

資料 8. 対照者採血の説明文書

「血清抗ヒストプラズマ・抗トリコスポロン抗体価調査研究」被験者の方へ

ヒストプラズマ (*Histoplasma capsulatum*) はヒトや動物に急性、慢性の呼吸器感染症を起こす真菌です。ヒストプラズマ症は世界各国で発生がみられ、特に米国では毎年 50 万人余りが罹患しています。ヒストプラズマはコウモリや鳥類の腸管に生息し、土壌にも含まれます。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、感染が成立します。日本国内にはヒストプラズマは存在しないとされ、ヒストプラズマ症は「輸入真菌症」と扱われています。しかし、国内ではこれまでに報告されたヒストプラズマ症 40 数例には国内で感染したと思われるケースが存在します。これらの感染源は不明ですが、国内環境に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 (洞窟熱) 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。そのほとんどは自然に治癒しますが、一部に慢性ヒストプラズマ症へ移行することがあります。このため、国内でも洞窟探検後に引いた「風邪」はヒストプラズマ症の可能性ががあります。我々が行った洞窟探検家の方に対するアンケート調査から国内の洞窟探検家の約 16% が洞窟入洞後に呼吸器症状を示していることが明らかになっています。また、日本の洞窟内コウモリグアノにはトリコスポロン (*Trichosporon*) が多く含まれることがわかりました。トリコスポロンは自然界に広く分布する真菌で、環境中の分生子を繰り返し吸入することで夏型過敏性肺臓炎を引き起こします。このため洞窟探検家にしばしばみられる呼吸器症状はトリコスポロンによる夏型過敏性肺臓炎の可能性も考えられます。我々は、洞窟探検家の方々の血液中のヒストプラズマ抗体、トリコスポロン抗体を測定しており、国内におけるヒストプラズマ症の発生の有無、場所をある程度推定し、有症状者と洞窟内の環境調査の関連性を明らかにしたいと考えております。その際に洞窟環境に接していない対照者の方々の検査が必要となりますので、今回採血をお願いする次第です。

本研究に御協力いただける方は、同意書、調査書の質問項目に必要な事項をご記入の上、採血を受けて下さい。血液は血算、CRP、抗ヒストプラズマ抗体、抗トリコスポロン抗体などを測定します。

本研究は研究終了後、学会で発表され、医学雑誌に投稿されます。本研究以外の目的で使用されることはありません。得られたデータにより、個人が特定されることはありません。

本研究にご参加いただいた被験者の方には、採血終了後に謝礼 (2000 円)をお支払い致します。どうか御協力の程、宜しくお申し上げます。

厚生労働省 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 国立感染症研究所 上原至雅

資料 9. 対照者採血同意書

同意書

研究担当者 東京女子医科大学 感染症科 菊池 賢 殿

研究名称：「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-日本国内血清抗ヒストプラズマ抗体価および抗トリコスポロン抗体価調査研究」

私は担当医師から上記研究の内容を、説明文書に基づき、十分に説明を受けました。私は担当医師の説明及び説明文書の記載事項をよく理解し承知した上で、本研究に参加することを私の自発的意志によって同意します。その証として以下に署名し、説明文書「日本国内血清抗ヒストプラズマ抗体価および抗トリコスポロン抗体価調査研究被験者の方へ」を受け取ります。

私は本研究に参加することに同意します。

被験者の方のご署名欄

平成 年 月 日

被験者氏名： _____ (自署)

住所： _____

担当医師の署名欄

平成 年 月 日

医師氏名： _____ (自署)

所属： 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学 感染症科

を経験されたことがありますか はい ・ いいえ

「はい」とお答えになった方は下記項目につき具体的にお書き下さい

- a. 洞名 () 入洞年月日 () 頃
- b. 経験した症状を選んで () に○を入れて下さい
せき () たん () 息切れ () 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. 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
- e. 診断名 ()
受診年・月 () 頃
- f. 上記受診時の症状はどのくらい続きましたか
()

14) 現在、せき・たん・発熱・倦怠感などの症状はありますか
はい (せき・たん・発熱・倦怠感・その他:) ・ いいえ

15) ヒストプラスマについて御存知でしたか はい ・ いいえ

16) 後日検査結果について、御報告したく存じます。さしつかえなければご連絡先をお書き下さい。

電話

ファックス

E-mail

郵送:

宛先氏名

郵便番号

住所

御協力ありがとうございました。

平成16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

コクシジオイデス症およびヒストプラズマ症など輸入真菌症国内発生状況の把握	亀井 克彦 (千葉大学真菌医学研究センター)	- - - - - 41
我が国のヒストプラズマ症ならびに「洞窟熱」類似疾患に関する調査	菊池 賢 (東京女子医科大学)	- - - - - 45
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)	- - - - - 59
呼吸器系細胞診検体に関する真菌検出感度と形態による菌種推定に関する研究	渋谷 和俊 (東邦大学医学部)	- - - - - 72
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)	- - - - - 80
国内コウモリ・グアノの菌相と入洞者血清抗体の解析	杉田 隆 (明治薬科大学)	- - - - - 85
真菌感染抵抗性の解析と治療の評価系の開発	鈴木 和男 (国立感染症研究所)	- - - - - 93
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)	- - - - - 98

分担研究報告書

コクシジオイデス症およびヒストプラズマ症など輸入真菌症国内発生状況の把握

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
渡辺 哲 千葉大学真菌医学研究センター

研究要旨 輸入真菌症の実態調査を行い、コクシジオイデス症を中心に増加を続けていること、prospectiveな調査を開始して以来初めて播種型コクシジオイデス症による死亡例が発生したことなどを明らかにするとともに、我国における輸入真菌症のパターンが変化しつつあること、医療体制における問題点が依然として多いことなどを指摘した。またヒストプラズマ症診断法の開発について、粗抗原を用いた基礎的な実験を行った。

1. 輸入真菌症の実態調査

A. 研究目的：これまでの研究によりわが国の輸入真菌症症例数は全体として増加傾向にあること、医療スタッフにおいて十分な知識が普及していないこと、その一方で、感染症法の対象疾患が限られていること等から、すべての症例を把握するのは困難であることなどを示してきた。この中でも輸入真菌症、特にコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症の増加については懸念が大きく、このまま増加を続けると深刻な事態が予想される。一方、これらの症例の増加時期がわが国の経済成長と合致しているため、経済状況が安定している現在、症例数が減少に転ずる可能性も考えられる。そこで、わが国における輸入真菌症の実態調査を行った。

B. 研究方法：

症例は以下の方法で収集した。すなわち1) 診断、治療法のコンサルテーションを受けるため、当センターの真菌症コンサルテーションサービスを窓口として主治医より接触のあった症例、2) 菌株の同定、抗体の測定などを目的として、真菌症特殊検査サービス等を窓口として依頼のあった症例、3) 感染症法4類報告、4) 醫學中央雑誌、日本呼吸器学会誌、日本感染症学会雑誌、日本医真菌学会誌、Medlineなどより報告症例を検索した。必要に応じて主治医に直接問い合わせを行ない詳細な経過を確認した。

C. 研究成果(図)：

1) コクシジオイデス症

総症例数は42例であった。2004年度は5例が確認され、prospectiveな統計をとり始めてから1年間あたりの症例数としては最高を記録した。全体の経過としてもこれまでの右肩上がりの増加傾向が持続していることが明らかとなった。また播種型コクシ

ジオイデス症に伴う死亡例が確認された。これは日本に居住する70歳の米国人(白人)に見られた症例で、Wegener肉芽腫を基礎疾患とし播種に至ったものと考えられた。本症例は、初期感染の再燃と考えられるが、肺炎にて発症し、培養、抗体測定などにより診断され、早期より治療を開始したものの、病巣は急速に広がり救命しえなかった。剖検において、*Coccidioides immitis*の全身初臓器への播種が確認された。なお、本症例の診療に当たっては、検査部との連携がスムーズでなく、輸入真菌症の特徴である感染事故が発生する危険性が示された。また、2004年の症例においては、感染地は5例中4例がアリゾナ、残り1例がカリフォルニアであり、近年見られるアリゾナ感染例の増加傾向が持続していることが確認された。

2) ヒストプラズマ症

2004年のヒストプラズマ症は3例認められ、ほぼ前年と同様であり、総計は43例となった。5年ごとの症例数という観点から見ると、緩やかな増加傾向にあると考えられた。感染地は1例はホンジュラスと考えられたが、1例は中南米およびマレーシアなどの流行地を広く旅行しており、確定できなかった。残り1例はこれまでしばしば見られた例と同様に感染地が必ずしも確認できなかった。また、長年にわたり診断に至らなかったヒストプラズマ性髄膜炎の症例が確認された。本例では血清診断法を用いず、起原菌を手がかりに診断を行うという手法が用いられたが、起原菌の確認に長期間を要し、結果的に診断に至らないまま長期間を経過していた。なお、動物のヒストプラズマ症は確認されなかった。

3) パラコクシジオイデス症およびその他の輸入真菌症

2004年にはパラコクシジオイデス症を始め、その他の輸入真菌症の報告は見られなかった。

D. 考察

今回の結果から、最も危険とされるコクシジオイデス症が、急速な勢いで増加を続けていることが明らかとなり、輸入真菌症の増加が我国の好景気（いわゆるバブル経済）に伴う一時的な現象でないことが示された。この原因の一つとして、今回の感染地として80%を占めたアリゾナでの患者数が増加が影響していることが考えられる。アリゾナでの増加が続く以上、わが国での症例の増加も当分の間持続するものと予測され、わが国にとって重要な問題と考えられる。

それぞれの症例の内容を見ると、コクシジオイデス症で全身播種に伴う死亡例が確認された点が重要と思われる。コクシジオイデス症は、もとより真菌症の中で最も危険なものとしてきたが、われわれの集計でも、これまで1961年の報告以来、過去43年間にわたって死亡例がなく、「感染力は強いが、生命予後は良好」という誤った印象を持たれがちであった。しかし、米国では毎年多数の死亡例、重症例が発生しており、これまでのわが国での症例は、むしろ特殊事情によると考えるべきであろう。これまでのわが国での症例を分析してみると、患者はいずれも若い留学生や企業より派遣されていたビジネスマンであり、基礎疾患のない健康な青年あるいは中年であったが、今回は、発症時Wegener肉芽腫を基礎とする免疫不全状態にあった点が大きく異なっている。今回の症例は、high risk groupが罹患すると、容易に重症化し致死的になる疾患であるというコクシジオイデス症の本質を再認識されるものであった。

また、この症例はこれまでの症例と異なり、幼少時の感染病巣からの再燃と考えられた。免疫不全を基礎とした再燃は重症化しやすいことが知られており、今後、わが国でも症例が増加していくにつれ、以前の感染の再燃という形での発症が増加することが予想される。また現在は大部分が初感染の症例であるため、診断の目安として「流行地への訪問歴+潜伏期間」から逆算して輸入真菌症であるかどうかを推測する方法が推奨されているが、再燃例ではこの方法は使用できない。このような疾患パターンの変化に対応するため、本症に関する医療従事者の教育と検査体制の充実が早急に求められる。

ヒストプラズマ症は3例認められ、計43例となった。うち1例は感染地が必ずしも確認できず、国内感染の可能性も考えられたが、これはこれまでの傾向と同様であり、本症の特徴と考えられた。

Histoplasma capsulatum の国内生息の有無につき、現在われわれのグループで進行している研究を推進する必要があるため示された。

また、長年にわたり診断に至らなかったヒストプラズマ性髄膜炎の症例では、菌が確認された後に抗体測定に依頼があり、陽性の結果を得た。しかし、

病態から見て抗体はかなり早期より検出可能であったと考えられ、実施していればより早期の診断に結びついた可能性が考えられる。この点で、本例は本症を積極的に疑うことの重要性を示唆する症例と考えられる。ともするとこの種の疾患は呼吸器内科医において特に関心が高く、ほかの領域ではやや関心が持たれにくい傾向があると思われるが、神経内科を含め広い範囲の医療従事者に知識を広めることが重要と思われた。

パラコクシジオイデス症は2004年は症例が見られなかった。これまで本邦における患者の多くがブラジル人であったことを考えると、近年の患者数の減少は、最大の流行地であるブラジルからの労働者の流入が著しく減少したことによると思われる。今後の経済状況や社会環境の変化に伴い、流入人口が増加すれば、症例数も急増する可能性が考えられる。マルネツフェイ型ペニシリウム症やプラストミセス症についても同様と考えられ、注意が必要である。

II ヒストプラズマ症血清診断に関する基礎的研究

A. 研究目的：

ヒストプラズマ症はわが国においてはコクシジオイデス症とともに1、2を争う頻度を持つ輸入真菌症である。また現在も症例の増加が続いており、医療上も重要な疾患である。本症の診断には、菌の培養、病理組織などがあるが、いずれも特殊な設備を要したり、観血的な手技が必要である。簡便な補助診断法として、抗体あるいは抗原を検出する血清診断法が行われているが、わが国の症例で用いてみると、感度が十分に高くないなど満足できる性能を持っているとは言い難い。そこで本疾患の簡便な補助診断法として血清診断法の測定系を確立するために、血清診断法開発の基礎研究を行った。

B. 研究方法

1) *Histoplasma capsulatum* 抗原の作成

Histoplasma capsulatum より抗原を作製した。千葉大学真菌医学研究センター菌株保存施設に保存してある菌株より *H. capsulatum* var. *capsulatum* (15株) および *H. capsulatum* var. *duboisii* (4株) を選択し、これらをPDBおよびBHIにて27/35°Cで1ヵ月および1週間振盪培養し、回収、洗浄の後、ガラスビーズにて破砕した。この上清を生食で洗浄して回収、フィルター滅菌の上、Lowry法にてタンパク濃度を測定の後、-80°Cに保存して適宜利用した。

2) 抗体の検出

ペトリディッシュ (φ8 cm) を用いて拡散用のアガプレートを作製し、免疫拡散法

(Immunodiffusion法, ID法) にて測定を行った。タンパク濃度を700 μg/ml に調整し、陽性コントロール

ール、陰性コントロールの血清（原液および濃縮液）と反応させ、25℃にて最大24時間および48時間後に判定した。また、比較のため市販の*Histoplasma capsulatum* 抗原を対象として用いた。なお、陰性コントロールは健常人血清を、陽性コントロールは市販の陽性血清を用いた。

C. 研究結果

24時間後、48時間後とも市販の抗原と陽性血清の組み合わせでは、明瞭なバンドを検出した。作製した抗原では、*H. capsulatum* var. *duboisii*より作製した抗原では、24時間後に太く明瞭なバンドを検出したが、時間経過とともに不明瞭になった。*Histoplasma capsulatum* より作製した抗原液では、24時間後に不明瞭なバンドを確認するも48時間後には検出できなかった。

D. 考察

これまでの研究班による症例検討から、市販されている抗体検出法は陽性率が低いことが示唆されており、臨床的に問題となっている。今回得られた基礎的なデータより、今後、抗原(culture filtrate, cytosol)、検出法の選択(ELISA, IFA, ID, CF)等の検討が必要と思われる。また、測定法確立のためには標準血清の入手が必須であり、今後、流行地の医療機関との連絡を密にする必要がある。

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増加を続けており、特にコクシジオイデス症の増加が注目される。
- ・2004年に過去43年間みられなかったコクシジオイデス症の全身播種による死亡例が見られた。
- ・症例の増加、重症化、あるいは慢性化、再燃化に伴い、より高い診断技術が求められるようになっている。
- ・事故につながる輸入真菌症取り扱い時の院内連携体制の整備を含め、わが国における診療体制、教育体制の見直しが必要である。
- ・ヒストプラズマ症血清診断法については、現在採用されている方法が低感度である点が問題であり、新たな開発について慎重に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 原著論文
なし

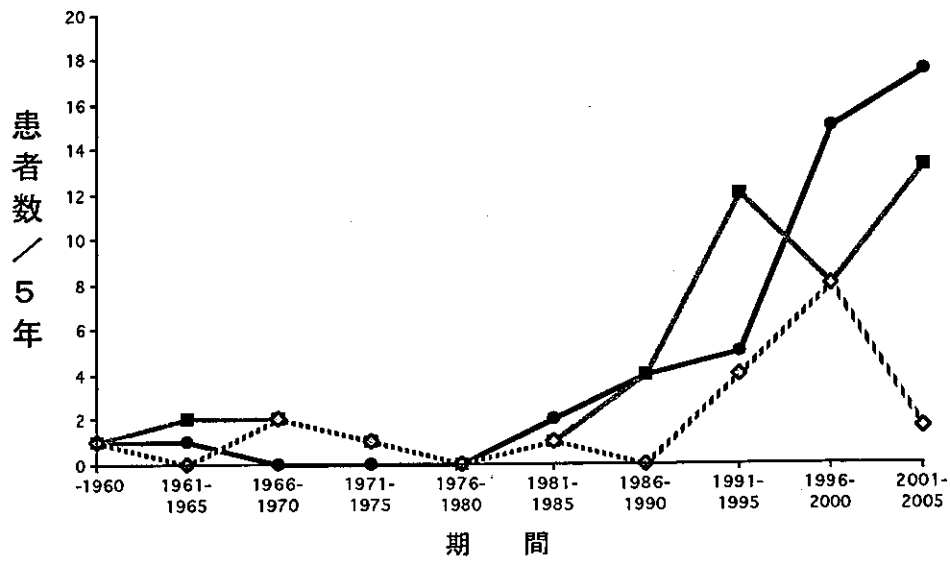
2) 学会発表
準備中

3) 総説その他

- ・亀井克彦：輸入真菌症の検査。検査と技術 32 (3) : 243-246, 2004.
- ・亀井克彦：わが国の深在性真菌症とその現状。臨床放射線 49(05) : 593-600, 2004.
- ・亀井克彦：知っておきたい真菌感染症—コクシジオイデス症。呼吸器科 6(1) : 93-98, 2004.
- ・佐野文子, 村田佳輝, 上田八千代, 猪股智夫, 亀井克彦, 西村和子：本邦における犬のヒストプラズマ症の疫学。獣医畜産新報 57 (8) : 669-670, 2004.
- ・亀井克彦：病原性真菌の今日的意味 (16) 9. 輸入真菌症 1) コクシジオイデス症 2) プラストミセス症。化学療法の領域 20 (9) : 1281-1285, 2004.
- ・亀井克彦：病原性真菌の今日的意味 (17) 9. 輸入真菌症 3) ヒストプラズマ症 4) パラコクシジオイデス症 5) マルネツフェイ型ペニシリウム症。化学療法の領域 20 (10) : 1445-1449, 2004.
- ・亀井克彦：強毒真菌の輸入感染。感染・炎症・免疫 34 (3) : 226-228, 2004.
- ・亀井克彦：深在性真菌症の多彩な臨床像 輸入真菌症の最近の動向。内科 94 (5) : 897-901, 2004.
- ・亀井克彦：II. 呼吸器感染症の診断と治療 : 5) 真菌感染症 6. コクシジオイデス・パラコクシジオイデス。日本胸部臨床 63(増刊) : 217-219, 2004.
- ・亀井克彦：わが国の輸入真菌症とその問題点。真菌誌 46 (1) : 17-20, 2005.
- ・亀井克彦：深在性真菌症—なぜ今また注目されているのか 1. 糸状菌感染症 アスペルギルス症, シュードアレシエリア症, 接合菌症。日本医事新報 4216 : 33-36, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



図：我国の輸入真菌症症例数の変遷
 コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症の増加が明らかである（●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）

分担研究報告書

我が国のヒストプラズマ症ならびに「洞窟熱」類似疾患に関する調査

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血清中の抗ヒストプラズマ抗体価の測定を行った。また、日本各地の鍾乳洞、風穴などのコウモリの生息する洞窟 41 箇所から採取したグアノサンプル 92 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。洞窟探検家 100 名（日本人 79 名、韓国人 21 名）、A 地方またはその近郊に在住する健常者 34 名ならびに東京在住の非洞窟探検家対照 48 名の採血を行い、抗ヒストプラズマ抗体を試みたが、抗体は検出されなかった。この結果から、我が国の洞窟環境がヒストプラズマに汚染されている可能性は低いものと考えられた。一方、洞窟内グアノの優勢菌種として夏型過敏性肺臓炎の原因としてよく知られている *Trichosporon* が検出され、昨年到我々が洞窟探検家を対象に行ったアンケート調査でも洞窟入洞後に何らかの呼吸器症状を呈した人は 16% に認められたことから、洞窟入洞後の呼吸器症状と *Trichosporon* の関連性を調査した。洞窟探検家は対照者と比べ、有意に洞窟に多い抗 III 型 *Trichosporon* 抗体が高く、入洞と関連した呼吸器症状の既往歴のある洞窟探検家では有意に SP-D が高値を示した。今回 19 名に実施した洞窟入洞前後での検査値変動では入洞後に CRP が有意に上昇していた。また、平尾台居住者や勤務者には更に高い抗 III 型 *Trichosporon* 抗体価が認められた。抗 III 型 *Trichosporon* 抗体価の陽性者は陰性者に比べ、有意に KL-6 が高値を示した。今回調査した国内 41 箇所の洞窟環境からヒストプラズマ分離は認められず、また、抗体陽性者もみられなかったが、洞窟入洞後に発症する洞窟探検家の呼吸器症状発症には洞窟環境 *Trichosporon* が何らかの関与をしている可能性が示唆され、また健常人対象者にも抗体価が高いことから、今後はさらに検査対象を広げて過敏性肺臓炎などの調査も必要と考えられた。

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、ならびに洞窟環境付近で生活、居住する住民の臨床症状、血液検査（炎症所見等）、血清抗ヒストプラズマ抗体等を調査すると同時に、国内各所の洞窟内コウモリグアノ

からの *Histoplasma capsulatum* 分離を試みた。

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 41 箇所よりコウモリグアノサンプル 92 検体（図 1）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。

血清抗ヒストプラズマ抗体の調査については、洞窟探検家 100 名 (国内 79 名、韓国 21 名) ならびに A 地方またはその近郊に在住する健康者 34 名を対象に同意を得た上で採血を行った (資料 1-4)。また、洞窟探検家 19 名については洞窟入洞前ならびに入洞 24 時間後の採血を併せて行った。得られた血液はラテックス凝集法ならびに免疫拡散法による抗ヒストプラズマ抗体 (分担研究者: 千葉大学亀井先生実施)、白血球数、好中球数、高感度 CRP、過敏性肺臓炎のマーカーである KL-6、SP-D を測定した。また、I, II, III, I-III 型 *Trichosporon* 抗体価の測定 (分担研究者: 明治薬科大学杉田先生実施) を行った。B 地方在住の健康人ボランティア 48 名の採血を併せて行い、同じ項目について検査した。

(倫理面への配慮) 国立感染症研究所ならびに東京女子医科大学の倫理規定に沿い、各倫理委員会倫理審査を受け、実施許可を得た。

C. 研究結果

国内洞窟内からのヒストプラズマ分離: 図 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 92 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。

洞窟探検家ならびに地域住民の血液検査: 表 1 に採血調査対象者の内訳を示す。表 2 に

は抗ヒストプラズマ抗体価の測定結果を示す。ラテックス凝集法、免疫拡散法いずれも陽性者はみられなかった。図 2-3 に各抗 *Trichosporon* 抗体価の測定結果を示す。A 地方居住者で抗 I 型 *Trichosporon* 抗体が洞窟探検家と比較して有意に高い値を示したが、健康対照との間に差は認められなかった。木造家屋の住民に発症する夏型過敏性肺臓炎との関連性を指摘されている抗 II 型 *Trichosporon* 抗体は洞窟探検家 1 名を除いてすべて陰性であった。一方、抗 III 型 *Trichosporon* 抗体については日本の洞窟探検家が B 地方在住対照と比較して有意に高値を呈したが、A 地方在住者は更に高値を示していた。B 地方在住対照者の測定は行っていないが、抗 I-III 型 *Trichosporon* 抗体についても同様の傾向が認められた。炎症反応のマーカーでは韓国の洞窟探検家の白血球数、好中球数が有意に高く、日本の洞窟探検家も B 地方在住対照に比べると高値を呈していた (図 4)。一方、CRP に差は認められなかった (図 5)。間質性肺炎、過敏性肺臓炎などのマーカーとされる KL-6、SP-D についてはいずれの群でも差は認められなかった (図 5)。

図 6 には過去 2 週間以内に別の洞窟に入洞していない洞窟探検家 19 名の洞窟入洞前、入洞 24 時間後に行った各炎症マーカー、KL-6、SP-D の変化を示す。入洞後には有意に CRP の上昇が認められた。入洞負荷により 19 名中 2 名に呼吸器症状が出現した (データ未提示)。

そこで呼吸器症状と洞窟探検家や地域住民に陽性者の多かった抗 III 型、抗 I-III 型 *Trichosporon* 抗体価と炎症所見、KL-6、SP-D との関連を調べた (図 7、8)。抗 III 型 *Trichosporon* 抗体陽性 (≥ 3) と KL-6 に有意の関係を認めた。また、入洞後の呼吸器症状

の既往のある洞窟探検家に対する検査成績（図9、10）では抗 *Trichosporon* 抗体価に有意差は認められなかったものの、症状を呈した洞窟探検家には SP-D が有意に高値を示していた。

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数例のうち約20%は国内での感染が疑われている。ヒストプラズマの感染源としては洞窟環境に棲息するコウモリ由来グアノ（堆積した糞）が以前から重要視されている。疾患としては洞窟入洞後に呼吸器症状を呈する急性ヒストプラズマ症として発症し、「洞窟熱」としてよく知られている。今回、調査した国内41箇所の洞窟の92サンプルからはヒストプラズマは検出されなかった。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。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ことは難しいが、少なくとも国内洞窟環境にヒストプラズマが普遍的に蔓延している可能性は低いと考えられた。洞窟探検家に血清抗体価測定でも陽性者がみられなかったこともこのことを支持する所見である。但し、抗ヒストプラズマ抗体の陽性持続期間はそれほど長くなく、今回調査した地域には国内発症ヒストプラズマ症で唯一、菌の培養されたC地区の検体、洞窟探検家、地域住民が含まれていない。このことから、今後、国内での発症が推察された地域での同様の調査が必要になるものと思われた。

一方、洞窟探検家が洞窟入洞後に呼吸器症状を呈する頻度は高く、「日本洞窟熱」とでも

いふべき新たな疾患の関与も推察される。今回の調査でも健常者に比較して、抗 III 型 *Trichosporon* 抗体が高値を示すこと、症状を有したことの洞窟探検家には SP-D のような過敏性肺臓炎で上昇するマーカーが高値を示していること、洞窟入洞によって CRP の有意な上昇がみられること、などアレルギー機序を介した洞窟由来 *Trichosporon* の何らかの関与が疑われた。これらの抗 *Trichosporon* 抗体価は一部の地域住民も高値を示したが、今回調査した地域と住民の数が限られること、調査した住民の中に呼吸器症状を呈しているヒトは認められなかったことより、この抗体価高値にどのような臨床的意義があるかどうかは現時点では不明である。*Trichosporon* 抗体価に関する全国調査は本研究班の本来の目的からはそれるが、今回の結果を踏まえ、調査の範囲を広げて正確な実態を把握する必要があると思われる。

E. 結論

日本国内洞窟41箇所から得られたコウモリグアノからはヒストプラズマは分離されず、洞窟探検家などの血清抗体価も陰性であった。但し、調査地区がまだ限定されており、国内での発症地域を中心に引き続き調査が必要と考えられた。洞窟入洞後の急性呼吸器症状についてはアレルギー機序を介した洞窟由来 *Trichosporon* の何らかの関与が疑われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表：

森澤雄司、菊池 賢、上 昌広、細川直

登. 深在性真菌症の現状と今後の展望.
内科. 99:937-951, 2004.

学会発表:

菊池 賢、杉田 隆、楨村浩一、亀井克彦、新見昌一、上原至雅. 我が国の洞窟環境のヒストプラスマ分布状況と洞窟探検家のヒストプラスマ症に関するアンケート調査. 第48回日本医真菌学会総会(横浜). 日本医真菌学会雑誌 45 (Suppl 1): 99, 2004.

Kikuchi K, Piao T, Yasunami T, To J,

Yamaura H, Totsuka K. Antifungal activity of aureobasidin A: a novel class of antifungal agent against pathogenic yeasts isolated from blood. 44th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, USA. , Abstract of the 44th ICCAC, American Society for Microbiology, 207 (F-841), 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

調査洞窟:41洞窟/92サンプル
(洞窟数/サンプル数)

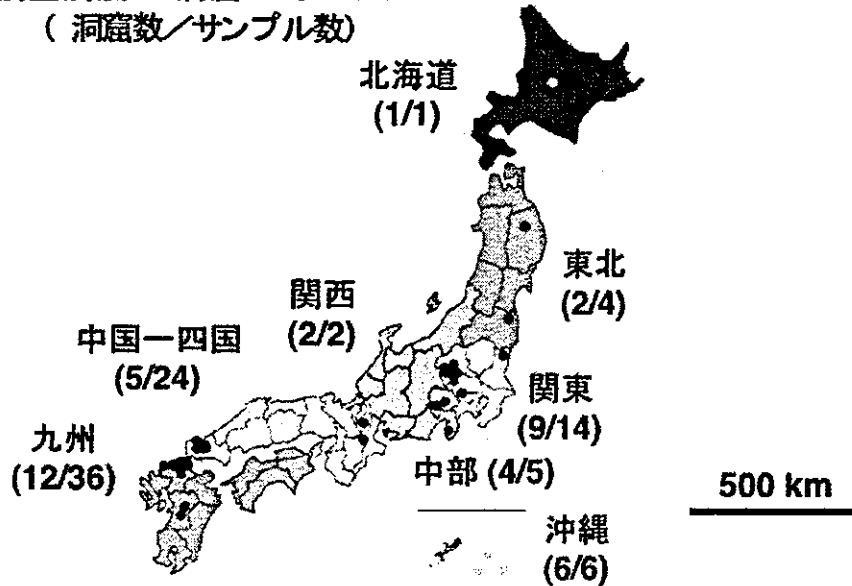


図1. 調査洞窟国内分布と採取サンプル数

表1. 対象者背景

項目	対象者				
	洞窟探検家 (日本) (N = 79)	洞窟探検家 (韓国) (N = 21)	A地域居住者 (N = 7)	A地域勤務者 (N = 27)	B地域居住者 (N = 48)
年齢 (平均 ±SD)	33 ± 14	29 ± 8	47 ± 20	45 ± 15	39 ± 10
年齢 (中央値)	32	26	49	46	37
年齢分布	16-73	18-48	24-69	19-67	24-69
男性数 (%)	61 (77)	20 (95)	0 (0)	13 (48)	44 (92)

表2. 抗ヒスト プラズマ抗体測定結果

抗体測定法	陽性数 (%)				
	洞窟探検家 (日本) (N = 79)	洞窟探検家 (韓国) (N = 21)	A地域居住者 (N = 7)	A地域勤務者 (N = 27)	B地域居住者 (N = 48)
ラテックス凝集法	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
免疫拡散法	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
M-band	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
H-band	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

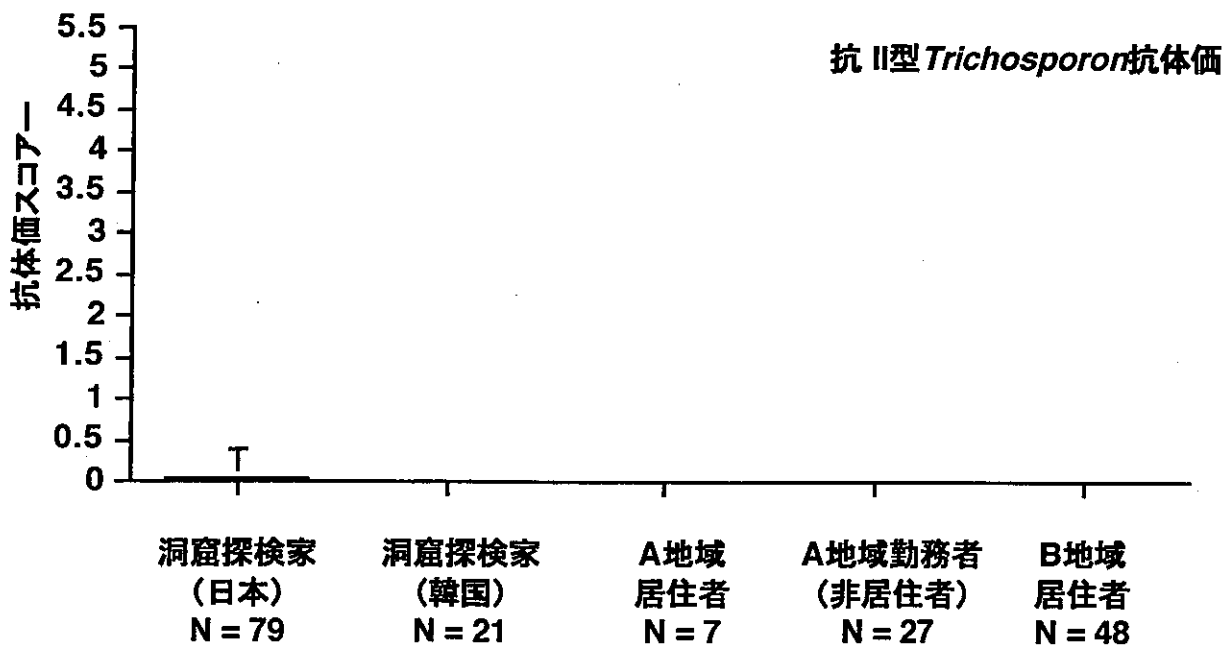
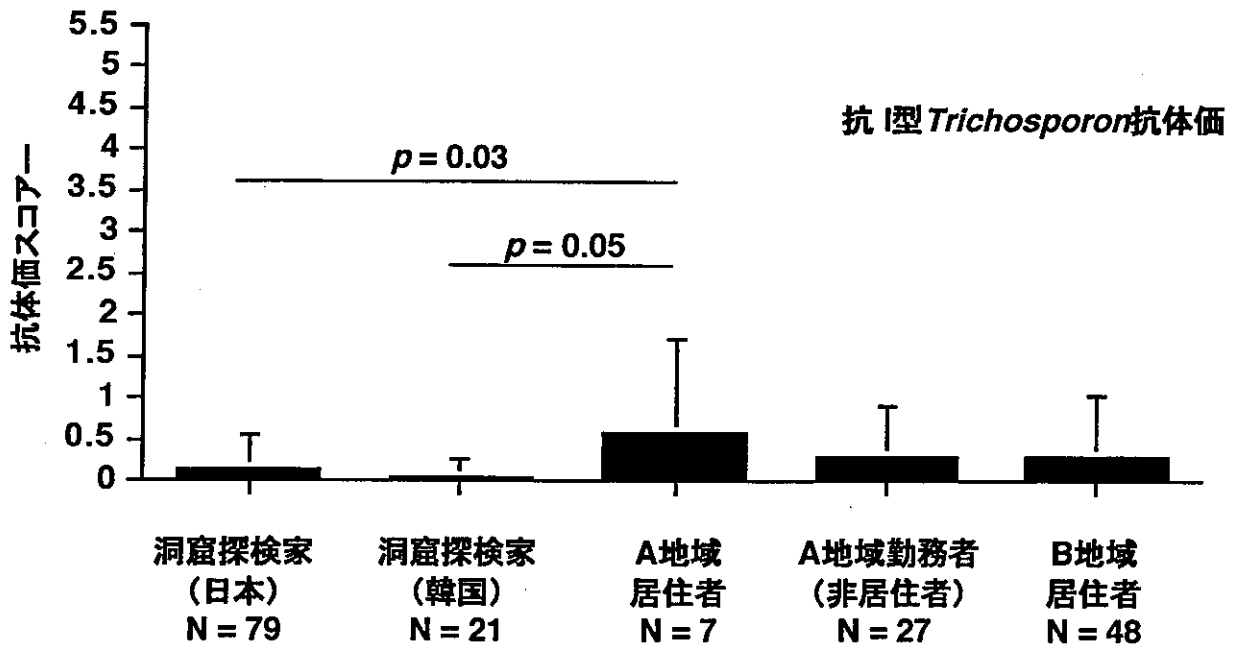


図2. 洞窟探検家、A地域居住者、A地域勤務者、B地域居住者血清中の抗 *Trichosporon* I, II抗体価の比較

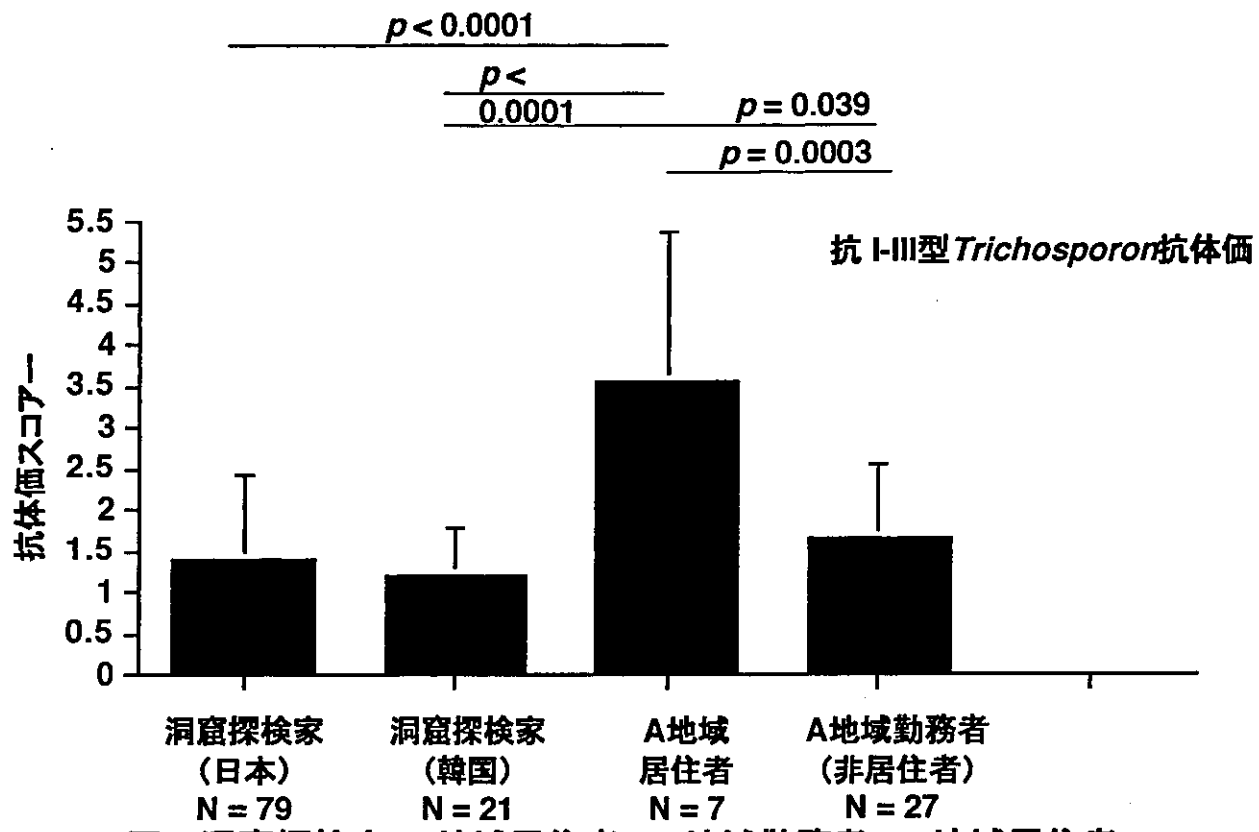
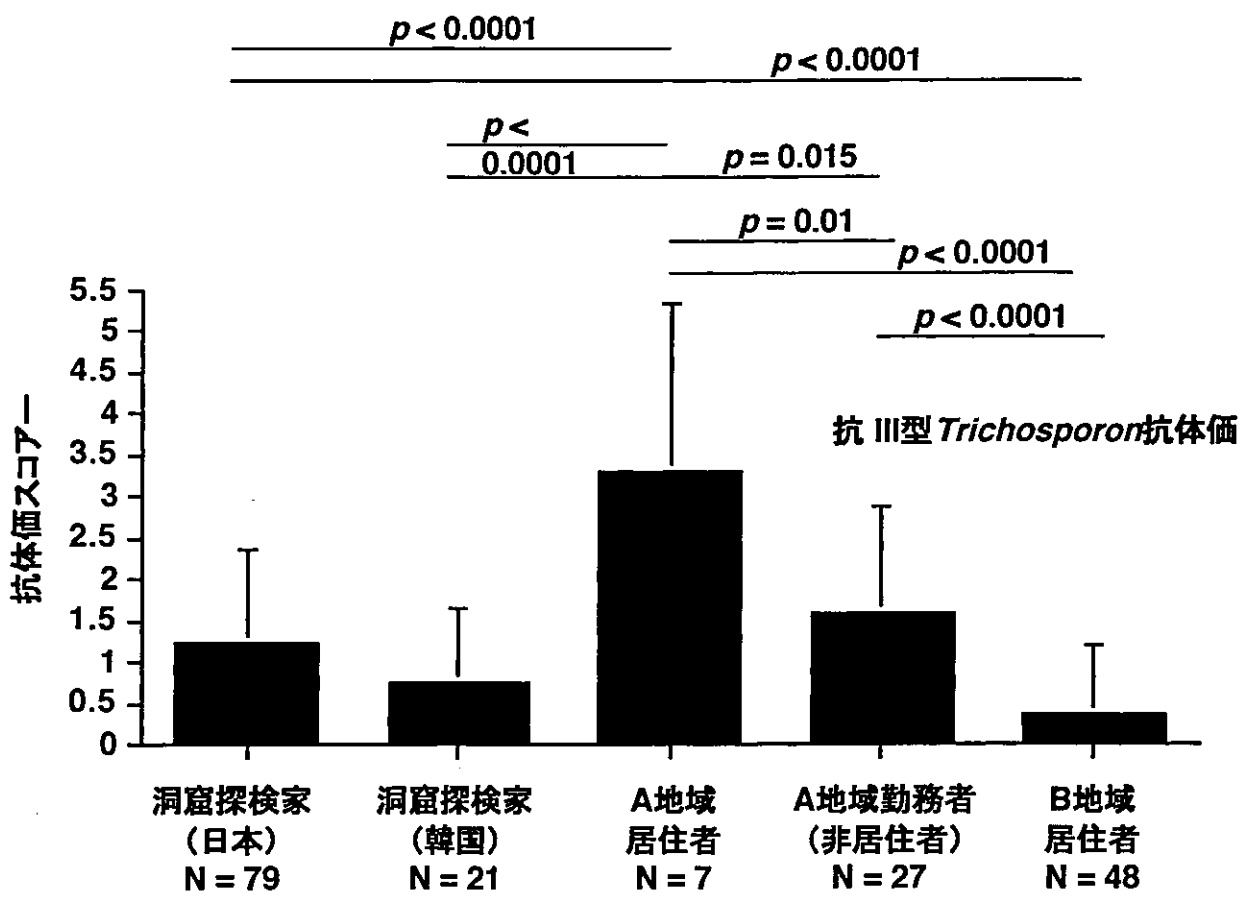


図3. 洞窟探検家、A地域居住者、A地域勤務者、B地域居住者血清中の抗 *Trichosporon* III, I-III抗体価の比較

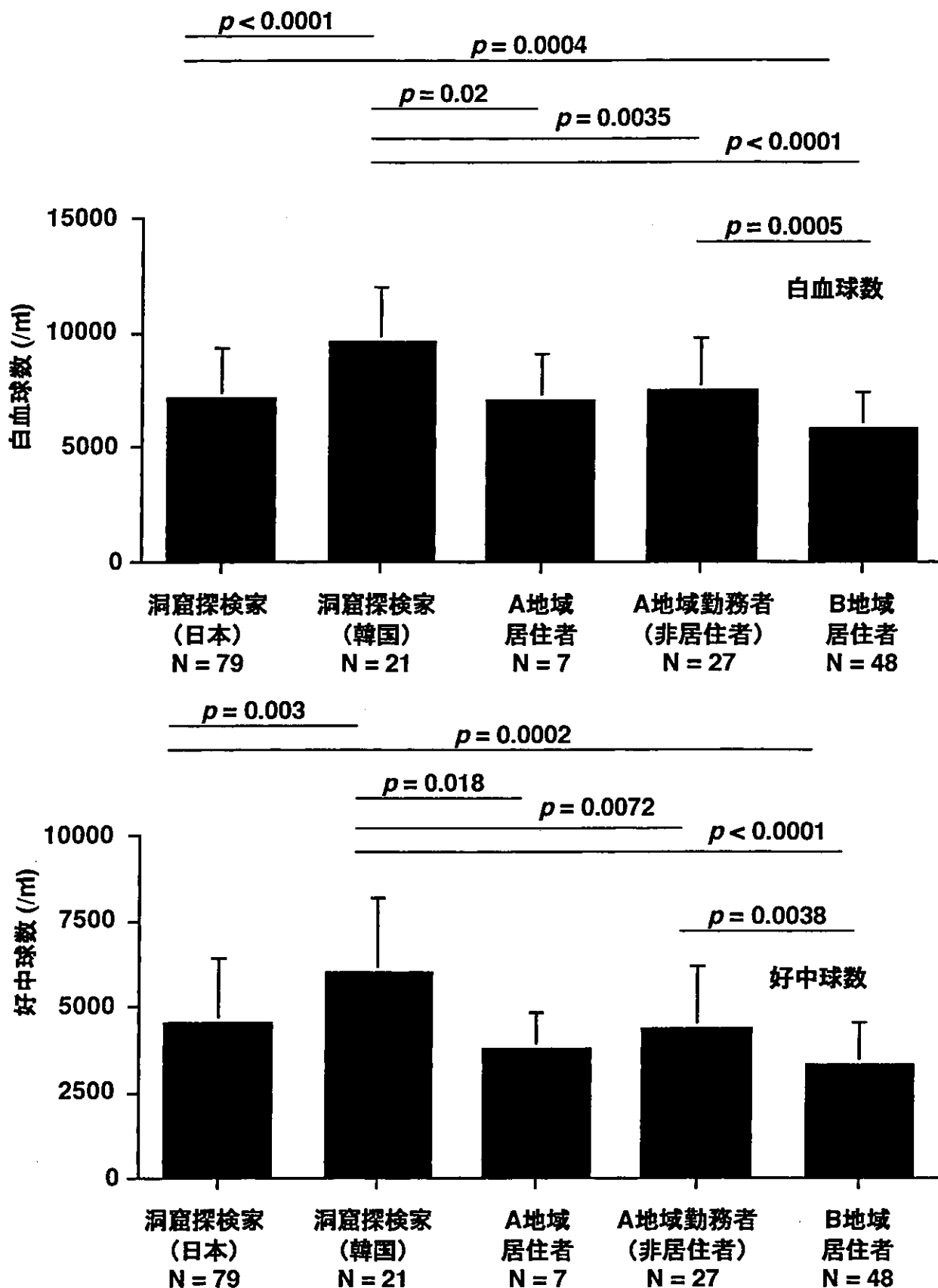


図4. 洞窟探検家、A地域居住者、A地域勤務者、B地域居住者の白血球数、好中球数の比較

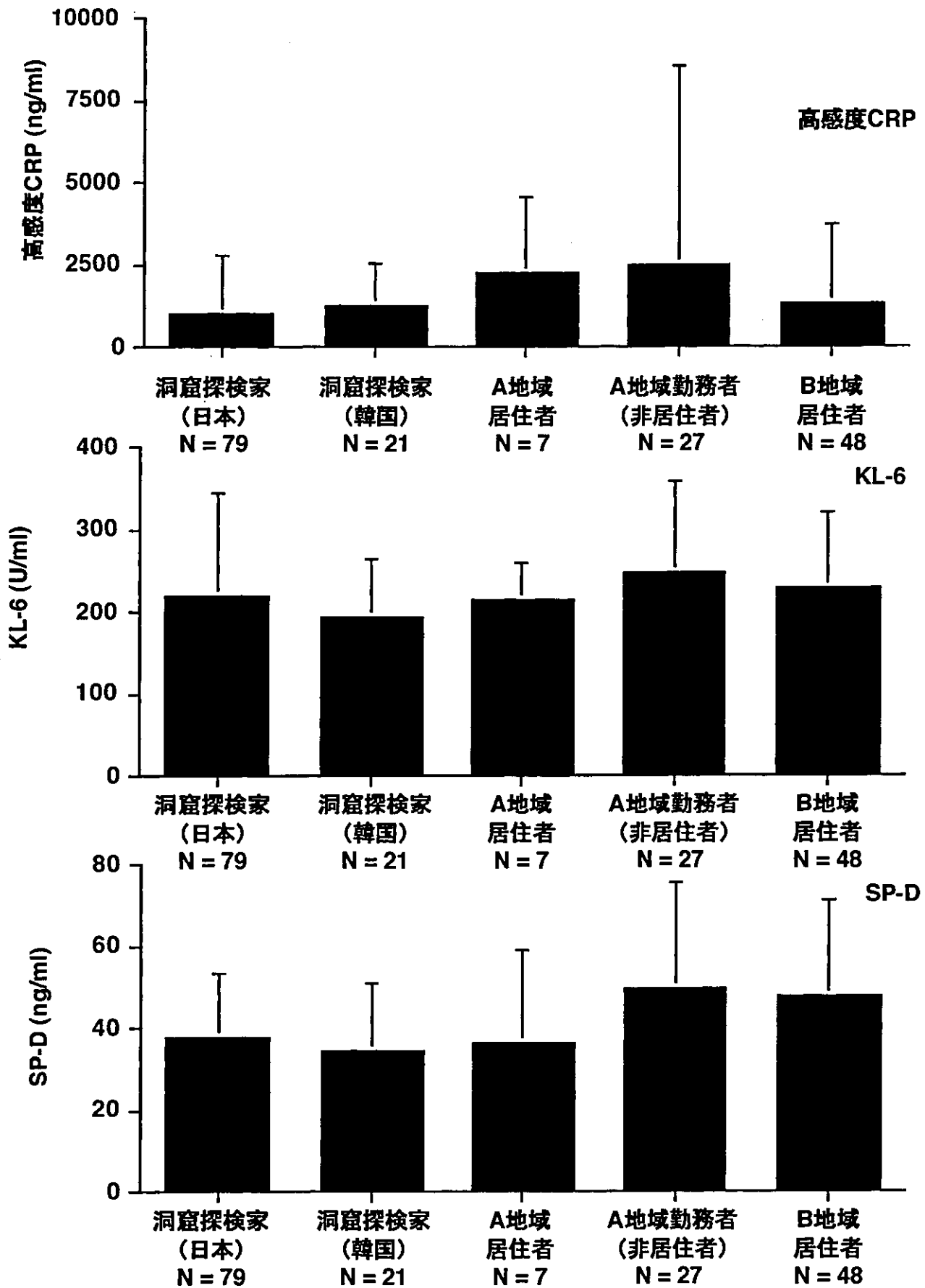


図5. 洞窟探検家、A地域居住者、A地域勤務者、B地域居住者の血清中高感度CRP, KL-6, SP-D値の比較

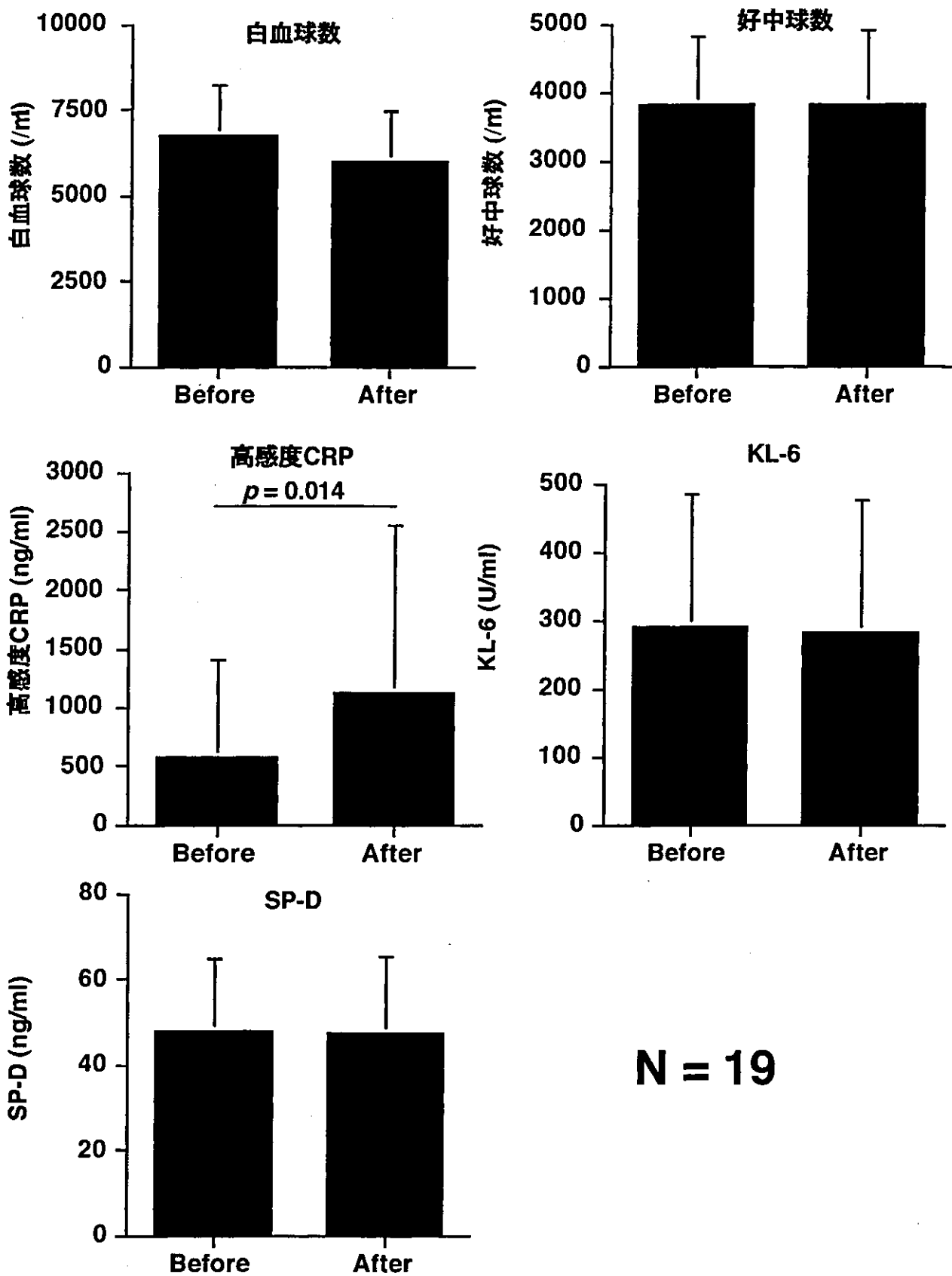


図6. 洞窟探検家の入洞負荷前後の検査成績の比較

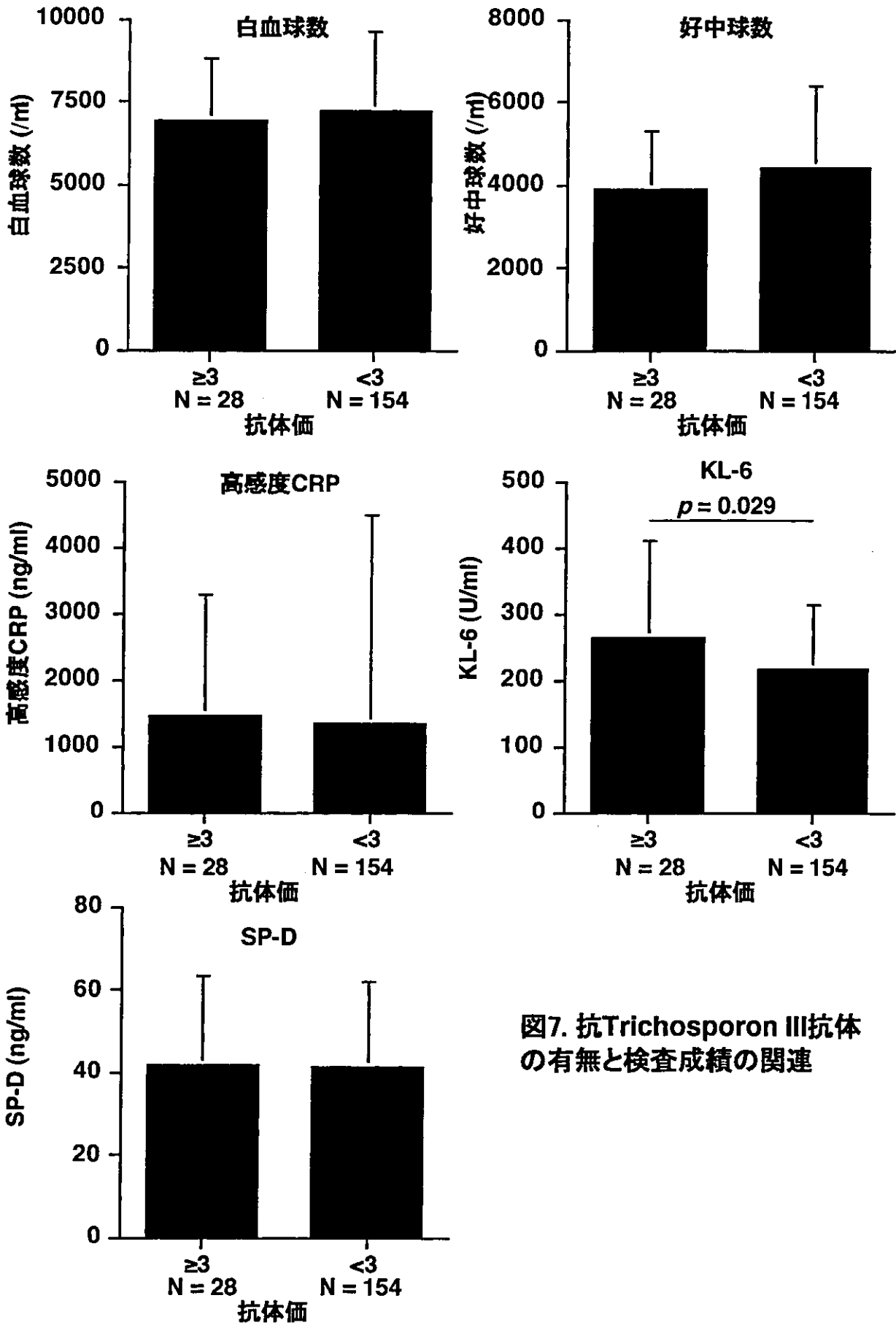


図7. 抗Trichosporon III抗体の有無と検査成績の関連