

例、*Rhizopus* sp. 1例、*Rhizomucor pusillus* 1例、*Rhizomucor septatus* 1例、*Cunninghamella bertholletiae* 4例、*Cunninghamella elegans* 1例であった(森 2003)。

2) 起因菌の分布: 自然界

3) 発生動向

Voriconazole 治療下のアスペルギルス症例において接合菌症の breakthrough が認められた (Kobayashi 2004)

Voriconazole 予防投与下の幹細胞移植症例において接合菌症の breakthrough が認められた (Marty 2004)

#### 考察

深在性真菌症は生前診断が困難であることから、その発生頻度は、剖検に基づく集計に比較して低い傾向が認められる。しかし、抗真菌化学療法等が比較的奏功するために経験治療等によって死亡に至らない一部の深在性真菌症の発症頻度については、剖検に

よって計り得ない。従って、症例背景と診断効率等によるバイアスを考慮の上、国内各施設における本症各疾患・病態別の発生頻度の集計を集積し、これを解析し続けることが、我が国の深在性真菌症対策上必須の情報基盤を与えるものとなろう。

今後以下の展望を以て検討を続ける。

(ア) 深在性真菌症を専門としない読者が本症の現状を理解し、必要な対策を講ずる際に必要となるデータブックとして(剖検集計と共)提供する。この際、剖検によってのみ集計がえられるフザリウム症、接合菌症等をはじめとする主要真菌症を収載する(調査項目案:表10参照)。

(イ) より詳細なデータを収集するために、深在性真菌症発生動向調査拠点病院を選定し、情報提供を依頼する。

(ウ) 冊子、およびウェブ上で公開する。

(エ) 年次的にデータの更新を行う。

表1 国内63施設骨髄移植患者における深在性真菌症発症率と、発症者死亡率

| 症例        | 母数  | 発生数(率)    | 発症者死亡率 |
|-----------|-----|-----------|--------|
| 骨髄幹細胞移植患者 | 935 | 37 (4%)   |        |
| 同種骨髄移植    | 414 | 26 (6.3%) | 81%    |
| ミ二移植      | 154 | 11 (7.1%) | 82%    |

表2 国内施設から報告された深在性真菌症例における真菌症・病型別発症頻度

| 深在性真菌症    | 病型     | Yoshida 1999 |      | Imataki 2004 |      |
|-----------|--------|--------------|------|--------------|------|
|           |        | 症例数          | 頻度   | 症例数          | 頻度   |
| カンジダ症     | 真菌血症   | 9            | 33%  | 6            | 16%  |
|           | 呼吸器感染  | 8            | 30%  | 2            | 5%   |
|           | 肝脾膿瘍   | 0            | 0%   | 1            | 3%   |
|           | 総数(再掲) | 17           | 63%  | 9            | 24%  |
| アスペルギルス症  | 総数     | 8            | 30%  | 16           | 43%  |
| フサリウム症    | 総数     | 0            | 0%   | 1            | 3%   |
| クリプトコックス症 | 総数     | 1            | 4%   | 0            | 0%   |
| トリコスポロン症  | 総数     | 0            | 0%   | 0            | 0%   |
| 接合菌症      | 総数     | 1            | 4%   | 1            | 3%   |
| 不詳        | 総数     | 0            | 0%   | 10           | 27%  |
|           | 総数     | 27           | 100% | 37           | 100% |

表3 東京都内4施設骨髄移植患者における侵襲性アスペルギルス症発症率と、発症者死亡率

| 症例        | 母数  | 発生数(率)    | 発症者死亡率 |
|-----------|-----|-----------|--------|
| 骨髄幹細胞移植患者 | 664 | 35 (5.3%) | 74.30% |

表4 移植臓器別真菌感染頻度

|            | 移植臓器 |        |       |       |      |
|------------|------|--------|-------|-------|------|
|            | 心臓   | 肺・心肺   | 肝臓    | 脾臓    | 腎臓   |
| 真菌感染発症率(%) | 0-32 | 15-35  | 7-42  | 18-38 | 0-14 |
| 重症化率(%)    | 77   | 85-100 | 53-67 | 38    | 6.1  |

表5 移植臓器別真菌感染頻度と起因菌

| 起因菌  |                     | 移植臓器別感染頻度(%) |      |       |       |       |
|------|---------------------|--------------|------|-------|-------|-------|
|      |                     | 肝臓           | 腎臓   | 心臓    | 肺・心肺  | 脾臓・腎脾 |
| 細菌   | 合計                  | 33-68        | 47   | 21-30 | 54    | 35    |
|      | CMV                 | 22-29        | 8-32 | 9-35  | 39-41 | 50    |
| ウイルス | HSV                 | 3-44         | 53   | 1-42  | 10-18 | 6     |
|      | VZV                 | 5-10         | 4-12 | 1-12  | 8-15  | 9     |
|      | <i>Candida</i> 属    | 1-26         | 2    | 1-5   | 10-16 | 32    |
| 真菌   | 糸状菌                 | 2-4          | 1-2  | 3-6   | 3-19  | 3     |
|      | <i>Pneumocystis</i> | 4-11         | 5-10 | 1-8   | 15    | -     |

表6 我が国のエイズ診療拠点病院における日和見疾患件年次推移

| 日和見疾患          | 観察年次(件数) |      |      |      |      |      | 総<br>数 | %    |
|----------------|----------|------|------|------|------|------|--------|------|
|                | 1995     | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |        |      |
| ニューモシチス肺炎      | 70       | 52   | 76   | 57   | 78   | 100  | 433    | 35.3 |
| カンジダ症          | 42       | 33   | 43   | 23   | 38   | 37   | 216    | 17.6 |
| サイトメガロウイルス感染症  | 37       | 36   | 34   | 27   | 33   | 42   | 209    | 17   |
| 活動性肺結核         | 21       | 14   | 27   | 23   | 30   | 23   | 138    | 11.2 |
| 非定型性抗酸菌症       | 13       | 13   | 25   | 8    | 14   | 15   | 88     | 7.2  |
| カポジ肉腫          | 9        | 8    | 7    | 2    | 9    | 17   | 52     | 4.2  |
| トキソプラズマ脳症      | 9        | 8    | 11   | 8    | 2    | 8    | 46     | 3.7  |
| クリプトコックス症(肺以外) | 10       | 5    | 9    | 5    | 8    | 8    | 45     | 3.7  |
| ヒストプラズマ症       | 0        | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1      | 0.1  |
| コクシジオイデス症      | 0        | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0      | 0    |

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」平成13年度報告書より改

表7 真菌性腹膜炎起因菌分離頻度とその推移

| 起因菌                       | 調査年度別分離頻度(%)       |                    |                     |
|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                           | 1989-1992<br>(38例) | 1993-1997<br>(75例) | 1998-2002<br>(121例) |
| <i>C. albicans</i>        | 73.7               | 68                 | 57.9                |
| <i>C. glabrata</i>        | 7.9                | 14.7               | 18.2                |
| <i>C. parapsilosis</i>    | 5.3                | 5.3                | 6.6                 |
| <i>C. tropicalis</i>      | 5.3                | 4                  | 5.8                 |
| <i>C. krusei</i>          | 2.6                | 4                  | 4.1                 |
| Other <i>Candida</i> spp. | 2.6                | 1.3                | 3.3                 |
| Other fungi               | 2.6                | 2.7                | 4.1                 |
| 合計                        | 100                | 100                | 100                 |

表8 国内 156 施設由来真菌血症起因菌 535 株に見る起因菌の分離頻度

| 菌種                       | 分離菌株(数) | 分離頻度(%) |
|--------------------------|---------|---------|
| <i>C. albicans</i>       | 218     | 40.7    |
| <i>C. parapsilosis</i>   | 123     | 23      |
| <i>C. tropicalis</i>     | 62      | 11.6    |
| <i>C. glabrata</i>       | 96      | 17.6    |
| <i>C. krusei</i>         | 13      | 2.4     |
| <i>C. guilliermondii</i> | 7       | 1.3     |
| <i>C. lusitaniae</i>     | 3       | 0.6     |
| <i>C. famata</i>         | 4       | 0.7     |
| Others                   | 9       | 1.7     |

表9 真菌血症に併発した眼内炎の頻度・起因菌とその推移

| 起因菌                             | 眼内炎／真菌血症   |             |
|---------------------------------|------------|-------------|
|                                 | 1988-1990  | 1995-1999   |
| <i>C. albicans</i>              | 9/19       | 7/7         |
| <i>C. albicans</i> FLCZ 耐性菌(再掲) | 0/0        | 2/2         |
| <i>C. parapsilosis</i>          | 0/0        | 0/3         |
| <i>C. tropicalis</i>            | 0/0        | 3/3         |
| <i>C. glabrata</i>              | 0/0        | 3/4         |
| <i>C. krusei</i>                | 0/0        | 1/1         |
| Others                          | 0/0        | 2/2         |
| 総数                              | 9/19 (47%) | 16/20 (80%) |

表10 調査項目案

A 病態別真菌症発生動向

1. 好中球減少者(血液疾患・臓器移植)
2. HIV
3. 免疫健全者: 1) 外科・救命領域、2) 婦人科領域、3) 呼吸器領域、4) 一般内科

B 起因菌別発生動向

1. ニューモシスチス症
2. カンジダ症: 1) 真菌血症、2) 眼内炎、3) 口腔カンジダ症、4) 食道カンジダ症、5) 腹膜炎

3. アスペルギルス症: 1) アスペルギローマ、2) 肺炎
4. フザリウム症
5. クリプトコックス症: 1) 真菌血症、2) 肺炎、3) 脳髄膜炎
6. トリコスポロン症
7. 接合菌症
8. その他稀な真菌症起因菌

C 抗真菌薬感受性の動向

表11 *Malassezia* 属菌種別分離培養培地発育支持性結果

|                        | Oil-PDA | mDIX | LNA | LNA (-) |
|------------------------|---------|------|-----|---------|
| <i>M.furfur</i>        | A       | A    | A   | A       |
| <i>M.sympodialis</i>   | C       | A    | A   | A       |
| <i>M.globosa</i>       | E       | E    | B   | B       |
| <i>M.obtuse</i>        | E       | D    | B   | B       |
| <i>M.slooffiae</i>     | C       | A    | A   | A       |
| <i>M.restricta</i>     | E       | D    | D   | D       |
| <i>M.pachydermatis</i> | A       | A    | A   | A       |

Oil-PDA = potato dextrose agar with olive oil; mDIX = modified Dixon agar; LNA = Leeming and Notman agar; LNA (-) = Leeming and Notman agar (without milk); A = growth at  $10^{-2}$  inoculation levels; B = growth at  $10^{-1}$  inoculation levels; C = growth at  $10^0$  inoculation levels; D = growth only in direct plating; E = no growth

表12 *Malassezia* 属酵母の資化性による同定キット

| Strains                          | growth on |     |     |    | Catalase reaction |
|----------------------------------|-----------|-----|-----|----|-------------------|
|                                  | CHROM     | SDA | TE* | EL |                   |
| <i>M. pachydermatis</i> CBS 1879 | GP        | G   | GB  | G  | +                 |
| <i>M. sympodialis</i> CBS 7222   | GP        | N   | GB  | N  | +                 |
| <i>M. globosa</i> CBS 7966       | GP        | N   | N   | N  | +                 |
| <i>M. dermatis</i> JCM11348      | GP        | N   | GN  | N  | +                 |
| <i>M. dermatis</i> JCM11470      | GP        | N   | GN  | N  | +                 |
| <i>M. furfur</i> CBS 1878        | G         | N   | GB  | G  | +                 |
| <i>M. slooffiae</i> CBS 7956     | G         | N   | GN  | N  | +                 |
| <i>M. obtusa</i> CBS 7876        | G         | N   | NB  | N  | +                 |
| <i>M. restricta</i> CBS 7877     | G         | N   | N   | N  | -                 |
| <i>M. japonica</i> M9966         | G         | N   | GB  | N  | +                 |
| <i>M. japonica</i> M9967         | G         | N   | GB  | N  | +                 |

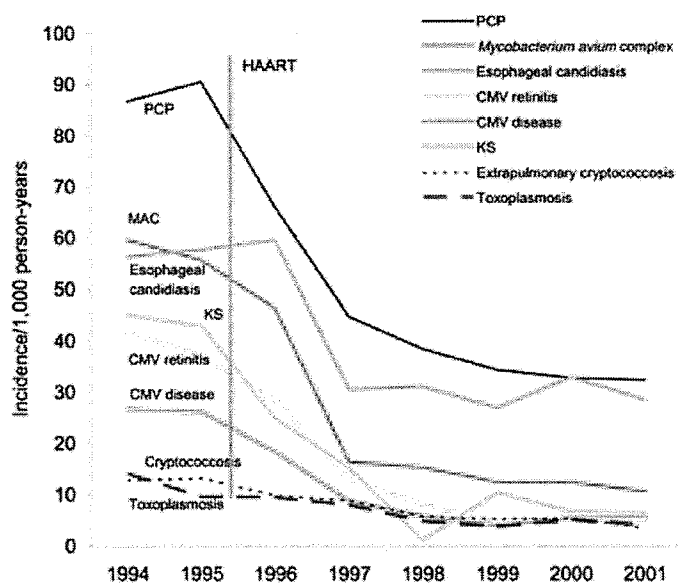
G, growth; N, no growth; GP, growth and production of precipitate; GB, growth and black zone; GN, growth and no change; NB, no growth and black zone; +, test positive; -, test negative; \*.

表13 PCR-RFLP 法による *Malassezia* 属の簡易遺伝子同定系被検標準株

| Species                 | Type strains           | Standard strains                                       |
|-------------------------|------------------------|--|
| <i>M. furfur</i>        | CBS* 1878 M9970, M9971 |  |
| <i>M. globosa</i>       | CBS 7966               | CBS 8744, CBS 8745, CBS 7989, isolate 15, isolate 16   |
| <i>M. restricta</i>     | CBS 7877               | CBS 8747, CBS 7991                                     |
| <i>M. pachydermatis</i> | CBS 1879               | isolate A-3, isolate B-3, isolate C-1, and isolate D-2 |
| <i>M. sympodialis</i>   | CBS 7222               | M 9978, M9979  |
| <i>M. obtusa</i>        | CBS 7876               | M 9974, M9975  |
| <i>M. slooffiae</i>     | CBS 7956               | M 9980, M 9981   |
| <i>M. dermatis</i>      | JCM** 11348            | JCM 11469, JCM 11470                                   |
| <i>M. nana</i>          | JCM 12085              | JCM 12086, JCM 12087, JCM 12088, JCM 12089             |
| <i>M. japonica</i>      | CBS 9431               |  |
| <i>M. yamatoiensis</i>  | CBS 9725               |  |

\*CBS: Centraalbureau voor Schimmelcultures, \*\* JCM: Japanese Collection of Microorganism

図1 AIDS 症例にみる感染症の頻度と推移 (Morris A, et al. EID10(10):1713-1720, 2004)



## X. 造血器悪性腫瘍患者における深在性真菌症の頻度

免疫抑制患者における真菌感染症の頻度は増加傾向で、白血病剖検例の30%程度に播種性深在性真菌症を認め、白血病の化学療法後、或いは骨髄移植例の50%が真菌感染症に罹患するとの報告もある。腎臓、心臓移植では真菌感染症頻度は10-20%である事を考えれば、造血器悪性腫瘍における真菌感染症の頻度は際だっている。しかしながら、我が国における悪性腫瘍患者における真菌感染症の実態は明らかでない。

### 患者背景

虎の門病院、東京都立駒込病院、東京大学において、1980年1月から2001年6月までに血液内科に入院し、剖検を行った720人の病歴・剖検記録を調査した。患者年齢の中央値は63歳(18-93歳)であった。原疾患は、AML 262人、CML 182人、ALL 87人、悪性リンパ腫 115人、MDS 54人、その他20人であった。646人は原疾患が化学療法抵抗性であった。

上記3施設において真菌感染の管理方法に特記すべき差異はなかった。1980-93年の間は真菌感染予防のために、非吸収性の抗真菌剤を投与していた(oral amphotericin B (AMPH-B))。真菌感染を疑う、或いは確定診断の場合には、AMPH-Bを0.5-1.0 mg/kgを投与した。1994年以降は、吸収性抗真菌剤(通常はfluconazole 100-400 mg/day)を真菌感染予防目的に投与した。抗生剤不応性の発熱が生じた場合にはPizzoらの報告に従い対処した(Pizzo et al., NEJM, 1993)。1996年以降は真菌感染目的にアスペルギルス感染に対するラテックス凝集反応法、(1-3)-beta-D

glucan assay、およびアスペルギルス感染に対する早期診断目的の胸部CT検査を行った。

### 診断基準

深在性真菌症の診断基準は、EORTC/NIH 規準を用いた。この規準で、Definiteの規準をみたす患者を深在性真菌症患者と定義した。

### 主要評価項目と統計学的手法

単変量解析にはカイ二乗検定、Man-Whitney 検定、および多変量解析にはコックス比例ハザードモデルを用いた。有意水準は5%とした。

### 深在性真菌感染症の頻度

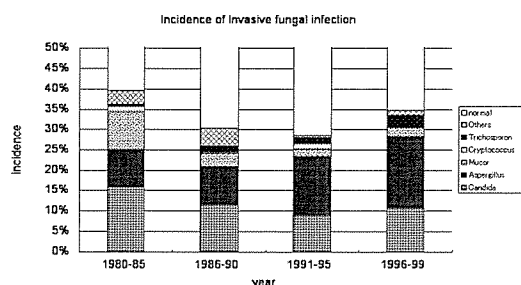


図1：造血器悪性腫瘍患者における深在性真菌感染症の推移

起因菌の種類はカンジダ属 (n=94)、アスペルギルス属 (n=91)、接合菌 (n=34)、クリプトコッカス属 (n=7)、トリコスポロン (n=11)、フザリウム (n=1)、不明 (n=20)であった。

### カンジダ属

研究期間中にカンジダ感染の頻度は著明に減少した。その頻度は1980年代には13.5%であったが、1990年代には9.6%に減少した(Table 1)。61人の患者では培養にてカンジダの種が同定された。その内訳は以下である。C. albicans (n=37)、C. tropicalis (n=9)、C.

Table 1: Incidences and sensitivity of blood cultures of invasive fungal infection

| Year    | Number of patients who were studied | Number of autopsy ( autopsy / total) | Candida* | Aspergillus* | Zygomycetes* | Cryptococcus* | Trichosporon* | Unusual fungi* | Total* |
|---------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------|--------------|--------------|---------------|---------------|----------------|--------|
| 1980-84 | 787                                 | 643 (81.7%)                          | 1933     | 628          | 143          | 69            | 13            | 0              | 2785   |
| 1985-89 | 560                                 | 361 (64.5%)                          | 527      | 326          | 29           | 69            | 54            | 29             | 984    |
| 1990-94 | 539                                 | 329 (61.0%)                          | 319      | 639          | 54           | 13            | 23            | 99             | 1155   |
| 1995-99 | 1543                                | 923 (60.0%)                          | 270      | 626          | 102          | 63            | 53            | 14             | 1128   |
| Total   | 3829                                | 2854 (74.6%)                         | 2494     | 1784         | 248          | 175           | 93            | 142            | 5831   |

\* Each column denotes number of patients with positive blood cultures/total number of patients who underwent autopsy.

### アスペルギルス属

91人の患者でアスペルギルス感染症が病理的に証明された。91例中、88例は侵襲性肺アスペルギルス症と診断された。残りの2例は気管支、腎臓に感染していた。

アスペルギルス感染症の頻度は研究期間中に一貫して増加した。その頻度は1980年代には9.1%であったが、90年代以降は26.7%であった。1990年代には、アスペルギルスが造血器悪性腫瘍患者における最も高頻度に認められる病原真菌となった。

### その他の真菌

カンジダ・アスペルギルス感染症以外の起炎菌としては接合菌 (n=34)、クリプトコッカス (n=7)、トリコスポロン (n=11)、フザリウム (n=1) が同定された。残りの20人に関しては、起炎菌は同定されなかった。

1980年代、接合菌は剖検時に同定された病原真菌の17.0%を占めたが、90年代以降6.5%まで減少した。

本研究は剖検患者の40%程度が深在性真菌感染を合併することを示した。この頻度は、過去の海外からの報告とほぼ同様であり、深在性真菌症が造血器悪性腫瘍患者における重大な合併症で、終末期造血器悪性腫瘍患者のQOLを損ねている可能性を示唆した。真菌感染症対策は治療関連死亡の予防以外に、終末期造血器腫瘍患者のQOL改善を念頭におくべ

きである。患者のQOL改善のためには、非侵襲的な検査方法の開発、および至適治療法の確立を検討しなければならない。

1980年代以降、真菌感染症の頻度は大きな変化を認めないが、起炎菌の種類は変化している。カンジダ属、特にカンジダアルビカンスが減少し、アスペルギルス属、および非アルビカンス系のカンジダ属が増加している。これは海外の報告とも一致し、フルコナゾールなどアゾール系抗真菌剤の開発が関係しているであろう。

本研究では接合菌やフザリウムなどのrare fungiに関しては、一定の傾向を認めなかった。前者は近年減少傾向で、後者は研究機関に1例しか発症していない。近年の欧米の報告では、いずれの真菌も近年増加傾向であり、本研究とは一致しない。今後の検証が必要である。近年、話題になっている輸入真菌症に関しては、1例も診断されていない。これは臨床医・病理医の認識不足、診断の困難さによるものか、或いは、実際に発症例がないためか解釈が困難である。このようなタイプの真菌に関しても今後の検証が必要である。

本研究は造血器悪性腫瘍患者における真菌感染症の重要な情報を提供したが、言及すべき幾つかの問題が存在する。まず、患者選択に剖検というバイアスが存在することが挙げられる。担当医にとり興味深い症例が選択されたかもしれない。次に、死亡前には集中的な抗真菌療法が施されたため、生前に真菌感染に罹患した症例であっても剖検では検出されなかった可能性が否定できない。本研究は真菌感染の頻度を過小評価しているかもしれない。

深在性真菌症は造血器悪性腫瘍の重大な合併症である。近年、アスペルギルス感染症の頻度が増加し、対策の改善が求められる。



## XI. 悪性腫瘍患者における深在性真菌症の頻度

### A. 研究目的

白血病剖検例の30%程度に真菌症を認め、白血病の化学療法後、或いは骨髄移植例の50%が真菌感染症に罹患するとの報告もある。一方、固形癌患者では、白血病などの造血器悪性腫瘍と比較して、抗癌化学療法の治療強度が低く、原疾患および治療による骨髄抑制の程度が軽度であり、日和見感染症の頻度は少ないと考えられていた。しかしながら、固形癌における真菌感染症の実態は不明であった。近年は化学療法の進歩により、これらの固形癌にも積極的な高強度の抗癌化学療法がおこなわれるようになってきており、これにより日和見感染症の起因菌や頻度も変化している可能性がある。そこで、癌患者における真菌感染症の実態を明らかにすることを目的とし、本研究を行った。

### B. 研究方法

#### 患者背景

日本病理学会の病理剖検輯報を用い、1990年、1994年、1998年、2002年度の剖検データを収集した。病理剖検輯報では、発行年の前年度のデータが記載されるため、1991年、1995年、1999年、2003年発行の輯報データベースを用いた。必要なデータは、データベースから電子データとして抽出した。

病理診断で癌を診断された症例について、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属、接合菌の4種の真菌による感染症について調査研究した。

#### 診断方法

癌および真菌症は、剖検した病理医により、

肉眼的もしくは組織学的に診断された。真菌症の診断は、病理医の知識、および用いた診断方法により、診断精度に差があることが考えられる。

#### 疾患分類

癌および真菌症は、『疾病及び関連保健問題の国際統計分類』（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems）に基づき分類した。1994年以降のデータは10版（ICD-10）に基づき分類し、1990年のデータは9版（ICD-9）に基づいて分類した後、相当するICD-10の項目に振り分けた。

### C. 研究結果

#### 剖検数

悪性新生物の原発臓器別の剖検数の推移を図1に示す。剖検数は、全般として減少傾向にある。全体の剖検率は4.7%であるのに対し、甲状腺癌、皮膚癌、前立腺癌、白血病、リンパ腫における剖検率は高く、乳癌では低かった。

真菌症の実数および頻度（括弧内）を年次別に固形癌、リンパ腫、および白血病について集計し、図2に示した。固形腫瘍では、頻度は低いが、症例数が多いため、実数では造血器悪性腫瘍よりも多い。また、全ての癌において、1994年以前と比較して、1998年以降に真菌症の頻度が倍増している。

悪性新生物の発生した臓器系統別に、真菌症の実数を調査し、図3に示した。

図 1

| ICD-10                     | Primary disease site       | Number of autopsies |       |       |       | Number of deaths in 2003 | Frequency of autopsies (%) |
|----------------------------|----------------------------|---------------------|-------|-------|-------|--------------------------|----------------------------|
|                            |                            | 1990                | 1994  | 1998  | 2002  |                          |                            |
| C00-C14                    | Lip, oral cavity & pharynx | 418                 | 337   | 386   | 273   | 5618                     | 4.9                        |
| C15, C16, C18-C20, C22-C25 | Digestive organs           | 12071               | 9178  | 8435  | 7702  | 170626                   | 4.5                        |
| C32-C34                    | Respiratory organs         | 4152                | 3265  | 3004  | 2737  | 57705                    | 4.7                        |
| C43-C44                    | Skin                       | 129                 | 126   | 126   | 140   | 1075                     | 13.0                       |
| C50                        | Breast                     | 533                 | 437   | 397   | 326   | 9885                     | 3.3                        |
| C53-C56                    | Female genital organs      | 868                 | 587   | 509   | 408   | 9536                     | 4.3                        |
| C61                        | Prostate                   | 836                 | 741   | 842   | 977   | 8418                     | 11.6                       |
| C67                        | Bladder                    | 417                 | 351   | 331   | 306   | 5412                     | 5.7                        |
| C73                        | Thyroid                    | 676                 | 559   | 511   | 502   | 1427                     | 35.2                       |
| C81-C85                    | Malignant lymphoma         | 1049                | 692   | 678   | 690   | 8444                     | 8.2                        |
| C91-C95                    | Leukemia                   | 1222                | 911   | 791   | 727   | 7018                     | 10.4                       |
|                            | Total                      | 20100               | 15581 | 14541 | 13371 | 285164                   | 4.7                        |

| Year         | 1990        | 1994        | 1998        | 2002        |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Solid cancer | 205 (1.1%)  | 122 (0.9%)  | 334 (2.6%)  | 284 (2.4%)  |
| Lymphoma     | 54 (5.1%)   | 28 (4.0%)   | 78 (11.5%)  | 66 (9.6%)   |
| Leukemia     | 149 (12.2%) | 108 (11.9%) | 206 (26.0%) | 148 (20.4%) |

図 2 疾患カテゴリ別真菌症起因菌の推移

| ICD-10                     | Primary disease site         | Candidiasis |      |      |      | Aspergillosis |      |      |      |
|----------------------------|------------------------------|-------------|------|------|------|---------------|------|------|------|
|                            |                              | 1990        | 1994 | 1998 | 2002 | 1990          | 1994 | 1998 | 2002 |
| C00-C14                    | Lip, oral cavity and pharynx | 3           | 4    | 6    | 4    | 1             | 3    | 5    | 3    |
| C15, C16, C18-C20, C22-C25 | Digestive organs             | 62          | 37   | 75   | 57   | 36            | 21   | 62   | 69   |
| C32-C34                    | Respiratory organs           | 16          | 10   | 34   | 26   | 20            | 12   | 46   | 32   |
| C43-C44                    | Skin                         | 1           | 0    | 0    | 1    | 1             | 0    | 1    | 0    |
| C50                        | Breast                       | 4           | 0    | 3    | 1    | 4             | 2    | 2    | 4    |
| C53-C56                    | Female genital organs        | 5           | 4    | 7    | 0    | 4             | 1    | 8    | 7    |
| C61                        | Prostate                     | 8           | 2    | 17   | 8    | 2             | 6    | 15   | 16   |
| C67                        | Bladder                      | 3           | 2    | 2    | 9    | 1             | 2    | 6    | 5    |
| C73                        | Thyroid                      | 5           | 2    | 6    | 8    | 2             | 2    | 4    | 9    |
| C81-C85                    | Malignant lymphoma           | 21          | 7    | 27   | 29   | 24            | 26   | 46   | 31   |
| C91-C95                    | Leukemia                     | 54          | 29   | 59   | 35   | 76            | 66   | 126  | 102  |

| ICD-10                     | Primary disease site         | Cryptococcosis |      |      |      | Mucormycosis |      |      |      |
|----------------------------|------------------------------|----------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
|                            |                              | 1990           | 1994 | 1998 | 2002 | 1990         | 1994 | 1998 | 2002 |
| C00-C14                    | Lip, oral cavity and pharynx | 1              | 0    | 1    | 1    | 1            | 1    | 0    | 0    |
| C15, C16, C18-C20, C22-C25 | Digestive organs             | 9              | 5    | 14   | 16   | 5            | 0    | 2    | 2    |
| C32-C34                    | Respiratory organs           | 1              | 1    | 1    | 2    | 0            | 0    | 4    | 0    |
| C43-C44                    | Skin                         | 0              | 0    | 2    | 0    | 0            | 0    | 0    | 0    |
| C50                        | Breast                       | 0              | 0    | 1    | 0    | 0            | 0    | 0    | 1    |
| C53-C56                    | Female genital organs        | 2              | 0    | 1    | 1    | 0            | 0    | 0    | 0    |
| C61                        | Prostate                     | 2              | 0    | 3    | 0    | 0            | 2    | 0    | 1    |
| C67                        | Bladder                      | 0              | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    | 0    | 0    |
| C73                        | Thyroid                      | 1              | 1    | 1    | 3    | 3            | 2    | 0    | 1    |
| C81-C85                    | Malignant lymphoma           | 3              | 0    | 1    | 4    | 6            | 1    | 4    | 2    |
| C91-C95                    | Leukemia                     | 4              | 2    | 5    | 2    | 15           | 11   | 16   | 8    |

図 3 固形癌、悪性リンパ腫、白血病における真菌症の総数

D. 考察

本研究は、白血病同様、悪性リンパ腫、固形癌のいずれにおいても、真菌症が問題であることを明らかにした。

これまで、白血病および骨髄異形成症候群における真菌症が注目されていたが、リンパ腫や固形癌患者における真菌感染症の情報は少なかった。しかしながら、本研究ではリンパ腫における真菌症の罹患率は白血病の半分と高く、固形癌でも白血病の 1/10 の頻度で真菌症を合併している。今後、リンパ腫や固形癌患者における真菌症の臨床、病理像に関するさらなる研究が必要である。

悪性リンパ腫では、化学療法に伴う顆粒球減少の程度は白血病より軽度だが、リンパ腫自体および高用量ステロイドを使用することによる免疫不全が問題となりうる。本研究ではリンパ腫患者の 10% が真菌症を有していた。このことは、終末期リンパ腫患者において真菌症が common な合併症であることを示している。悪性リンパ腫における真菌症の起因菌はアスペルギルスの頻度が高く、この状況は白血病と同様である。しかしながら、悪性リンパ腫では白血病と比較してカンジダ症の頻度が相対的に高いということが特徴的である。この理由は明らかではないが、リンパ腫では抗真菌薬の予防的投与や経験的治療がおこなわれる頻度が低いことと関係すると考えられる。

固形癌患者における真菌症の頻度は 2.4% と、白血病患者における頻度の 1/10 程度であった。固形癌患者における真菌症の頻度を調査した先行研究における頻度は 1.7% であり、本研究と同等であった。また、本研究において、固形癌の癌種別の真菌症発症頻度に大きな差はなかった。このことは、抗癌治療を行わないような癌種においても真菌症が合併することを意味し、胆癌患者が免疫抑制状態に

あるという考えを支持する。起因菌は、カンジダとアスペルギルスが同程度の頻度であり、癌種による明らかな偏りは認められなかった。

真菌症は、発熱および局所症状により進行癌患者の QOL を損ねている可能性がある。しかし、腫瘍医の多くはこの可能性を認識すべきである。本研究は、真菌症が進行癌患者の合併症であり、真菌症対策が症状緩和治療の一環として有用である可能性を示している。

94 年から 98 年にかけて、全ての癌種において真菌症の頻度が増加しているが、98 年から 02 年にかけては増加していない。真菌症の発症がそのような変化をすとは考えにくい。したがって、真菌症の診断法に大きな変化があったことが示唆される。その理由として、95 年から 98 年にかけて深在性真菌症に対する血清学的診断法、分子生物学的診断法、画像診断法の開発が進んだことが考えられる。診断法の進歩により、真菌症の見逃しが減少したため、真菌症の頻度が増加したものと考えられる。また、臨床医が積極的に深在性真菌症を疑うに従い、病理医も注意して剖検を行うようになったため、剖検診断の率も向上し、一層の真菌症の増加に繋がったと考えられる。

病原菌ごとの経年変化をみると、カンジダ症は 1990 年から 2002 年の間に頻度は増加していない。一方、アスペルギルス症は全ての癌種で増加している。このことは、カンジダ症と比較してアスペルギルス症に対する有効な予防法、治療法が確立されていないことを示唆する。ポリコナゾール、ミカファンギンなど新規抗真菌剤の登場により、アスペルギルス症の頻度は低下することが期待される。

本研究の限界として、真菌症の罹患臓器について詳細な記載が剖検輯報に無く、今回の調査では詳しく調べられなかった。深在性真菌症と表在性真菌症が区別されておらず、こ

れらは生命予後に与える影響が全く異なるため、何らかの方法でより詳しく調べることが必要である。本研究は剖検データを用いたため、対象患者にバイアスが存在する。また、真菌症の組織診断は時に難しく、本研究では真菌症の頻度を過小評価している可能性がある。

## E. 結論

真菌感染症は造血器悪性腫瘍のみならず、固形癌においても重大な合併症である。

## XII. 深在性真菌症罹患患者数

### 一日本病理剖検輯報の解析結果からの推計値一

#### A. 研究目的

近年、造血器疾患や癌腫あるいは臓器移植や造血幹細胞移植例における重篤な深在性真菌感染例の増加が指摘されている。

このように、量的また質的に新たな様相を示しつつある深在性真菌症のわが国における現状について、日本病理剖検輯報を対象に検索し、その概要について前年度の本研究報告書で報告した。今回、前年度に報告した解析結果から、我が国で深在性真菌症が最も高い頻度でみられる白血病死者のうち、実際にどれ程の人が死亡時に深在性真菌症に罹患し、どれ程の人が当概感染症で死亡したか、または当概感染症が死因に大きく関わったか推計値として算出することを試みた。

#### B. 研究方法

検索対象および方法

検索対象：日本病理剖検輯報（日本病理学会編）を検索対象としたもののうち、2001 年度における白血病（含：骨髄異形成症候群 MDS）

剖検例を対象とした解析結果<sup>1)</sup> および日本人口動態統計 (2001 年度)<sup>2)</sup> に記載された性別・死因 (死因基本分類) 別死亡者のうち白血病および MDS による死亡者数を推計値算出の対象とした。なお、日本人口動態統計で表記してある白血病病型分類は病理剖検輯報の解析に用いた白血病病型分類と比較してかなり細かく分類されているが、本報告における推計値算出の基本となる病型が病理剖検輯報における病型別頻度であることから、人口動態で類別されている白血病病型をそれぞれ剖検輯報における白血病病型に帰属させた。

真菌症の重篤度の基準：剖検輯報に記載されたもののうち、真菌症が、1. 主病変 (死因にもっとも支配的となった疾患名) および番号に○が付された副病変 (直接死因となった副病変) として記載された症例、2. 真菌性菌血症、3. 真菌性敗血症、4. 全身性真菌症、5. 真菌性両側性気管支肺炎 (肺炎)、および 6. 真菌による罹患臓器が脳を含んだ 2 臓器系以上、あるいは 3 臓器系以上の症例を重篤型とした。これらの病型のものは真菌症が直接死因かまたは死因に大きく関わるものである。なお、ここに云う臓器系とは消化器系、呼吸器系、循環器系および腎・尿路系の 4 臓器系および生殖系、神経系、内分泌系ならびに筋・運動系を一括したその他の臓器系の 5 臓器系である。

### C. 成績

#### 1. 人口動態統計における白血病死者の病型別死亡人数

人口動態統計の性別・死因 (死因基本分類) 別死亡数のうち、コード No. C90.1 および C91-C95 の範疇に入る白血病死者数 6,966 名、コード No. D-46 の範疇に入る、いわゆる骨髄異形成症候群 (MDS) による死亡者 2,010 名、計 8,976 名の病型別内訳を表 1 に示した。

急性骨髄性白血病が最も多く、約 37% を占め、次いで MDS が 22.4%、成人 T 細胞性白血病 12%、急性リンパ性白血病および慢性骨髄性白血病が夫々 8.6% および 8.4%、急性白血病 5.2% が主なものであった。

#### 2. 白血病死者 (人口動態統計) に占める深在性真菌症罹患患者数の推計値

日本病理剖検輯報の解析から、白血病の病型によって深在性真菌症の発生頻度が異なることから、人口動態統計にみる病型別死亡者数に剖検例における病型別にみた真菌症の発生頻度を乗じ、病型別死亡者に占める真菌症罹患患者数を算出した。ここに算出された人数の総和は 2,409 名、また、白血病剖検例にみられた真菌症の発生頻度の平均値 (25.07%) を乗じた人数は 2,250 名であった (表 2-1)。剖検例の検索において症例数の多い病型ほど真菌症の発生頻度が高い傾向にあったことから、上記算出人数のうち病型別に算出した人数の総和である 2,409 名を推計値とした。

剖検例の解析結果より、起因真菌別に重篤型の占める頻度が異なることから、上記の真菌症罹患患者推計人数 2,409 名の起因真菌別罹患患者数を算出した。すなわち 2,409 に剖検例における起因真菌別頻度を乗じて各々の人数を算出した結果、個々の頻度を乗じて得られた人数の総和は 2,408 名と、当然ながら 2409 名に近似する人数であった (表 2-2)。

次いで、上記の白血病死者のうち死亡時に何らかの真菌症に罹患していたであろう 2,408 名の起因真菌別算出人数に、剖検例における起因真菌別にみた重篤例の頻度を乗じ、白血病死時に重篤な真菌感染を続発していたであろう人数を算出した。各起因真菌別重篤感染例の算出人数の総和、重篤例の発生頻度の平均値で求めた人数、ともに 1,556 名であった。

D. 結語

結語に代えて、今回の検索成績を図 1 に纏めてみた。ちなみに、2001 年度の人口動態統計に集計記載された全死亡者にみられた真菌による死亡者の男女別、起因真菌別内訳を参考として示した。今回のごとき試みは他に類をみないものであり、我が国における深在性真菌症の疫学的動向をみる上で有益な情報となろうことを指摘したい。今後は、全ての基礎疾患、入院死亡者数を対象に解析する予定である。

参考文献

1. 日本人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報局編）、2001.
2. 久米 光、山崎敏和、阿部美知子、田沼弘之、奥平雅彦、岡安 勲：白血病（MDS を含む）剖検例における内臓真菌症の疫学-日本病理剖検輯報（1990、1994、1998、2002 年版）の解析－. 日本医真菌学会誌. 47: 15-24, 2006.

表1 白血病患者(人口動態統計 2001 年)の病型別内訳

| A-10 Leukemia                           | 2001 年度、人口動態にみる病型別死亡人数 |
|---|------------------------|
| Code No Diagnostic type of leukemia/MDS |                        |
| B-49 Acute leukemia                     | 471                    |
| B-50 Chronic leukemia                   | 13                     |
| B-51 Acute myeloid leukemia             | 3,321                  |
| B-52 Chronic myeloid leukemia           | 758                    |
| B-53 Acute lymphatic leukemia           | 770                    |
| B-54 Chronic lymphatic leukemia         | 212                    |
| B-55 Monocytic leukemia                 | 40                     |
| B-56 Blastic leukemia                   | 9                      |
| B-57 Other leukemia                     | 297                    |
| B-58 Adult Tcell leukemia               | 1,075                  |
| B-59 Myelodysplastic syndrome           | 2,010                  |

人口動態で類別されている病型を剖検例で規定した病型に類別した場合に、その病型に帰属される白血病患者(人口動態統計)の人数。

Code No.は剖検例の検索集計時に規定した病型のコード No.

表 2-1 白血病病型別頻度からの推計値

| 日本病理剖検輯報（2001 年度）における病型別真菌症の症例数 |              |                    | A 2001 年度、人口動態<br>にみる病型別死亡人数 | B 剖検例における<br>真菌症の発現頻度 | C<br>(A × B) |
|---------------------------------|--------------|--------------------|------------------------------|-----------------------|--------------|
| 白血病病型                           | 症例数（頻度）      | 真菌症例数（頻度）          |                              |                       |              |
| 1.急性白血病                         | 55 ( 5.3%)   | 12/55 ( 21.8)      | 471                          | 0.218                 | 102.68=103   |
| 2.慢性白血病                         | 8 ( 0.8%)    | 1/8 ( 12.5)        | 13                           | 0.125                 | 1.63= 2      |
| 3.急性骨髄性白血病                      | 357 (34.4%)  | 106/357<br>( 29.7) | 3,321                        | 0.297                 | 986.34=986   |
| 4.慢性骨髄性白血病                      | 78 ( 7.5%)   | 13/78 ( 16.7)      | 758                          | 0.167                 | 126.59=127   |
| 5.急性リンパ性白血病                     | 93 ( 9.0%)   | 20/93 ( 21.5)      | 770                          | 0.215                 | 165.55=166   |
| 6.慢性リンパ性白血病                     | 39 ( 3.8%)   | 6/39 ( 15.4)       | 212                          | 0.154                 | 32.65= 33    |
| 7.単球性白血病                        | 41 ( 4.0%)   | 4/41 ( 9.8)        | 40                           | 0.098                 | 3.92= 4      |
| 8.芽球性白血病                        | 38 ( 3.7%)   | 4/38 ( 10.5)       | 9                            | 0.105                 | 0.95= 1      |
| 9.成人 T リンパ性白血病                  | 113 (10.9%)  | 28/113 ( 24.8)     | 1,075                        | 0.248                 | 266.60=267   |
| 10.その他の白血病                      | 29 ( 2.8%)   | 4/29 ( 13.8)       | 297                          | 0.138                 | 40.99= 41    |
| 11.骨髄異形成性白血病                    | 186 (17.9%)  | 62/186 ( 33.3)     | 2,010                        | 0.338                 | 679.38=679   |
|                                 |              |                    |                              |                       | C 2,409      |
| 計                               | 1,037 (100%) | 260/1,037(25.07)   | 8,976                        | 0.2507                | D 2,250      |

C;白血病死者のうち、剖検例における病型別頻度を評価した人数。D;白血病剖検例における頻度の平均値で算出した人数。

病型別症例数にかなりの差があり、しかも症例数の多い病型ほど頻度が高いことからCの数値を推計値とする。

表 2-2 起因真菌別頻度からの推計値

| 起因真菌                | 日本病理剖検輯報における起因<br>真菌別症例数（頻度） | 人口動態統計における白血病死者の起因真菌別罹患患者数     |
|---------------------|------------------------------|--------------------------------|
| <i>Aspergillus</i>  | 141/260(54.2)                | 2,409 × 0.542 = 1305.68 = 1306 |
| <i>Candida</i>      | 44/260(16.9)                 | 2,409 × 0.169 = 407.12 = 407   |
| <i>Cryptococcus</i> | 5/260( 1.9)                  | 2,409 × 0.019 = 45.77 = 46     |
| Zygomycetes         | 24/260( 9.2)                 | 2,409 × 0.092 = 221.63 = 222   |
| その他の真菌              | 1/260( 0.4)                  | 2,409 × 0.004 = 9.64 = 10      |
| 起因真菌不明              | 33/260(12.7)                 | 2,409 × 0.127 = 305.94 = 306   |
| 重複感染例               | 12/260( 4.6)                 | 2,409 × 0.046 = 110.81 = 111   |
| 計                   |                              | A 2,408                        |
| 計                   | 260/260(100)                 | 2,409 × 1.00 = B 2,409         |

A:剖検例における起因真菌別頻度を表 3-1 の推計値 2,409 をもとに起因真菌別死亡数を算出したものである。

(剖検例で起因真菌別頻度が異なる結果であったことから、かかる算出法が妥当と考えます)

B:単純に平均値で算出したものある。

表 2-3 起因真菌別にみた重篤型の占める頻度からの推計値

| 起因真菌         | 日本病理剖検輯における重篤例 |     |                | 人口動態統計における白血病患者      |
|--------------|----------------|-----|----------------|----------------------|
|              | 症例数            |     |                |                      |
| Agent        | 非重篤例           | 重篤例 | (%)            |                      |
| Aspergillus  | 45             | 96  | 96/141 (68.1)  | 1306 x0.681=889.38   |
| Candida      | 25             | 19  | 19/44 (43.2)   | 407 x0.432=175.82    |
| Cryptococcus | 0              | 5   | 5/5 (100)      | 46 x1 = 46           |
| Zygomycetes  | 5              | 19  | 19/24 (79.2)   | 222 x0.792=175.82    |
| その他の真菌       | 0              | 1   | 1/1 (100)      | 10 x1 = 10           |
| 起因真菌不明       | 15             | 18  | 18/33 (54.5)   | 306 x0.545=166.77    |
| 重複感染例        | 2              | 10  | 10/12 (83.3)   | 111 x0.833= 92.46    |
| 計            | 92             | 168 | 168/260 (64.6) | 2408 x0.646=A=B=1556 |

\* 項の A は重篤例の占める割合の平均値で算出した人数、B は起因真菌別に重篤例の占める割合から算出した人数の和である。

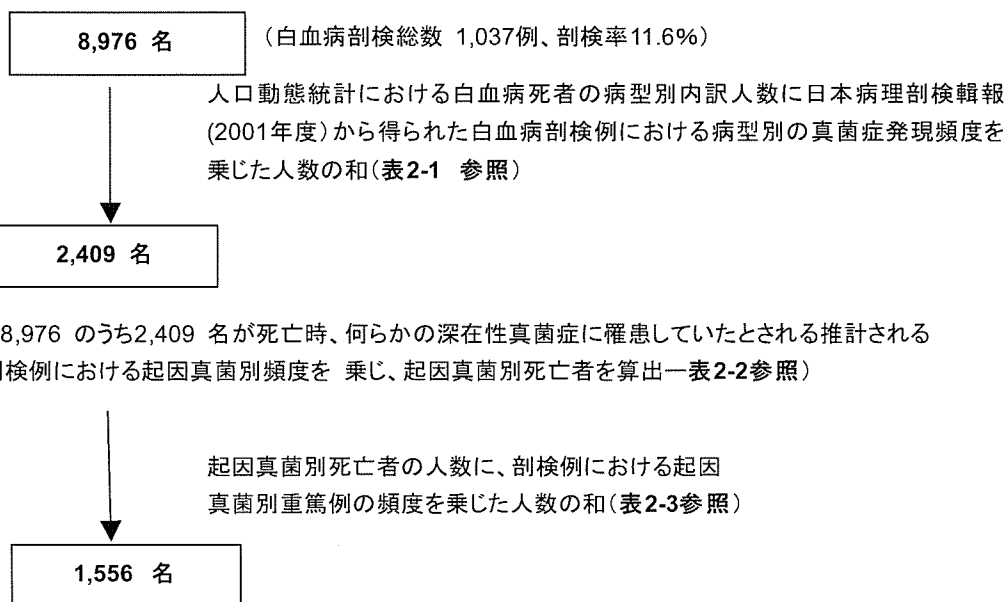
参考

性別・死因(死因三桁基本分類)別死亡数(日本人口動態統計)

| 2001年   | 真菌症         | 男   | 女   | 計   |
|---------|-------------|-----|-----|-----|
| B35-B49 | 真菌症         | 418 | 247 | 665 |
| B35     | 皮膚糸状菌症      | 0   | 0   | 0   |
| B36     | その他の表在性真菌症  | 0   | 0   | 0   |
| B37     | カンジダ症       | 91  | 74  | 165 |
| B38     | コクシジオイデス症   | 0   | 0   | 0   |
| B39     | ヒストプラズマ症    | 0   | 0   | 0   |
| B40     | ブラストミセス症    | 0   | 0   | 0   |
| B41     | パラコクシジオイデス症 | 0   | 0   | 0   |
| B42     | スポロトリコ-シス   | 0   | 0   | 0   |
| B43     | クロモミコーシス    |     |     |     |
|         | フェオミコーシス性膿瘍 | 0   | 0   | 0   |
| B44     | アスペルギルス症    | 199 | 53  | 252 |
| B45     | クリプトコッカス症   | 11  | 15  | 26  |
| B46     | 接合菌症        | 1   | 0   | 1   |
| B47     | 菌腫          | 0   | 0   | 0   |
| B48     | その他の真菌症     | 0   | 0   | 0   |
| B49     | 詳細不明の真菌症    | 116 | 105 | 221 |

2001年度、人口動態統計に集計された真菌症による死亡者の起因真菌別人数。

白血病が死因とされた人数(人口動態統計、2001)



白血病が死因とされた8,976 のうち2,409 名が死亡時、何らかの深在性真菌症に罹患していたとされる推計される (別途、2,409 名に剖検例における起因真菌別頻度を 乗じ、起因真菌別死亡者を算出—表2-2参照)

白血病が死因とされた8,976 のうち2,409 名が死亡時、何らかの深在性真菌症に罹患しており、そのうち1,556 名が真菌症が死因かまたは死因に真菌症が大きく関わっていた、と推計される。

図1. 白血病剖検例(病理剖検輯報,2001年度)の解析成績から得られた、人口動態統計(2001年度)に示された白血病死者に占める真菌症罹患患者数の推計

### XIII. 本邦で分離された真菌血症由来酵母 353 株の 遺伝子学的同定、group I intron typing について

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、国内での深在性真菌症の発生動向調査のため、1997 年より 2005 年までに 17 施設で真菌血症患者の血液培養より分離された酵母 353 株について、従来の生化学的手法に加え、ITS1-5.8S rDNA-ITS2, 26S rDNA D1/D2 領域の塩基配列解析による遺伝子学的同定を行った。

関東近郊を中心とした 17 施設にて、2000 年 12 月より 1 年間に発生した全ての真菌血症由来酵母 198 株、及びこの期間を除く 1997 年より 2005 年に東京女子医科大学病院、東京大学医学部付属病院で発生した真菌血症由来酵母 155 株の計 353 株について検討を行った。菌株は 50% glycerol 中で-85°Cで凍結保存した。従来法

による同定として、クロモアガーカンジダ上での発育、厚膜胞子形成、仮性菌糸形成、rapid ID32C, Vitek2 による同定を行った。DNA は Sabouraud 寒天培地に継代培養したコロニーより、Gen とろくん(酵母用)(TaKaRa)を用いて精製した。これらの酵母 DNA を template として、18S rDNA の 3'末端に設定したプライマー-ITS-1F (5'-GTCGTAACAAGGT TAACCTGCGG-3') と 26S rDNA D1/D2 領域 3'末端のプライマー-NL-4R (5'-GGTCCGTGTTTCAAGACGG) を用いて PCR を行い、塩基配列を解読した。得られたデータは Blast serach でヒットした菌種の標準株 DNA との homology 検索を行い、99%以上一致したものをその菌種と同定した。従来法で *Candida albicans* と同定された菌株については group I intron typing を McCullough らの方法 (J Clin Microbiol 37: 417-421, 1999) に基づいて行った。各種抗真菌薬に対する MIC は微量液体希釈法 (NCCLS M27-A2) に従って行った。

今回解析した 353 株の遺伝子学的同定による菌種のうち、327 株 (92.6%) が *Candida* 属であった。*Candida* の菌種では、*C. albicans* が 150 株と最も多かつたが、



Non-*albicans* 全体が 177 株と、過半数を占めた。Non-*albicans* では *C. parapsilosis* が 89 株と多く、次いで *C. glabrata* 41 株、*C. tropicalis* 28 株の順であり、*C. albicans* を加えた主要 4 菌種の占める割合は *Candida* 327 株中 308 株 (94.2%) とほとんどを占めた。

*C. albicans* との鑑別が困難であり、本邦の真菌血症由来株としては報告のみられなかった *C. dubliniensis* は 3 株認められた。従来、*C. parapsilosis* に含まれていた *C. metapsilosis*, *C. orthopsilosis* もそれぞれ 3, 1 株ずつ検出された。

*Candida* 属以外の酵母では *C. curvatus* が 9 株と最も多く、次いで *C. neoformans* の 5 株と、*Cryptococcus* 属が多かった。また、従来、本邦の真菌血症を含む深在性真菌症の起原菌としてはほとんど報告のみられない *Rhodotorula mucilaginosa*, *Lothomyces elongisporus* が 4, 3 株ずつ認められた。

遺伝子同定と従来法による同定を比較すると、両者の一致率は 95% であった。*C. dubliniensis* はすべて従来法では *C. albicans* と同定され、*C. metapsilosis* および *C. orthopsilosis* は *C. parapsilosis* と同定されていた。*Lothomyces elongisporus* は従来法では *C. parapsilosis* または *C. sake* と同定されていた。

従来法で *C. albicans* と同定された 137 株の group I intron typing を行うと、*C. albicans* は A, B, C, E の 4 type に、*C. dubliniensis* は D type に分かち、両者を区別することが可能である。今回、ITS1-26S rDNA sequence にて *C. dubliniensis* と同定された 3 株は全て D type と判定された。従来の報告では分離頻度は A, B, C の順であるとされ、今回の結果もそれを裏付けていたが、PCR でバンドの検出できない non-typeable 株が 31 株と A type に次いで多かった。

*C. dubliniensis* の検出患者背景については、1 例は単心室で手術後の患者で、カンジダ性食道潰瘍が先行し、その後 fluconazole 投与にもかかわらず、感染性心内膜炎で死亡した症例であった。

*C. dubliniensis* 3 株に対する各種抗真菌薬の MIC については、近年問題となっている azole 耐性は認められなかったが、TWCC 13452 に対する micafungin の MIC は 16 と高かった。

近年、真菌の遺伝子同定方法がほぼ確立し、*Candida* 属では *C. dubliniensis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis* などが従来の *C. albicans*, *C. parapsilosis* から分離された。*C.*

*dubliniensis* では HIV 患者の口腔カンジダ症からの検出が多いこと、azole 耐性が多いのではないかと報告が相次ぎ、注目を集めている。これまでに本邦での真菌血症例からの分離報告はなく、今回見出された 3 症例は初めての症例と考えられた。*C. dubliniensis* と *C. albicans* は今回用いた CHROMO agar 上での発育、Vitek2, rapid ID32C などの同定キットで区別可能とされているが、*C. dubliniensis* 3 株はいずれも *C. albicans* と同定されており、その同定は困難であった。実際の臨床現場で *C. dubliniensis* は見逃されている可能性が示唆される。

*C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis* は従来、genotype II, III *C. parapsilosis* と呼ばれていたもので、最近独立種として扱うことが提案された (J Clin Microbiol 43: 284-292, 2005)。病原性の違い等について今後の臨床検討が必要と考えられる。今回の検討では、*C. curvatus*, *R. mucilaginosa*, *L. elongisporus* など、真菌血症からは本邦を含めてほとんど報告されていない菌種が含まれており、その臨床背景については、注意すべき新興深在性真菌症の一つとして、その位置付けについて更なる検討が必要と考えられた。これらの菌は今後、院内感染として更に増加、蔓延する危険性を孕んでおり、疫学、発生動向などの調査を続行すべきであると思われた。

近年、病院内の感染対策、感染症の危機管理が叫ばれている。その一方ではこうした日々の感染症、新興・再興感染症への迅速な対応に不可欠な感染症検査室の外部委託が次々と押し進められている。真菌検査は感染症検査の中でも専門家が少なく、対応に苦慮することが少なくない。今回、明らかになったような新興深在性真菌症は今後、更に増加することが考えられ、抗真菌薬選択肢が広がるとともに、耐性の問題も出てくることが考えられる。こうした中で深在性真菌症の疫学、正確かつ最新の情報を把握し、広く診療に還元していくことが重要であると考えられた。

#### XIV. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

上原至雅、梅山 隆、新見昌一、西村和子、亀井克彦、佐野文子 コクシジオイデス症病原体検出のためのプライマー

## XV. 健康危険情報通報

### 健康危険情報通報

平成19年2月26日

厚生労働省健康危機管理調整官殿

健康危険情報について、下記のとおり通報する。

カナダ・ブリティッシュコロンビア州のバンクーバー島東岸地方における  
病原真菌 *Cryptococcus gattii* のアウトブレイク情報

#### 1. 通報者

- |             |  |
|-------------|--|
| (1) 主任研究者氏名 | 上原至雅   |
| (2) 研究課題名   | 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）<br>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 |
| (3) 所属施設名   | 国立感染症研究所   |
| (4) 連絡先 Tel | 5285-1111(内線 2301)   |
| Fax         | 5285-1175  |

#### 2. 報告内容

##### (1) 健康危険情報

当地では、1999年以降現在までに、健常人を含む100名以上が感染し、6人が死亡。死亡者の年齢、健康状態などの背景は不明。2006年には、当地を観光で訪れ、1週間滞在したデンマーク人が帰国6週間後に発症(1)。分離された菌は当地でアウトブレイクした菌と一致(2, 3)。

人から人への感染はない。通常は亜熱帯地方（オーストラリアなどでの年間発症率は100万人当たり1症例）にみられるが、当地の2003年の発症率は100万人当たり37例に上る(3)。なぜこのような特定の地域に菌が生息しはじめたのかは調査中(2)。

本病への対処法：予防法は特になし。*Cryptococcus gattii*を含む塵埃などを吸入し感染。潜伏期は数週間から数ヶ月。肺炎または髄膜炎症状を示す。長期間続く咳、胸の痛み、頭痛、寝汗などの異常に気づいたら医師に相談すること。有効な抗真菌薬があり、早期診断・治療が肝腎。以上の点を考慮し、当地を訪れる旅行者に注意を喚起する必要あり。ブリティッシュコロンビア Centre for Disease Control ウェブサイトに、本件に関するQ&Aあり(4)。

##### (2) 情報源

(研究者名、学会発表、雑誌等の詳細について記述するとともに、必要なコピー等を添付)

1. Lindberg J, Hagen F, Laursen A, Stenderup J, Boekhout T. *Cryptococcus gattii* Risk for tourists visiting Vancouver Island, Canada. *Emerging Infectious Diseases* 2007 Jan 13 (1): 178-9.
2. Fraser JA, Giles SS, Wenink EC, Geunes-Boyer SG, Wright JR, Diezmann S, Allen A, Stajich JE, Dietrich FS, Perfect JR, Heitman J. Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak. *Nature*. 2005 Oct 27;437(7063):1360-4.
3. Kidd SE, Hagen F, Tscharke RL, Huynh M, Bartlett KH, Fyfe M, Macdougall L, Boekhout T, Kwon-Chung KJ, Meyer W. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Dec 7;101(49):17258-63.
4. <http://www.bccdc.org/topic.php?item=109>

##### (3) その他 特になし

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                                      | 巻号           | ページ       | 出版年  |
|---|--|---|--------------|-----------|------|
| Ohori A, Endo S, Sano A, Yokoyama K, Yarita K, Yamaguchi M, Yazawa K, Kamei K, Miyaji M, Nishimura K      | Rapid identification of <i>Ochroconis gallopava</i> by a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method.   | Vet Microbiol                             | 114<br>(3-4) | 359-365   | 2006 |
| Umeyama T, Sano A, Kamei K, Niimi M, Nishimura K, Uehara Y  | Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi <i>Coccidioides immitis</i> and <i>Coccidioides posadasii</i> by PCR amplification. | J Clin Microbiol                          | 44(5)        | 1859-1862 | 2006 |
| Sano A, Miyaji M, Kamei K, Mikami Y, Nishimura K  | Reexamination of <i>Coccidioides</i> spp. reserved in the Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University, based on a multiple gene analysis.             | Jpn J Med Mycol                           | 47(2)        | 113-117   | 2006 |
| Nishifuji K, Ueda Y, Sano A, Kadoya M, Kamei K, Sekiguchi M, Nishimura K, Iwasaki T                       | Interdigital involvement in a case of primary cutaneous canine histoplasmosis in Japan.  | J Vet Med A<br>Physiol Pathol Clin<br>Med | 42(9)        | 478-480   | 2005 |
| Sugita T, Kikuchi K, Makimura K, Urata K, Someya T, Kamei K, Niimi M, Uehara Y                            | <i>Trichosporon</i> species isolated from guano samples obtained from bat-inhabited caves in Japan.  | Appl Environ<br>Microbiol                 | 71(11)       | 7626-7629 | 2005 |
| Komori T, Sano A, Yarita K, Kitagawa T, Kamei K, Nishimura K  | Phylogenetic analysis of <i>Histoplasma capsulatum</i> based on partial sequence of the D1/D2 region of the 28S rRNA gene.   | Jpn J Med Mycol                           | 46(4)        | 291-295   | 2005 |
| Endo S, Komori T, Ricci G, Sano A, Yokoyama K, Ohori A, Kamei K, Franco M, Miyaji M, Nishimura K          | Detection of gp43 of <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> by the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method.   | FEMS Microbiol<br>Lett                    | 234(1)       | 93-97     | 2004 |
| 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.  | J Infect Chemother                        | 9(1)         | 16-20     | 2003 |
| 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.                         | Vet Microbiol                             | 94(3)        | 219-224   | 2003 |