試みたが菌の培養は得られなかった。その後症例の消化器症状は改善せず、さらには気胸を生じ、脱気を繰り返すも呼吸不全のため死亡した。

分離菌：剖検時に肺病巣の3カ所のみから *Histoplasma capsulatum* を分離し得た。抗酸菌は分離されなかった。

同定はスライドカルチャーによる形態学的観察と、温度依存的二形性の確認によってなされた。本菌は、後に L. Ajello らによって *H. duboisii* と同定されたと言われている。このとき分離された株のうちの一つは、*Histoplasma capsulatum* Okayama 56 Yamato (O-56) と名付けられ、その後の研究に使われている。また、日比野らも岡山株と称する株を研究に用いており、これも上述の3株のいずれかであったものと思われる。帝京大学医真菌研究センターには、東京大学医学部細菌学教室由来の *H. capsulatum* が保存されており、このうち保存略号 Hc-11,12,13 が済生会岡山病院大和株と記録されている。ただし、この3株の内、肺病変由来株は Hi-13 のみであり、他の株（喀痰由来）がここで論じている大和株由来のものとは考えにくい。また、帝京大学に保存されていたこれらの株は、既に発育能を失っていることが確認されたため、現在遺伝子解析を行っている。なお、同一由来の株は千葉大学真

菌医学研究センターに保存されていることが明らかになった。Hi-13 に相当する株は IFM5401(=MTU16013)であり、由来不明の喀痰分離株として Hi-11=IFM5400=MTU16011 がある。この株の遺伝子解析を現在施行している。

#### D. 考察

ヒストプラスミン皮内反応が、ヒストプラスマ症の既往を示唆することは、米国内で1945頃より報告されていた。この新技術を当時の日本に導入するきっかけとなったのは、駐留米軍であった。アメリカ大陸の風土病としてのヒストプラスマ症が本邦に持ち込まれているのではないかという危惧から、全国的なヒストプラスミン感受性試験が行われた。被患者はのべ44,158人(1949-1965)あった。しかし、当時のヒストプラスミン皮内反応液の交差反応性が不明な上に、既に本標品は製造を中止しており、入手が不能なため追試はできない。

本邦におけるヒストプラスミン皮内反応陽性率は概ね1%に満たないが、岡山県（特に鉾山地域）、宮城県（駐留軍キャンプ周辺）等の一部地域と、土壌取扱い業者においては2-42%の陽性率が見られることが分かる。また、各報告におけるこれら試験の評価は、3期に分かれる。第1期(1949-1953)：ヒストプラスミン皮内反応陽性例は国内ではほとんど見られず、本症は本邦で考慮を要さない。第2期(1953-1955)：ヒストプラスミン皮内反応は、土壌取扱い業者等で有為に高く、国内における本症起因菌の潜在を示唆するもの

である。第 3 期(1959-1965) : 国内におけるヒストプラスミン皮内反応陽性例は、本標品と交差反応性を示す土壌関連菌に対する暴露の既往を示すものであって、ヒストプラスマ症の既往を示すものでは必ずしも無い。

ここで第 2 期から第 3 期にかけての、本邦におけるヒストプラスマ症潜在の可能性に対して否定的見解へと変化した理由としては、本反応陽性率が高い地域から、本症患者が発生しない事が最大の理由であり、その他本反応陽性患者の胸部 X 線に特異的な所見が認められなかった事等が考えられる。

この問題に終止符を打つためには、現在のより特異性が高い血清検査法を用いて、これら皮内反応陽性率の高かった地域を中心として検査を行うとともに、確実な国内感染例を見いだす事が必要になるろう。

一方、本邦 1 例目となる大和症例については、培養、病理組織ともに充分検討されており、本症がヒストプラスマ症であったことはほぼ間違いないものと考えられる。その感染源は不明であるが、記載されている事実を考慮する限り、症例は国内で感染したものと考えるを得ない。

逆に、その後本邦でヒトまたは動物から報告されている「ヒストプラスマ症国内発症例」は、すべて診断が病理レベルであり起病因菌の分離同定がなされたものではないため、確定診断例と呼ぶには躊躇がある。

本症およびその起病因菌が国内に存在するか否かという、本症対策上最も重要な問題の一つを明らかにするためにも、想定されている

本症国内感染の確定診断例を一日も早く検討する必要がある。そのためには、ヒストプラスマ症に対する適切な情報を臨床および検査の現場に提供し、一般的な真菌とは異なり、長期の培養を要し、時に危険を伴う本症起病因菌の分離／培養／同定を可能な限り進めるように依頼し、またそのような真菌学的同定のプロセスを積極的にサポートする体制の整備が必要となるろう。

## E. 結論

「ヒストプラスミン皮内反応陽性例の疫学的検討報告」では、本法の交差反応性等に問題が提起され、本症既往者の集積等について十分な情報は得られなかった。しかし、本法陽性者に本症既往者が含まれている可能性は少なくない。現在のより特異性が高い血清検査法を用いて、これら皮内反応陽性率の高かった地域を中心として検査を行うとともに、確実な国内感染例を見いだす事が必要になるろう。そのためには、ヒストプラスマ症に対する適切な情報を提供し、本症起病因菌の分離／培養／同定のプロセスを積極的にサポートする体制の整備が必要である。

## 4. わが国における輸入真菌症の実態

### A. 研究目的

輸入真菌症（我が国に本来存在しない真菌による真菌症）はわが国固有の真菌症に比べ起病因菌が高病原性であり、国内における患者の発生は、医療制度を始め様々な問題の原因となる。「5. わが国における抗 *Histoplasma capsulatum* 抗体保有率の検討」の基礎調査

を兼ねて、わが国での発生状況に関し、調査、分析を行った。

## B. 研究方法

学会、論文などでの報告症例、オンラインデータベース、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、総合した。なお、コクシジオイデス症に関しては感染症法（４類）に基づく報告と照合し確認した。

## C. 研究結果

1) コクシジオイデス症：2002年と2003年に2例ずつの症例が確認され、総症例数は36例となった。この増加ペースはこれまでとほぼ同様であると考えられた。全症例を解析すると、年齢は12-55歳（平均33.7歳）で比較的若年であり、性別では男性87%女性13%で、圧倒的に男性に多く見られた。感染地では、79%が米国で感染しており、近年は中でもアリゾナにおける感染が目立って多かった。基礎疾患では、ほぼ全例で健康者に発症していた。予後では死亡率6.5%であり、ヒストプラズマ症に比べると比較的低値にとどまった。

海外の流行地における流行状況を検討してみると、アリゾナ州において依然として患者の増加が続いていた。

文献的に海外の情報を検討すると、米国において臓器移植に伴って重篤なコクシジオイデス症を発症した症例が報告されるようになった。これはdonorがコクシジオイデス症に感染しており、これを確認できないまま移

植された臓器から、recipientに感染が波及したものと考えられた。

なお、感染症法（４類）に基づく報告数と我々の調査に基づく報告数との間には、隔たりが大きく、より徹底した啓発活動が必要と考えられた。

2) ヒストプラズマ症：ヒストプラズマ症もコクシジオイデス症と同様、症例報告が続き、2002年に4例、2003年に2例が確認された。ただし、ヒストプラズマ症に関しては、後述するように感染症法に規定されていないため全数把握が困難であり、診断を受けながらも把握されていない患者数が相当あるものと推測される。総症例数は40例となり、年齢は17-74歳（平均42.5歳）、性別は男性76%女性24%で、コクシジオイデス症ほどではないものの男性に多かった。基礎疾患は30.8%に見られ、ほとんど基礎疾患を有さないコクシジオイデス症患者と対照的であった。感染地では中南米が多かったものの、海外渡航歴がないか、渡航歴のある場合でも渡航先が流行地域でない症例が約17%に見られ、これらは日本国内で感染した可能性が示唆された。死亡率は、ヒストプラズマ症全体で31.7%、重篤な基礎疾患を有する場合は61.5%に達し、コクシジオイデス症よりもむしろ高値であった。

海外の流行地域における状況を米国を例にとって見る、インディアナ州、ミシシッピ州とも明らかな増減はなく、比較的安定した状況が伺われた。

動物におけるヒストプラズマ症の集計を行

ったところ、引き続き症例が増加していることが明らかとなった。動物感染の場合、正診に至らない症例あるいは発表されていない症例などがヒトの場合に比べてさらに多いと考えられ、潜在的感染数は遥かに多いものと推測される。

3) パラコクシジオイデス症：新たな患者は2003年に1名認められたのみであり、総症例数は18例にとどまった。この新しい患者は、ブラジルから出稼ぎにきていた日系ブラジル人であった。

これまでの症例に関して分析すると、年齢は34-68(平均49.8歳)、性差については男性89%女性11%であった。感染地は大部分がブラジル、長期滞在者が多いことが特徴的であった。予後は、生命予後は比較的良好と思われるが、追跡不能者が多く詳細は不明であった。

#### D. 考察

1) コクシジオイデス症：症例の減少する気配は見えず、これまでと同様、厳重な注意が必要と考えられる。米国での実情を検討すると、特にアリゾナ州における症例が増加を続けているのは注意すべきである。わが国ではアリゾナ州における感染例が多く、アリゾナ旅行者への情報提供を含め相当の対応を検討する必要があると考えられる。今後、関係機関への知識の普及を徹底するとともに、米国などにおける実情を今後とも注意深く観察する必要がある。

海外において、臓器移植に伴う重篤なコク

シジオイデス症の発症が続発したことに關しては、わが国でも十分に留意する必要がある。これらの症例から読み取ることのできる重大なポイントとしては、1) これらの症例ではいずれもdonorが*Coccidioides immitis*を持っていることを認識されていない、2) コクシジオイデス症を発症したrecipientはいずれも激烈な経過をたどっている、という点があげられる。わが国において確認されているコクシジオイデス症の患者数はまだ決して多くはないが、軽症例がしばしば自然治癒するという事実、さらには最大の流行地であるカリフォルニア、アリゾナへのわが国からの渡航がきわめて多いという点から考えると、*C. immitis*の感染を受けながらも気づかれぬまま経過している患者数は相当数あるものとするのが自然であろう。将来これらの患者の臓器がdonorとして用いられた場合、米国の症例と同様の経過をとる可能性が充分考えられる。当然、recipientとなった場合の深刻さも同様である。わが国の移植医療の現場で、このような事態に的確に対処し得るかどうかはかなり疑問がある。医療体制の整備と啓発が欠かせない。

2) ヒストプラズマ症：ヒストプラズマ症は、流行地域での患者数は必ずしも増加していないにもかかわらず、わが国での増加は続いていた。この原因としては、1) ヒストプラズマ症のリスクファクターとなる免疫機能の低下した患者の増加、2) 本症の認知の向上に伴う正診率の増加、などの理由が考えられる。いずれにしても、ヒストプラズマ症は今後と

も増加する可能性が考えられる。

動物に感染する *H. capsulatum* とヒトに感染する *H. capsulatum* の異同については必ずしも明らかでない点が多く、この点についても今後検討する必要があるが、ヒトヒストプラズマ症において国内感染と思われる症例が相当数存在することを考え合わせると、ヒトに感染し得る *H. capsulatum* が我が国土に棲息している可能性が充分考えられる。

このように、本症に関しては特に1)死亡率が高いこと、2)今後とも増加していく可能性があること、3)わが国における風土病である可能性が考えられること、などの点から、今後様々な観点から調査研究を続ける必要があると同時に、またこの調査研究を補助する意味からも、ヒストプラズマ症を報告義務のある感染症4類などに規定する必要があるだろう。

3) パラコクシジオイデス症：これまでの検討から、わが国における患者の大部分が来日中の日系ブラジル人などのような、流行地に長期滞在した場合であることが明らかとなっている。近年の国内経済状態に伴いこれらの流行地からの流入は減少していると考えられ、今回患者数が少なかったのはこのためと考えられる。今後、わが国の経済状態の回復に伴い症例数が再び増加に転じる可能性が十分に考えられる。

#### E. 結論

・総数は、コクシジオイデス症 36 例、ヒストプラズマ症 40 例、パラコクシジオイデス症 18 例である。

・コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症は基本的に増加を続けている。

・輸入真菌症には今後とも注意が必要である。特にヒストプラズマ症には、国内感染の可能性など問題が多く、実態の把握と届出制度の設定が急務である。

#### 5. 抗 *Histoplasma capsulatum* 抗体保有率の検討

##### A. 研究目的

昨年までの我が班の研究結果より、本来輸入真菌症であるはずのヒストプラズマ症において、当該流高地域へ立ち入っていないにもかかわらず発症している例が相当数存在することが明らかとなった。これは、本症が輸入真菌症ではなく、起因菌である *H. capsulatum* が我が国内に棲息している「固有」真菌症である可能性を示している。これは他の輸入真菌症において同様の例が事実上認められないという現象と対照的である。また、本年度に引き続き行った実態調査によっても、同様の傾向が明確に示された。さらに本邦のイヌ、ネコなど小動物におけるヒストプラズマ症の報告も続いている。また、本症の致死率は約32%と輸入真菌症の中でも群を抜いて高く、本症がわが国の「固有」真菌症であるとする、医療体制の整備などその影響はきわめて大きい。

このように、ヒストプラズマ症がわが国の「固有」真菌症であるか否かは重要な問題であり、これを明らかにするために、まずわが国で *H. capsulatum* が棲息しているか否か、また国内に感染者がどの程度存在するかを把

握することが急務と考えられた。そこで、第一歩として一般人および high risk group と考えられる被検者における血清中の抗体の保有率を調査し、本邦における感染頻度を明らかにすることとした。

## B. 研究方法

これまでの症例検討から、本邦で感染したと推測される症例は、関東以西にほぼ限定されていることが明らかとなっている。また、世界的に見ても流行地域が温暖な地域に多いことなどを考慮し、沖縄県における一般人を調査し、これをグループ1とした。また、*H. capsulatum* が洞穴などにすむコウモリに感染している場合が多いことから、高頻度で洞穴に立ち入っていると推測される探検家・研究者のグループで呼吸器症状などを有する患者をグループ2とした。さらに、肺に局限したヒストプラズマ症が、一見肺結核症に類似していることから、肺結核患者で結核菌の検出されない群をグループ3とした。なお、海外渡航歴がないものの臨床的にヒストプラズマ症を疑い得る症例をグループ4とし、該当する患者が認められた場合に、検討対象に加えるものとした。

測定法としては IgM 特異的であるラテックス凝集法 (LA 法) および沈降抗体全体を検出する Immunodiffusion 法 (ID 法) を用いた。ID 法の測定は 25℃において、24 及び 48 時間後に行った

## C. 研究結果

グループ1は 20 名、グループ2は 4 名、

グループ3は 2 名の検体を検査し得た。グループ4については、対象となった患者は 1 名のみであった。

1 - 3 のいずれグループでも LA 法、ID 法とも陽性症例は確認できなかった。しかし、グループ4において、1 名の疑陽性患者を認めた。この患者は海外渡航歴がないものの、胸部 X 線写真上、ヒストプラズマ症を疑わせる所見が認められた症例である。経過は良好で、現在追跡調査を行っている。

## D. 考察

今回の検討では、high risk group として設定した group 2, 3 のいずれにも陽性者は確認されなかった。この原因として、1) 対象とした被検者数が少ない、2) 測定に用いた抗体自体が、感染後 1 年から数年で検出不能レベルにまで低下するという性質を持っており、既感染のマーカールとしては理想的ではない、などの理由が考えられる。特に今回は限られた時間内に研究を準備・実施したため、被検者を集める十分な時間的猶予が得られなかったのは事実である。これを改善するためには、まず 1) に対しては、予め十分な準備・実施期間を用意し、対照群の選定、説明などを行うことにより、十分な人数の被検者を設定することが必要であろう。2) に対しては、抗体測定ではなく皮内テストが最も持続時間の長い検査方法と考えられ、本研究の目的に最も適切な検査方法と考えられるが、検査用試薬が米国で販売中止となっており、米国でも疫学調査に支障を来しているという事実を考えると、わが国でも入手は困難であ

ろう。また、人体に直接接種する試薬であるため、安易に自己開発を試みることは倫理上厳に戒めるべきものとする。

代替法として、1) より高感度の抗体検出の開発・採用（ELISA 法など）、2) より持続性の長い検査方法の開発・採用（リンパ球刺激試験など）等が考えられるが、後者では検体の保存が困難であるという問題が予想される。なお、抗体測定のような血清診断法には、交差抗原性による特異度の問題が宿命としてついてまわるため、採用にあたっては、長所短所を含めた慎重な検討が必要であろう。また、近年の医療意識の変化に伴い、血液検査においては informed consent を徹底する必要があるため、あらかじめ担当医療機関の倫理委員会の承認を得るなど、時間をかけた下準備が必要である。

#### E. 結論

ヒト症例や動物感染の実態から見ても、我が国の国土に *Histoplasma capsulatum* が生着していないとは考えにくく、今後、より徹底した大規模な調査を時間をかけて行う必要があると考えられる。



## 洞窟入洞に関連した呼吸器症状についてのアンケートのお願い

<はじめに>

この度は「洞窟入洞に関連した呼吸器症状についてのアンケート」に御協力いただき、誠に有り難うございます。「厚生労働省 平成 15 年度厚生労働科学特別研究事業 深在性真菌症及び輸入真菌症対策に向けた総合的基盤研究」研究班として、厚く御礼申し上げます。ヒストプラズマ(*Histoplasma capsulatum*)は急性、慢性の呼吸器感染症を起こす真菌(かび)です。中南米、北米、東南アジア、アフリカ、オーストラリアなど世界各国で発生がみられ、米国では毎年 50 万人余りが感染しています。ヒストプラズマはコウモリや鳥類の腸管に生息し、これらの糞で汚染された土壌から検出されます。菌の含まれる土壌などの細かい粒子を吸い込むことにより、感染を起こします。

日本国内ではこれまでに数十例が報告されています。その多くは海外での感染ですが、一部にどうみても国内で感染したとしか思われたいないケースが存在します。こうしたケースの感染源は今もって不明ですが、国内でも既にヒストプラズマは定着している可能性があります。

急性ヒストプラズマ症は cave fever とも呼ばれ、洞窟探検家などが洞窟に入った後、1-4 週間して咳、頭痛、発熱、痰、筋肉痛などの風邪様症状で発症します。時に皮膚が赤くなる紅斑を伴います。レントゲン写真では所見がみられない場合も多く、診断は血液検査で行います。健康な方に発症した急性ヒストプラズマ症はほとんどの場合は、特別な治療を受けなくても治ってしましますが、一部に慢性ヒストプラズマ症へ移行し、長期に渡って症状が続くことがあります。このため、国内でも洞窟探検後に引いた「風邪」「インフルエンザ」で見逃されている可能性があります。また、国内には「ない」とされていることから、一般の医師にはほとんど認識されていない疾患であることから、見逃されている可能性も否定できません。

このような中で我々は、洞窟入洞とヒストプラズマ症との関連について調査する必要があると考えました。そこで洞窟入洞の機会が多い方々にアンケートをお願いしたいと思います。なお本調査で得られた情報は個人情報を含め、本研究以外には一切利用致しません。また調査結果は個人の特定が出来ないかたちで公表することをお約束致します。

「厚生労働省 平成 15 年度厚生労働科学特別研究事業  
深在性真菌症及び輸入真菌症対策に向けた総合的基盤研究」  
研究代表者：国立感染症研究所・生物活性物質部 上原 至雅

## 洞窟入洞に関連した呼吸器症状についてのアンケート

以下のアンケートにお答え下さい。(記入欄は必要に応じてコピーしてお答え下さい)

<1. 入洞歴> 約 ( ) 年

<2. 過去に入洞した地域: ( ) に○を入れて下さい>

北海道 ( ) 東北 ( ) 関東 ( ) 甲信越 ( ) 北陸 ( )

東海 ( ) 近畿 ( ) 山陽 ( ) 山陰 ( ) 四国 ( )

九州 ( ) 沖縄 ( )

離島 ( ) ・島名: ( )

国外 ( ) ・国名: ( )

<3. 入洞目的> ( )

<4. 入洞の頻度(平均日数/年間)> 約 ( ) 日

<5. 入洞した洞窟数(平均数/年間)> 約 ( )

<6. 入洞した洞窟の種類のおおまかな割合(%)>

鐘乳洞 ( ) 風穴 ( ) 火山洞窟 ( )

防空壕 ( ) 廃坑 ( ) その他 ( )

<7. 入洞後(1~4週間)に、せき・たん・発熱・倦怠感などを経験したことがありますか?

( ) に○を入れて下さい>

はい ( ) いいえ ( )

<8. 7. ではいと答えた方は上記症状に関連した事柄を具体的に教えて下さい>

1) a. 洞名 ( ) 入洞年・月 ( ) 頃

b. 経験した症状を選んで ( ) に○を入れて下さい

せき ( ) たん ( ) 発熱 ( ) 倦怠感 ( ) その他 ( )

c. 一緒に入洞した方で上の症状を示した方はいましたか?

はい ( ) いいえ ( )

d. 症状はどのくらい続きましたか ( )

e. 上記症状に関連して医療機関を受診しましたか

はい ( ) いいえ ( )

f. 上記eで「はい」と答えられた方は、医療機関名、受診日時をお書きください

医療機関名 ( ) 年・月 ( ) 頃

g. 上記eで「はい」と答えられた方は、その際にヒストプラズマ症と診断されましたか？

はい ( ) いいえ ( )

「はい」と答えられた方は下記h-jの質問にお答えください

「いいえ」の方はk-lの質問にお答えください

「はい」と答えられた方:

h. 診断根拠がわかれば

培養検査 ( ) 血液検査 ( ) 皮膚試験 ( ) レントゲン写真 ( )

その他 ( )

i. 感染した場所

国内 ( ) 具体的地名 ( )

国外 ( ) 国名 ( ) 具体的地名 ( )

j. 入院の有無 あり ( ) なし ( )

「いいえ」と答えられた方:

k. 診断名 ( )

l. 入院の有無 あり ( ) なし ( )

2) a. 洞名 ( ) 入洞年・月 ( ) 頃

b. 経験した症状を選んで ( ) に○を入れて下さい

せき ( ) たん ( ) 発熱 ( ) 倦怠感 ( ) その他 ( )

c. 一緒に入洞した方で上の症状を示した方はいましたか？

はい ( ) いいえ ( )

d. 症状はどのくらい続きましたか ( )

e. 上記症状に関連して医療機関を受診しましたか

はい ( ) いいえ ( )

f. 上記eで「はい」と答えられた方は、医療機関名、受診日時をお書きください

医療機関名 ( ) 年・月 ( ) 頃

g. 上記eで「はい」と答えられた方は、その際にヒストプラズマ症と診断されましたか？

はい ( ) いいえ ( )

「はい」と答えられた方は下記h-jの質問にお答えください

「いいえ」の方はk-lの質問にお答えください

「はい」と答えられた方:

h. 診断根拠 -もしわかればお答え下さい-

培養検査 ( ) 血液検査 ( ) 皮膚試験 ( ) レントゲン写真 ( )

その他 ( )

i. 感染した場所

国内 ( ) 具体的地名 ( )

国外 ( ) 国名 ( ) 具体的地名 ( )

j. 入院の有無 あり ( ) なし ( )

「いいえ」と答えられた方:

k. 診断名 ( )

l. 入院の有無 あり ( ) なし ( )

3) . . . . .

<9. 上記設問8以外でヒストプラズマ症と診断されたことがありますか?>

はい ( ) いいえ ( )

a. 「はい」と答えられた方に: 受診された医療機関と日時をお書きください

医療機関名 ( ) 年・月 ( ) 頃

b. 診断根拠がわかれば

培養検査 ( ) 血液検査 ( ) 皮膚試験 ( ) レントゲン写真 ( )

その他 ( )

c. 感染した場所

国内 ( ) 具体的地名 ( )

国外 ( ) 国名 ( ) 具体的地名 ( )

)

d. 入院の有無 あり ( ) なし ( )

e. 症状はどのくらい続きましたか ( )

<10. 入洞に関連して体調不良を起こす様な例を地元の方やグループの中で聞いた事があれば

具体的に教えて下さい>

<11. 2003年9月以前に「ヒストプラズマ」について御存知でしたか?>

はい ( ) いいえ ( )