

<12. その他 コメント・御質問等ありましたら御自由にお書き下さい>

<13. 性別・年齢・職業・居住地・海外渡航歴>

- 1) 男 () 女 () () 才
- 2) 職業 ()
- 3) 居住地：都道府県 ()
- 4) 海外渡航歴 ある () なし () 国名 () () . . .

御協力大変有り難うございました。

このアンケートの回答は11月30日までに

- 1) kikuti@clabo.twmu.ac.jp に御返送頂く
- 2) 03-3358-8995 東京女子医科大学 感染症科 菊池 賢 宛にファックスして頂く
- 3) 各所属団体代表者宛にメールで返信して頂く

のいずれかをお願いします。

なおご回答の内容について追加の御質問をお願いする場合がありますのでご了承下さい。

また洞窟入洞に関連した健康上の御相談がある方は下記（菊池）まで御遠慮なくお尋ね下さい。

連絡先

菊池 賢

東京女子医科大学 感染症科

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

電話：03-3353-8111 内線 39321、PHS 28923

Fax/直通電話: 03-3358-8995

E-mail: kikuti@clabo.twmu.ac.jp

洞窟グアノ採取のお願い

この度は洞窟のグアノサンプル採取に御協力いただき、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」研究班を代表しまして、厚く御礼申し上げます。

ヒストプラズマ (*Histoplasma capsulatum*) は人間に急性、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、特別な治療をしないでも治ってしまいますが、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、平成 15 年度厚生労働省特別研究事業でヒストプラズマの国内での感染源を調査する機会を得ました。ここでは全国の洞窟中の土壌—特にコウモリグアノ中にヒストプラズマが含まれるかどうか、調査したく存じます。本調査には日本洞窟学会をはじめ、皆様の御協力をいただけることになり誠に有り難く存じます。

サンプル採取の注意、方法、送付方法などにつきましては同封のプロトコールを御参照ください。

頂いたサンプルの解析結果につきましては、結果判明次第、お知らせ致します。但し、ヒストプラズマは培養に時間がかかる菌ですので、陰性であった場合の最終的な判定は 4 週間後になります。恐れ入りますが、結果の御連絡までには 1 ヶ月程かかることをご了承ください。

御不明な点がございましたら、下記連絡先まで、いつでも御連絡ください。また、私は東京女子医科大学病院で外来診療を行っております。もし、上記のような症状のある方がおられましたら、いつでも気軽に御相談ください。我々研究班ではいつでもヒストプラズマ症の診断・治療ができる体制を取っております。

どうか宜しくお願い申し上げます。

東京女子医科大学 感染症科
菊池 賢 拝

洞窟グアノ採取プロトコール

試料採取時の準備：

ヒストプラズマが洞窟内の土壌に含まれていても吸入することのないように、医療用サージカルマスクを用意しました。このマスクはヒストプラズマの胞子を通しませんので、着用していただければ、感染を防止できます。また、ヒストプラズマの胞子は皮膚についてもそこから感染することはありませんが、皮膚についたものを吸い込む危険性がありますので、手袋を用意致しました。このマスク、手袋をサンプル採取時にご着用ください。使用したマスク、手袋はビニール袋（同封しますが、どんな袋でも結構です）に入れ、サンプル送付時に一緒にご返送ください。こちらで処分致します。

試料採取：

50 ml の青いネジ蓋のついたプラスチックチューブがサンプルを入れるチューブです。蓋を取って、チューブをスコップ代わりにグアノ、土壌をかき取って下さい。量は多い方が有り難いですが、チューブに 1/5 位あれば大丈夫です。もちろん、小さなスコップなどで採ったグアノを入れても結構です。採取後は蓋を締め、一つの洞で何ヶ所か採っていただけるとは、場所がわかるように番号か名前をチューブにご記入ください。

調査用紙記入：

お手数ですが、同封の調査用紙を 1 サンプル 1 枚（一つの洞で複数のサンプルを採取いただいた場合には、サンプル番号と、それぞれの採取場所を御記入いただいても結構です）ご記入ください。

試料送付：

サンプルは洞窟毎に同封のジップロックフリーザー袋に入れ、調査用紙、使用済みのマスク、手袋とともに、同封の封筒に入れて、同封の着払い宅急便伝票で菊池宛（宛先は印字してあります）にお送りください。

どうか宜しくお願い申し上げます。

菊池 賢 拝

連絡先

菊池 賢

東京女子医科大学 感染症科

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

電話：03-3353-8111 内線 39321、PHS 28923

Fax/直通電話：03-3358-8995

E-mail: kikuti@clabo.twmu.ac.jp

平成 15 年 10 月 31 日

同封品一覧

- 1) 医療用サージカルマスクー50 個入り 2 箱
- 2) 手袋 M サイズ 100 枚入り 1 箱
- 3) 手袋 L サイズ (袋入り)
- 4) 手袋 S サイズ (袋入り)
- 5) サンプルチューブ 50 ml 25 個入り 2 袋
- 6) ジップロックビニール袋
- 7) プロトコール 30 部
- 8) グアノ採取のお願い 30 部
- 9) 調査用紙 100 部
- 10) 調査用紙記入例 30 部
- 11) 宅急便着払い伝票 30 部
- 12) 返送用封筒 30 枚
- 13) 輸入真菌症診断ハンドブック 1 部

足りないものがございましたら、下記まで御連絡ください。すぐに手配致します。

菊池 賢 拝

連絡先

菊池 賢

東京女子医科大学 感染症科

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

電話： 03-3353-8111 内線 39321、PHS 28923

Fax/直通電話： 03-3358-8995

E-mail: kikuti@clabo.twmu.ac.jp

ヒストプラスマ・アンケートおよび洞窟グアノ採取依頼団体名

団体名	HP 等
大阪芸術大学探検部	http://www.ouaec.com/
カマネコ探検隊	http://www.ne.jp/asahi/snow/cave/
関東鉱物同好会	http://www.asahi-net.or.jp/~ug7s-ktu/dokoka.htm
京都大学探検部	http://www.geocities.co.jp/CollegeLife-Club/1241/
JET	http://www4.ocn.ne.jp/~dfc/jet/
地底旅団 Rover 元老院	http://www.geocities.co.jp/Outdoors/2948/
東京スペレオクラブ	http://www.age.jp/~speleo/index.html
日本洞窟学会	http://www.NetLaputa.ne.jp/~ssj/
パイオニアケイピングクラブ	http://www.verte.co.jp/pcc/
富士山火山洞窟学研究会	http://www2.wbs.ne.jp/~fujicave/
山口大学洞穴研究会	http://sty.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~speleo/
その他	

(五十音順)

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

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 *Histoplasma capsulatum* 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

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

輸入真菌症および日和見真菌症の迅速診断法の開発

榎村 浩一 (帝京大学医真菌研究センター) - - - - - 37

ヒストプラズマ症の1国内剖検例

渋谷 和俊 (東邦大学医学部病院病理学研究室) - - - - - 49

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

コウモリ・グアノからの *Histoplasma* の検出および菌相解析

杉田 隆 (明治薬科大学) - - - - - 59

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

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

「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

1. わが国における輸入真菌症の実態

2. わが国における抗 *Histoplasma capsulatum* 抗体保有率の検討

分担研究者 亀井克彦・千葉大学真菌医学研究センター 病原真菌研究部門 教授

研究要旨

わが国における輸入真菌症の実態を引き続き調査するとともに、我が国内への定着が疑われている *Histoplasma capsulatum* (ヒストプラズマ症起因菌) について、血清学的な疫学調査を開始した。その結果、小規模な pilot study であったこともあり、抗体陽性者は確認し得なかったものの、海外渡航歴のない患者に1例疑陽性反応を認めた。また、実態調査では依然として国内感染を示唆される症例が高頻度(約17%)に認められ、国内で出生、発育した小動物における感染例も引き続き確認された。これらの結果を検討すると、ヒストプラズマ症がわが国固有の真菌症である可能性は高く、本症の危険性を鑑みると、大規模な疫学調査が急務と考えられた。

1. 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。「2. 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、引き続き調査、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. 結果(図1)

i). 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、ほぼ全例で健常者に発症していた。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(図2)。

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(表1)。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、より徹底した啓蒙活動が必要と考えられた。

ii) 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指定された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(表2)。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。

iii) 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、ブラジルからで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

i) 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、嚴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問題である。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は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 はいずれも激しい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アリゾナ、アリゾナへのわが国からの交流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考え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蒙が欠かせない。

ii) 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類などに指定する必要があるろう。

iii) 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。近年の国内経済の停滞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. まとめ

- ・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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 原著論文

- Ueda Y, Sano A, Tamura M, Inomata T, Kamei K, Yokoyama K, Kishi F, Ito J, Mikami Y, Miyaji M, Nishimura K : Diagnosis of histoplasmosis by detection of the internal transcribed spacer region of fungal rRNA gene from a paraffin-embedded skin sample from a dog in Japan. *Veterinary Microbiology* 94:219-224, 2003.
- Kamei K, Sano A, Kikuchi K, Makimura K, Niimi M, Suzuki K, Uehara Y, Okabe N, Nishimura K, Miyaji M: The trend of imported mycoses in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 9(1):16-20, 2003.
- Shigeo Endo, Takashi Komori, Giannina Ricci, Ayako Sano*, Koji Yokoyama, Akira Ohori, Katsuhiko Kamei, Marcello Franco, Makoto Miyaji, Kazuko Nishimura: Detection of gp43 of *Paracoccidioides brasiliensis* by the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method. *FEMS Microbiology Letters*, in press.

2) 学会発表

- 亀井克彦：ワークショップ輸入感染症の今-強毒真菌の世界的分布と輸入事例. 第52回日本感染症学会東日本地方会, 第50回日本化学療法学会東日本支部会, 第86回日本細菌学会関東支部会 2003 合同学術集会 プログラム・講演抄録集 2003.
- Sharmin Shahana, 大堀陽, 佐野文子, 亀井克彦, 山口正視, 竹尾漢治, 宇野潤, 宮治 誠, 西村和子：ウレアーゼ活性を示した *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. 真菌症フォーラム第4回学術集会.
- 佐野文子, 村田佳輝, 鎗田馨子, 亀井克彦, 西村和子：千葉県で発症したイヌヒストプラズマ症の1例. 千葉真菌症研究会, 2003.
- 亀井克彦：わが国の輸入真菌症の現状. 平成15年度希少感染症診断技術研修会.

3) 総説その他

- Makoto Miyaji, Katsuhiko Kamei: Imported mycoses: an update. *Journal of Infection and Chemotherapy* 9(2):107-113, 2003.
- 亀井克彦：強毒真菌 *Coccidioides immitis* 病態と病原性. *Molecular Medicine* 40 (8) : 934-939, 2003.
- 亀井克彦：輸入感染症の危険度-コクシジオイデス症. *成人病と生活習慣病* 33 (9) : 1107-1110, 2003.
- 亀井克彦：旅行感染症：コクシジオイデス症とヒストプラズマ症. *医学の歩み* 206 (6-7) : 419-422, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

A. 研究の背景：

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（「1. わが国における輸入真菌症の実態」参照）。

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. 研究の方法

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、肺に限局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. 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. まとめ

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。

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

主な輸入真菌症患者数の変遷

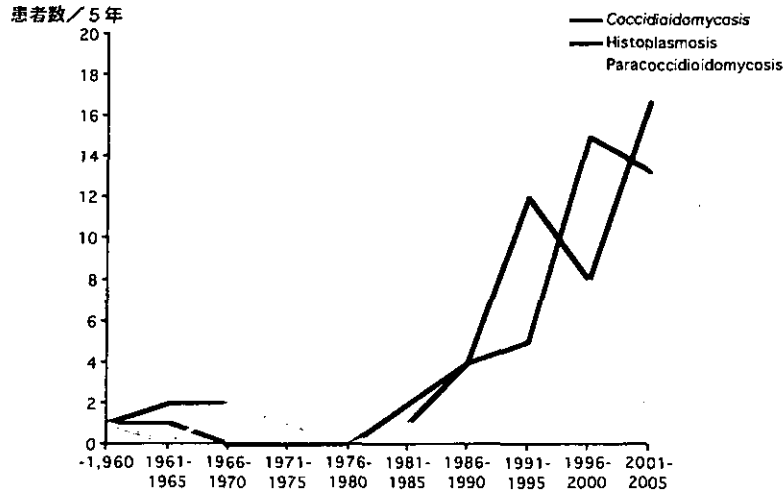


図1. わが国における輸入真菌症症例数の推移

アリゾナ州におけるコクシジオイデス症の発生数 (人口100,000人あたり)

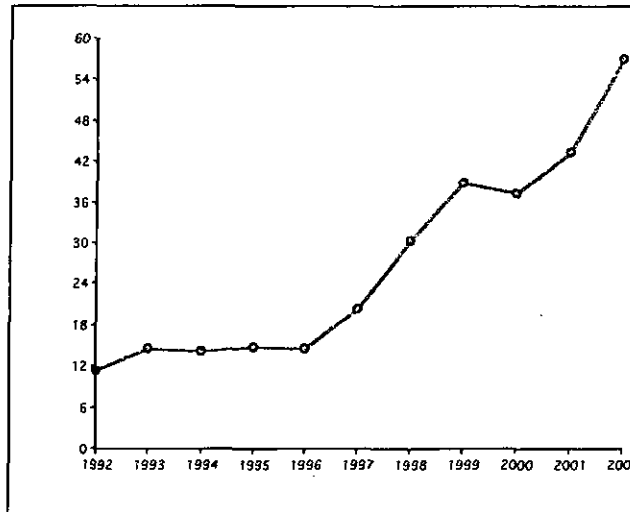


図2：米国流行地域におけるコクシジオイデス症の発生状況（アリゾナ州）

表1：臓器移植に伴うコクシジオイデス症の感染

年	報告者	移植臓器	転帰
2002	Tripathy	肺	生存*
2003	Wright	肝	コクシジオイデス症にて死亡
	Wright	腎	コクシジオイデス症にて死亡
	Wright	腎	生存**

*劇症肺炎にて呼吸不全となるも、治療にて回復

**予防的に抗真菌剤の投与を受け、コクシジオイデス症の発症は見られず

表2．我が国における動物のヒストプラズマ症

症例	動物種	年齢	性別	感染地	主な臨床症状	文献/備考
1	イヌ	8	雌	東京都	粘膜・皮膚	J Vet Med Sci. 60:863-5, 1998.
2	イヌ	3	雄	東京都	皮膚	真菌誌 42: 229-35, 2001.
3	イヌ	3	雌	熊本県	皮膚	真菌誌 42: 229-35, 2001.
4	ウマ	4	雌	栃木県	全身	J Vet Med Sci 63:1229-31, 2001.
5	ラッコ	4.75	雌	新潟県*	全身	J Comp Pathol 125:219-23, 2001.
6	イヌ	5	雌	東京都	皮膚	Vet Microbiol, 94:219-24, 2003.
7	イヌ	8	雌	千葉県	皮膚→全身	真菌誌 44 (増刊1号) : 76, 2003.
8	イヌ	12	雌	東京都	皮膚	膿からの遺伝子診断 (2003)
9	イヌ	4	雌	東京都	皮膚	膿からの遺伝子診断 (2004)

*；症例個体は日本で出生，親は輸入個体で，ヒストプラズマ症により死亡と推定されている。

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」
分担研究報告書

我が国のヒストプラズマ症に関する調査

分担研究者 菊池 賢 東京女子医科大学 感染症科 講師

研究要旨：国内発生が疑われるヒストプラズマ症について、定着の想定される国内環境のヒストプラズマ分布状況調査、定着の想定される環境に接する機会の多い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を行った。日本各地の鍾乳洞、風穴などのコウモリの生息する洞窟 24 箇所から採取したグアノサンプル 62 検体につき、ヒストプラズマの分離培養を試みた。これらのサンプルからヒストプラズマは検出されなかった。アンケートは日本洞窟学会などの呼び掛けを通じて日本在住の 106 名の洞窟探検家から回答が寄せられた。洞窟入洞後に何らかの呼吸器症状を呈した人は 17 名あり、年間入洞数が多く、入洞日数、経験年数が長い人に有意に認められた。これらの有症状者の中から半年内に呼吸器症状を呈した 3 名の血清抗ヒストプラズマ抗体価を測定したが、すべて陰性であった。今回調査した 24 箇所の国内洞窟環境からヒストプラズマ分離はならなかったものの、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、更に調査が必要と考えられた。

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 µl 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、洞窟 2002 年 11 月 20 日から 2003 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

国内洞窟内からのヒストプラズマ分離：表1にサンプル採取洞窟の地域、採取サンプル数の内訳を示す。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。

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：表2にアンケート回答者の背景を示す。洞窟入洞後に何らかの呼吸器症状を呈した方は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。表3に入洞地域の分布を示す。離島、近畿、山陽、関東地域の来訪が多い。表4に回答者の居住地域分布を示す。関東、山陽の比率が高かった。表5は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をみたものである。呼吸器症状を呈した方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。

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サンプルからはまた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ると考えられる。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々的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ス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スマとの関連について、引き続き調査が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表：平成 15 年度内はなし
2. 学会発表：平成 15 年度内はなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 調査洞窟地域、サンプル数

地域	洞窟数	サンプル数	概要
北海道	0	0	
東北	1	2	
関東	7	11	
甲信越	0	0	
北陸	0	0	
東海	3	3	
近畿	0	0	
山陽	4	20	
山陰	0	0	
四国	0	0	
九州	7	24	
沖縄	0	0	
離島	2	2	沖永良部 2
計	24	62	

表2. アンケート回答者背景

要素	数値
男女比	76 : 30
年齢	31.5±12.5*
海外渡航歴あり	69 (65.0%)
経験年数	9.0±10.1*
年間入洞日数	21.3±24.2*
年間入洞数	16.4±27.1*
海外入洞歴あり	33 (31.1%)
入洞後の呼吸器症状あり	17 (16.0%)
ヒストプラズマ症既往あり	1 (0.9%)
ヒストプラズマ認識あり	31 (29.2%)

*: 1SD

表3. 入洞地域

入洞地域	人数 (%)	概要
北海道	9 (8.4)	
東北	47 (44.3)	
関東	53 (50.0)	
甲信越	36 (34.0)	
北陸	5 (4.7)	
東海	42 (39.6)	
近畿	54 (50.9)	
山陽	69 (65.1)	
山陰	17 (16.0)	
四国	32 (30.2)	
九州	45 (42.5)	
沖縄	29 (27.4)	
離島	60 (56.6)	沖永良部 48, 八丈 7, 石垣、西表、徳之、三宅 各3

表4. 回答者居住地域

居住地域	人数 (%)
北海道	1 (0.9)
東北	1 (0.9)
関東	38 (35.8)
甲信越	4 (3.8)
北陸	0 (0.0)
東海	13 (12.3)
近畿	5 (4.7)
山陽	34 (32.1)
山陰	0 (0.0)
四国	3 (2.8)
九州	6 (5.7)
沖縄	1 (0.9)
計	106 (100.0)