

TABLE II
 FLC and Rh6G susceptibilities of Cdr1p hyperexpressing, revertant,
 and recloned strains

Strain	MIC ₈₀ ^a	
	FLC	Rh6G
	μg/ml	μM
CDR1-AD	192	200
CDR1-M1	128	50
CDR1-M2	256	200
CDR1-M1,2	48/32	12.5
CDR1-M1,2 glucose-grown revertant B5 (V353L)	128	25
CDR1-M1,2 glucose-grown revertant 48a (D32H)	96	25
CDR1-M1,2 glycerol-grown revertant16a (ΔA349)	48	25
CDR1-AD recloned in AD1-8u ⁻	256	200
CDR1-M1 recloned in AD1-8u ⁻	96	50
CDR1-M2 recloned in AD1-8u ⁻	192	200
CDR1-M1,2 recloned in AD1-8u ⁻	48	12.5
CDR1-M1,2 B5 recloned in AD1-8u ⁻	128	25
CDR1-M1,2 48a recloned in AD1-8u ⁻	96	50
CDR1-M1,2 16a recloned in AD1-8u ⁻	64	25

^a MIC₈₀ is as defined in Table I.

of Cdr1p rephosphorylation by the PKA inhibitors H89 and 14-22 and the 50% reduction in Cdr1p phosphorylation in CDR1-TPK1Δ2Δ and CDR1-TPK2Δ3Δ only, but not CDR1-TPK2Δ, suggested a role for Tpk2p in phosphorylation at either Ser³⁰⁷ or Ser⁴⁸⁴ that may be complemented by Tpk1p plus Tpk3p. Alternatively, other kinases affected by PKA inhibitors could directly or indirectly cause the Ser³⁰⁷ and Ser⁴⁸⁴ rephosphorylation signals.

The M1 site in Cdr1p (Fig. 7A) contributes to putative yeast PKA (KRVS), and CKII (SIAE) sites (see www.cbs.dtu.dk/databases/PhosphoBase/predict/predict.php) and was, as expected, detected by cross-reactivity with the p-Akts antibody and not by the p-PKAs antibody. Ser⁴⁸⁴ of M2 (Fig. 7D) contributes to putative PKA, Akt, and CaMII kinase sites. Although not close homologues of Akt, deletion of SCH9, one of the four yeast kinases categorized in the Akt family (19), gave slightly higher levels of multidrug drug resistance and an increased, rather than decreased, Akt site phosphorylation that cannot directly involve Ser³⁰⁷. Conservation of a ⁻²PX⁰(S/T)⁺¹P motif at the M2 site of Cdr1p and its homologs suggests proline-directed kinases, such as mitogen-activated protein kinases and cyclin-dependent kinases, phosphorylate this site. Deletion of the yeast HOG1 kinase, an osmotic stress-activated homologue of the stress-activated human mitogen-activated protein kinase protein p38 (20), did not alter the stress-induced phosphorylation of Cdr1p Akt sites and only gave a slight increase in resistance to some drugs (Table I). Both direct and indirect stress-responsive phosphorylation by PKC (21, 22) was excluded, because phosphoprotein kinase C antibodies did not detect Cdr1p phosphorylation (7), and the phosphorylation of Akt sites was unaffected by the PKC inhibitor BIM (Fig. 3B). The kinase(s) causing the Ser⁴⁸⁴ p-Akts site signal have yet to be identified.

Because the context-independent p-PKAs antibody did not detect rephosphorylated Cdr1p, it is possible, assuming absolute antibody specificity, that Ser⁴⁸⁴ is not phosphorylated and that the S484A mutation causes a conformational change that affects a nearby phosphorylation site. The membrane-associated M3 (Ser⁵⁰⁹) site, which may also undergo significant rephosphorylation in the presence of 100 mM glucose (Fig. 4E), is a possible candidate. The identification of phosphopeptides obtained from rephosphorylated Cdr1p will be needed to clarify this uncertainty and to demonstrate directly phosphorylation of Ser³⁰⁷ or Ser⁴⁸⁴.

The kinase-deleted strains CDR1-TPK2Δ, CDR1-TPK1Δ2Δ, and CDR1-TPK2Δ3Δ all showed slightly (2-fold) higher FLC MIC₈₀ values than the parental CDR1-AD strain. Tpk2p is a

unique PKA isoform that is differentially active during pseudohyphal development, iron uptake, and respiratory function (23, 24). A response to respiratory function is consistent with enhanced Cdr1p Akts phosphorylation when the cells enter diauxic phase. The absence of p-PKAs antibody recognition in Cdr1p and the partial inhibition of Akts site phosphorylation in the TPK2 deletion mutants (Fig. 3C) are consistent with Tpk2p phosphorylating Ser³⁰⁷ but not Ser⁴⁸⁴. In contrast to the TPK2 deletion mutants of CDR1-AD, the comparable PDH1-AD mutants did not show increased azole resistance. The enzyme-specific resistance suggests that Tpk2p can negatively regulate Cdr1p, and this may be reflected in decreased glucose-dependent Rh6G pumping at glucose concentrations >10 mM. Furthermore, Pdh1p Akts site rephosphorylation was primarily regulated by the Tpk3p isoform. This specificity might explain why glucose at >1 mM minimally increased Rh6G pumping by the PDH1-AD strain.

Structural and Functional Analysis of the M1 Phosphorylation Site—Conservation of the amino acid sequences around the M1 and M2 sites in many fungal ABC transporters (Fig. 7) would suggest regulation comparable with Cdr1p and Pdh1p might occur widely in fungi, including fungal pathogens like *C. albicans*. Ser³⁰⁷ at the Cdr1p M1 site is five amino acids C-terminal to the NBD1 ABC signature "LSGGQ" motif, which is not perfectly conserved in fungi. The sequence around Ser³⁰⁷ is highly conserved in the PDR family transporters, SNQ2, and known PDR homologues in other pathogenic fungi, including *C. albicans*, *Aspergillus fumigatus*, and *Filobasidiella neoformans* (Fig. 7A). In addition, an M1 Ser or Thr is found in four *S. cerevisiae* non-PDR family ABC transporters.

The LSGGQ consensus motifs are normally highly conserved between NBDs of ABC transporters. The NBD1 Walker ABC signature motif VSGGE of fungal PDR family proteins corresponds with a LNVEQ consensus in the NBD2 of these proteins (Fig. 7B). A similar sequence to the M1 region is found in mammalian (*hABCG1*, *hABCG2*, and *hABCG8*) and insect (*White* and *Brown*) ABCG proteins (Fig. 7C) (17). ABC transporters with sequences similar to that around the M1 site of human *MDR1*, a multidrug pump functional homologue of Cdr1p, are widely distributed from Protista to mammals, and include the yeast mitochondrial peptide transporter *MDL1* (Fig. 7C). Most of the human *ABCA* and *ABCC* (*CFTR/MDR1*) family transporters have Ser or Thr at M1 equivalent sites. Alanine is the main amino acid in the M1 and M8 sites of *MDR1* type multidrug transporters, and all *ABCB* (*MDR1*) family transporters have alanine at the M1 site, consistent with the substantial pump function of the CDR1-M1 strain. PKA-dependent phosphorylation was recently reported at sites equivalent to M1 in both NBDs of the full-size human *ABCA1* (13). Phosphorylation of the NBD2 site was important for phospholipid efflux, but the effect of phosphorylation on ATPase activity was not reported.

The multiple defects caused by S307A mutation in NBD1, together with the phosphorylation of M1 but not the aligned M8 site in Cdr1p, indicate that the two NBDs in Cdr1p are functionally non-equivalent. Furthermore, the Rh6G efflux activity, drug resistance, p-Akts site phosphorylation, and plasma membrane nucleoside triphosphatase activity of CDR1-M8 and the CDR1-AD strain were identical. Thus the M8 site in NBD2 is not critical for Cdr1p function. The C193A mutation, in a catalytically active GST fusion of the N-terminal cytoplasmic domain of *C. albicans* Cdr1p, causes a loss of 95% of enzyme activity (25). We recently found that the equivalent C189A mutation in the NBD1 Walker A motif of Cdr1p gave 60% of normal ATPase activity and susceptibilities to FLC and

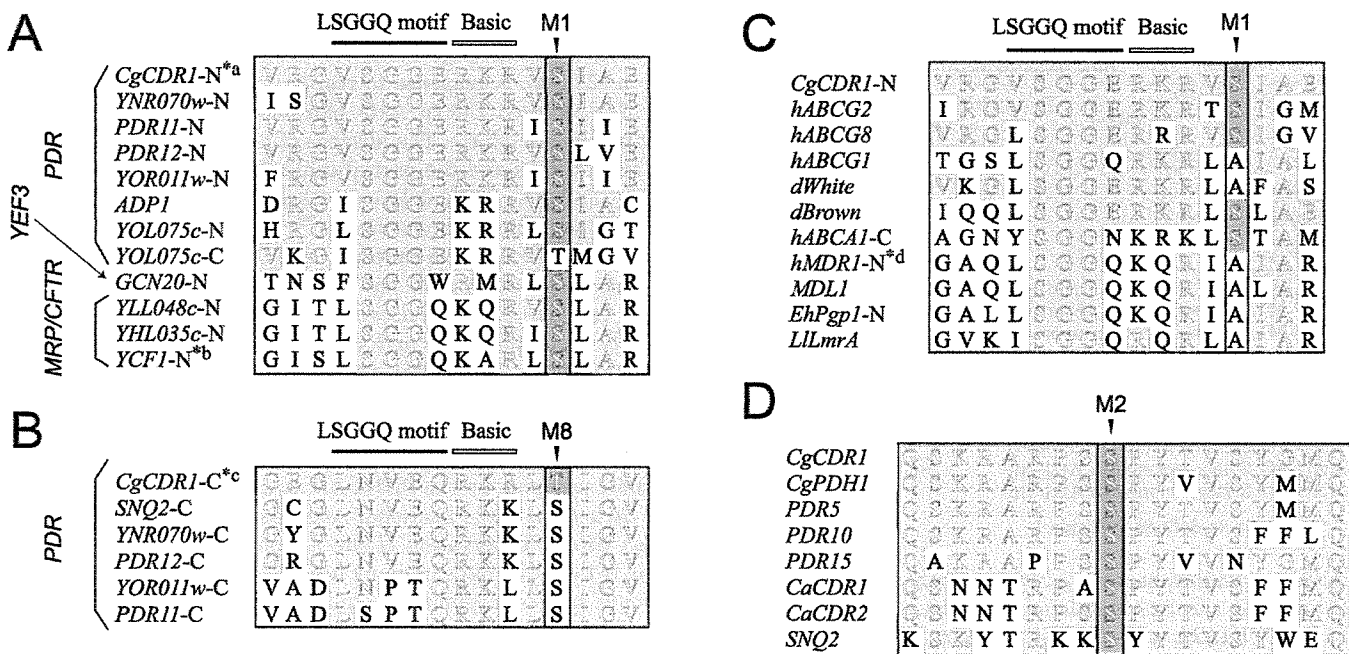


Fig. 7. Sequence comparison of the Cdr1p M1 and M2 regions with other ABC transporters. A, amino acid sequences of Cdr1p (*CgCDR1*) and *S. cerevisiae* ABC transporters possessing a Ser or a Thr at the M1 site were compared. For full sized transporters, sequences from NBD1 and NBD2 are indicated as -N and -C, respectively. The family name for each pump is shown at the left, and the LSGGQ motif, Basic region, and M1 site are indicated at the top. Transporters without a species prefix are from *S. cerevisiae*, whereas *Cg* and *Ca* indicate *C. glabrata* and *C. albicans*, respectively. Alignments were shaded to emphasize identity between *CgCDR1-N* and the *S. cerevisiae* transporters. Sequences shared by multiple transporters are marked with *a, *b, *c, and *d, and representative transporters possessing these sequences are indicated in the footnotes. B, amino acid sequences of Cdr1p and *S. cerevisiae* ABC transporters possessing Ser or Thr at the M8 site were compared as in A. Shading indicates identity with *CgCDR1-C*. C, comparison of the M1 regions of Cdr1p and ABC transporters from various organisms. The prefixes *h*, *d*, *Eh*, and *Ll* indicate human, *Drosophila*, *Entamoeba histolytica*, and *Lactococcus lactis*, respectively. Shading indicates identity with *CgCDR1-N*. D, comparison of the M2 region of Cdr1p and other yeast transporters. Shading indicates identity with Cdr1p.

Rh6G intermediate between CDR1-M1 and CDR1-M2.² In contrast, a K899A mutant in the aligned residue in the Walker A motif of NBD2 showed no ATPase activity and had FLC and Rh6G susceptibilities comparable with strain AD1-8u⁻. These results confirm the functional non-equivalence of the two NBDs of Cdr1p, show that NBD2 is required for basal pump activity, and suggest that NBD1 regulates enzyme activity.

If NBD1-TM6-NBD2-TM6 transporters like Cdr1p were functional monomers, drug pumping should involve the binding of ATP molecules using the Walker A and B motifs from one NBD and the ABC signature motif from the other NBD (26). The residue homologous to Ser³⁰⁷ in the human TAP1 NBD (Protein Data Base file: 1JJ7) can be approached via a narrow groove. Phosphorylation of Ser³⁰⁷ in Cdr1p, which confers enzyme stability *in vitro* and would probably need to occur in an open conformation of the enzyme, could significantly modify the disposition of the helix supporting the signature motif and affect interactions with the γ -phosphate of the ATP bound by a second NBD. Selective phosphorylation of the Ser³⁰⁷ is therefore proposed as a sensing device that allows cells to respond to stress in millimolar glucose environments by forming a productive complex between ATP and two NBDs. Reconstructed single molecule images show that the yeast Pdr5p transporter is a homodimer with rotational symmetry that allows NBDs to present equivalent faces across the center of the dimeric complex like the *Bacillus subtilis* half transporter YvcC (27). ATP-mediated interactions between NBD1 pairs or NBD2 pairs in the homodimer would give productive complexes and, unless a 90° change in NBD orientation occurs, interactions between NBDs within the same polypeptide chain are unlikely. Differential phosphorylation of the NBD1s of this structure could give the enzyme activation seen at glucose concentrations be-

low 20 mM and significant enzyme deactivation at glucose concentrations above 20 mM by regulating the frequency and/or turnover of productive contacts between like NBDs.

Functional Role of M2 Phosphorylation—The primary sequence around the M2 site, which is C-terminal of NBD1 and closer to the first transmembrane domain, is strongly conserved in Cdr1p, Pdh1p, and PDR homologues and differs from Snq2p, which has basic residues at both the -3 and -2 positions (Fig. 7D). The S484A mutation blocked M1 and M2 site phosphorylation in a 12-h YPD culture, decreased plasma membrane ATPase activity by 50%, but only modestly affected transport activity at glucose concentrations <10 mM. Partial suppression of the effects of the S307A mutation on Rh6G pumping by Ser⁴⁸⁴ and the non-additive drug resistance properties of the S307A/S484A double mutation suggest conformational interactions between these two sites. Lack of suitable structural data for homology modeling precludes further interpretation.

Drug Resistance of Mutant Strains—Although CDR1-M1 and CDR1-M1,2 showed major reductions in Rh6G efflux, both strains were 2- to 5-fold more susceptible than CDR1-AD to FLC and still showed higher drug resistance than the control null strain or even PDH1-AD, in both liquid MIC and agar diffusion assays. These observations can be reconciled by assuming that the S307A mutation affected the formation of productive ATPase complexes at low glucose concentrations and that this defect was partially suppressed by the phosphorylation/conformational change at S484A at higher glucose concentrations. Thus, hyperexpression of partially functional Cdr1p in the 2% (110 mM) glucose in the nutrient-rich media used for drug susceptibility assays should support sufficient pump function to detoxify the M1 mutant at glucose concentration >5 mM. Because ATPase activity is required for ABC transporter pump function, the CDR1-M1 enzyme must be sufficiently stable for phosphorylation/conformational change

² K. Tanabe, unpublished data.

at Ser⁴⁸⁴ to support partial pump function, even though only ~5% of the activity of the enzyme survives plasma membrane isolation in the presence of protective concentrations of ATP. The CDR1-M1,2 strain, at glucose concentrations that activate the S307A or S484A pumps, failed to efflux Rh6G. The identical FLC and Rh6G resistances, obtained for independent CDR1-M1,2 isolates and upon recloning of this CDR1-URA3 construct in the FLC- and Rh6G-hypersensitive AD1-8u⁻ strain, show that overexpression of an apparently non-functional Cdr1p gives significant drug resistance. Although the mechanism responsible has yet to be determined, enhanced ergosterol-rich lipid raft formation, an undetected enzyme-stabilizing modification, or residual activity of the hyperexpressed Cdr1p may be important.

Drug resistance assays selected a low frequency of intragenic suppressors (e.g. D32H, V353L, and ΔA349) that assembled productive S307A/S484A Cdr1p with enhanced Rh6G pumping and diminished susceptibility to FLC and Rh6G. We speculate that the ΔA349 or V353L mutations may modify the structure of the H-loop in NBD1. The Cdr1p H-loop lacks the "invariant" H thought to contribute to NBD interactions as a result of ATP binding. The Blastp algorithm aligns Ala³⁴⁹ with this amino acid, and its deletion may alter the configuration of neighboring amino acids. The D32H mutation produces an His₃ motif just three residues C-terminal to another His residue. This might introduce a structure-deforming divalent metal ion binding pocket or facilitate complementary interaction between homodimer N termini. The effects of these suppressor mutations on enzyme function and their possible location at homodimer inter-subunit boundaries are consistent with NBD1 mediating multiple responses to growth and stress by modulating the efficiency of productive inter-subunit interactions. A complex pattern of phosphorylation events, primarily involving the Ser³⁰⁷ site, the compensatory Ser⁴⁸⁴ site, and possibly involving other sites, regulate the overall ATPase and pumping activity of homodimeric Cdr1p. A similar, but differentially glucose-sensitive mechanism, probably regulates Pdh1p.

REFERENCES

1. Fidel, P. L., Jr., Vazquez, J. A., and Sobel, J. D. (1999) *Clin. Microbiol. Rev.* **12**, 80–96
2. Diekema, D. J., Messer, S. A., Brueggemann, A. B., Coffman, S. L., Doern, G. V., Herwaldt, L. A., and Pfaller, M. A. (2002) *J. Clin. Microbiol.* **40**, 1298–1302
3. Lupetti, A., Danesi, R., Campa, M., Del Tacca, M., and Kelly, S. (2002) *Trends Mol. Med.* **8**, 76–81
4. Miyazaki, H., Miyazaki, Y., Geber, A., Parkinson, T., Hitchcock, C., Falconer, D. J., Ward, D. J., Marsden, K., and Bennett, J. E. (1998) *Antimicrob. Agents. Chemother.* **42**, 1695–1701
5. Sanglard, D., Ischer, F., Calabrese, D., Majcherczyk, P. A., and Bille, J. (1999) *Antimicrob. Agents. Chemother.* **43**, 2753–2765
6. Sanglard, D., Ischer, F., and Bille, J. (2001) *Antimicrob. Agents. Chemother.* **45**, 1174–1183
7. Wada, S., Niimi, M., Niimi, K., Holmes, A. R., Monk, B. C., Cannon, R. D., and Uehara, Y. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 46809–46821
8. Izumikawa, K., Kakeya, H., Tsai, H.-F., Grimberg, B., and Bennett, J. E. (2003) *Yeast* **20**, 249–261
9. Decottignies, A., Owsianik, G., and Ghislain, M. (1999) *J. Biol. Chem.* **274**, 37139–37146
10. Decottignies, A., Grant, A. M., Nichols, J. W., de Wet, H., McIntosh, D. B., and Goffeau, A. (1998) *J. Biol. Chem.* **273**, 12612–12622
11. Toda, T., Cameron, S., Sass, P., Zoller, M., and Wigler, M. (1987) *Cell* **50**, 277–287
12. Hidaka, H., Watanabe, M., and Kobayashi, R. (1991) *Methods Enzymol.* **201**, 328–339
13. See, R. H., Caday-Malcolm, R. A., Singaraja, R. R., Zhou, S., Silverston, A., Huber, M.T., Moran, J., James, E. R., Janoo, R., Savill, J. M., Rigot, V., Zhang, L.-H., Wang, M., Chimini, G., Wellington, C. L., Tafuri, S. R., and Hayden, M. R. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 41835–41842
14. Seibert, F. S., Tabcharani, J. A., Chang, X. B., Dulhanty, A. M., Mathews, C., Hanrahan, J. W., and Riordan, J. R. (1995) *J. Biol. Chem.* **270**, 2158–2162
15. Vanoye, C. G., Castro, A. F., Pourcher, T., Reuss, L., and Altenberg, G. A. (1999) *Am. J. Physiol.* **276**, C370–C378
16. Decottignies, A., and Goffeau, A. (1997) *Nat. Genet.* **15**, 137–145
17. Taglicht, D., and Michaelis, S. (1998) *Methods Enzymol.* **292**, 130–162
18. Kölling, R. (2002) *FEBS Lett.* **531**, 548–552
19. Hunter, T., and Plowman, G. D. (1997) *Trends Biochem. Sci.* **22**, 18–22
20. Hohmann, S. (2002) *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **66**, 300–372
21. Nanduri, J., and Tarkakoff, A. M. (2001) *Mol. Biol. Cell* **12**, 1835–1841
22. Hahn, J. S., and Thiele, D. J. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 21278–21284
23. Pan, X., and Heitman, J. (1999) *Mol. Cell. Biol.* **19**, 4874–4887
24. Robertson, L. S., Causton, H. C., Young, R. A., and Fink, G. R. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 5984–5988
25. Jha, S., Karnani, N., Lynn, A. M., and Prasad, R. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **31**, 869–875
26. Smith, P. C., Karpowich, N., Millen, L., Moody, J. E., Rosen, J., Thomas, P. J., and Hunt, J. F. (2002) *Mol. Cell.* **10**, 139–149
27. Ferreira-Pereira, A., Marco, S., Decottignies, A., Nader, J., Goffeau, A., and Rigaud, J. L. (2003) *J. Biol. Chem.* **278**, 11995–11999

厚生労働科学研究費補助金 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动向調査に関する研究班

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)
菊池 賢 (順天堂大学 医学部感染制御科学講師)
横村浩一 (帝京大学 医真菌研究センター助教授)
渋谷和俊 (東邦大学 医学部病院理学講座教授)
上 昌広 (東京大学 医科学研究所助教授)
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 生物活性物質部室長)
新見昌一 (国立感染症研究所 生物活性物質部室長)

輸入真菌症診断・治療ガイドライン

2006 年

厚生労働科学研究費補助金
(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
開発と発生动向調査に関する研究班

序 文

真菌症は感染症の中でもなじみの薄いものであり、輸入真菌症ともなればなおさらである。我が国における大学医学部の教育内容を調査した報告によると、輸入真菌症についての講義を行っている大学は約半数に過ぎないという。一方、実際の医療現場において輸入真菌症がどの程度認識されているか調査したところ、代表的な輸入真菌症のコクシジオイデス症が感染症法4類に規定されていることを知っていたのは、医師全体でも47%であり、さらに最も低かった外科医では17%にとどまっていた。従って、本疾患がどのようなものであるか、またそれらしい患者に遭遇した場合、どのように対応したらよいかを理解している医療関係者の数はさらに少ないというのが実態と思われる。しかし、輸入真菌症の症例数は10年あまり前から、急速な増加を続けている。

輸入真菌症は、真菌症の中でも特に感染力・病原性が強く、正しい知識を持たなければ、患者のみならず、医療従事者にも感染事故を起す可能性のある疾患である。症例数はまだ少ないとはいえ、昨今の国際交流を考慮するとすでにいつどの医療機関で経験してもおかしくない状況にある。このガイドラインは、2002年に刊行した「輸入真菌症診断ハンドブック」をさらに拡大し、診断・治療を含め、医療現場において輸入真菌症をどう扱ったらよいかを簡略に説明したものである。今後とも一層増加すると予想される輸入真菌症の診断・治療において、その一助となることを期待している。

厚生労働科学研究費補助金 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班

主任研究者 上原至雅

輸入真菌症の診断・治療ガイドラインの基本方針

- 本ガイドラインの記載は、あくまで一つの目安であり、主治医の診断・治療方針を制約するものではない。
- 従って、診療は主治医の責任で行うこと。
- 記載内容のミスには十分注意しているが、誤りがあり得るので投薬などに際しては添付文書を確認する。
- 記載されている医療行為が必ずしも現在の保険診療の適応範囲に収まっているものではないこと。
- コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、プラストミセス症の治療法に関しては、米国感染症学会 (IDSA) のガイドラインを重視した。

目次

I 輸入真菌症の一般的事項	1
A. 輸入真菌症とは	1
B. 診断の原則	3
C. 検体・菌の取り扱い	4
D. 院内感染に対する考え方	4
II 輸入真菌症診断・治療フローチャート	5
A. いくつかのようにして輸入真菌症を疑うか?	5
B. 輸入真菌症を疑ったらどうすればよいか?	6
1) 患者管理	6
2) 確定診断	6
3) 治療	7
4) 届出	7
III アトラス輸入真菌症	8
A. 5大輸入真菌症原因菌の培養所見	9
B. 病理組織像	14
IV 予 防	17
V 各輸入真菌症とその診断・治療	18
A. コクシジオイデス症	18
B. ヒストプラズマ症	30
C. パラコクシジオイデス症	37
D. マルネツフェイ型ペニシリウム症	42
E. ブラストミセス症	45
VI 国内連絡先	49
VII 関連サイト	50
VIII 参考文献	51
あとがき	56
略語一覧	57

I 輸入真菌症の一般的事項

A. 輸入真菌症とは

地球上には多種多様な真菌症がある。その多くは、様々な国や地域で共通しているが、中には風土病として特定の地域でのみ発生するものがある。このような真菌症の場合、原因となる真菌はその流行地域にのみ生息していると考えられる。わが国で見られる真菌症の大部分は、日本国内に生息している真菌によって発生するものである。しかし、本来わが国には生息していない真菌を原因菌とし、海外の特定地域でのみ発生している真菌症が、何らかの理由により日本国内で発生することがある。これを輸入真菌症 (imported mycoses, exotic mycoses) という。現時点ではコクシジオイデス症 (原因菌 *Coccidioides immitis*)、ヒストプラズマ症 (同 *Histoplasma capsulatum*)、パラコクシジオイデス症 (同 *Paracoccidioides brasiliensis*)、それに近年発生が確認されたマルネツフェイ型ペニシリウム症 (同 *Penicillium marneffei*) が本症に該当する。また、近年発生の報告はないもの、流行地と日本との往来が多く、今後発生の可能性が高いことから、ブラストミセス症 (同 *Blastomyces dermatitidis*) もこれに含める場合が多い。実際の症例数では、これまでのところ、わが国での患者数は大部分が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の3疾患により占められており、特に前2疾患による症例数は、過去10年あまりの間に急速に増加している (図1)。

わが国に存在する病原真菌が、ほとんどの場合、抵抗力の低下した患者に感染 (日和見感染) するのに対し、輸入真菌症はいずれも感染力が強く、健康人にも重篤な深在性真菌症 (deep-seated mycoses) を起こしうるため、診断・治療においても、また検体の取り扱いにおいても十分な注意が必要である。他の深在性真菌症と同様、基本的に患者間の感染はないが、原因菌を分離、培養する検査室での感染事故 (死亡例を含む) は非常に起こりやすい (後述)。

国立感染症研究所による病原真菌の危険度分類では、*C. immitis*を始めとして、*P. brasiliensis*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *P. marneffei*などといった輸入真菌は、いずれもコレラ、ペストと同等のレベル3に分類されている(表1)。

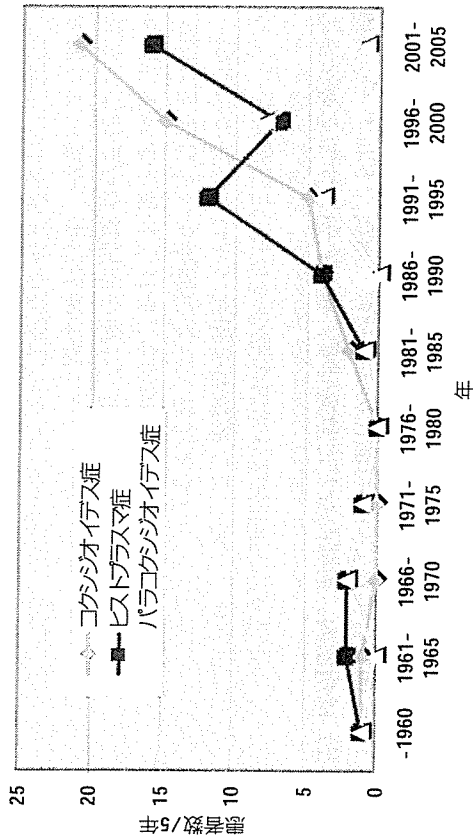


図1：わが国の主な輸入真菌症患者数の推移。いずれも1990年代に入り急速に増加している。

B 診断の原則

輸入真菌症においては、原因菌を確認するのが確定診断を行う唯一の方法である。そのためには原因菌を分離・同定(次項C参照)するか、塗抹標本の直接鏡検または病理組織学的診断のいずれかが必要である。それ以外の診断法(血清診断など)は、現時点では補助診断にとどまっている。しかし、さまざまな理由で確定診断が得られない場合もあり、このような場合は補助診断と臨床所見とを合わせて、暫定的に診断を行う。

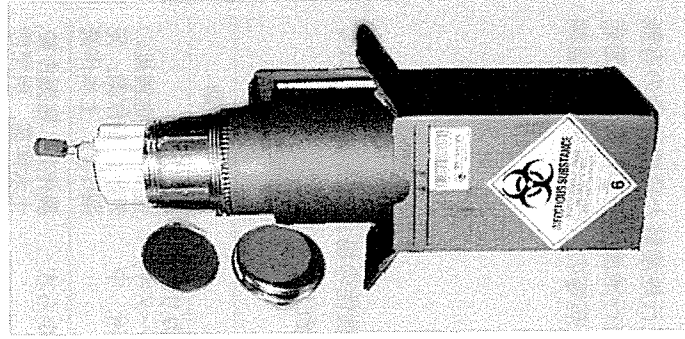


図2：UN (United Nations Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods)規格による、感染性検体輸送容器。

表1：真菌の危険度分類(国立感染症研究所による)

危険度	該当する真菌
レベル1	レベル2および3以外の菌
レベル2	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Cladosporium carrionii</i> <i>Cladosporium trichoides</i> (<i>C. bantianum</i>) <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Exophiala dermatitidis</i> <i>Fonsecaea pedrosoi</i> <i>Sporothrix schenckii</i>
レベル3	<i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Histoplasma farciminosum</i> <i>Penicillium marneffei</i>

C 検体・菌の取り扱い

いずれの菌も感染力がきわめて強く取り扱いは十分な注意が必要である。従って、一般の細菌検査室では取り扱うべきではない。これらの輸入真菌の可能性が疑われた場合は、専門機関に同定を依頼する (p. 49 記載の国内連絡先へ照会)。輸送中の感染事故をふせぐため、輸送容器や輸送法についても受け入れの専門機関と相談し、細心の注意を払っておこなう。菌の状態によっては、事情を理解している当事者 (感染症あるいは病原微生物の専門家) が直接運搬する必要がある場合もある。いずれも容器が破損することのないよう、頑丈な容器を用いること、容器の周辺にシヨックを和らげるパッキングなどを行うことなど、安全性には注意が必要である。(図2)。

D 院内感染に対する考え方

本症は一般の感染症とは異なり、患者と接する人が患者から直接感染する可能性はきわめて少ない。ただし、検体を室温で長期間放置すると菌が発育し、感染力の強い分生子を形成して飛散させる可能性がある。従って、菌が含まれている可能性のある材料 (喀痰、ドレナージの唾液など) は病室内、病棟内などに放置せず、迅速に処理する必要がある。

II 輸入真菌症診断・治療フローチャート

A いつのようにして輸入真菌症を疑うか？

1) 流行地域への渡航と危険行動

主な輸入真菌症一覧 (表2) に示した流行地渡航と危険行動の有無を確認する。ただし、まれではあるが、流行地渡航歴がなくとも発症する例がある。また、概してAIDS、糖尿病等の基礎疾患をもつ症例はハイリスクとなる傾向がある。

2) 臨床所見

感冒様症状と各種胸部異常陰影

3) 検査所見

炎症反応の亢進、(1,3)- β -D-グルカンが陰性の場合でも否定しない。

⇒ 以上から輸入真菌症が疑われたら、Bへ。

表2 主な輸入真菌症一覧

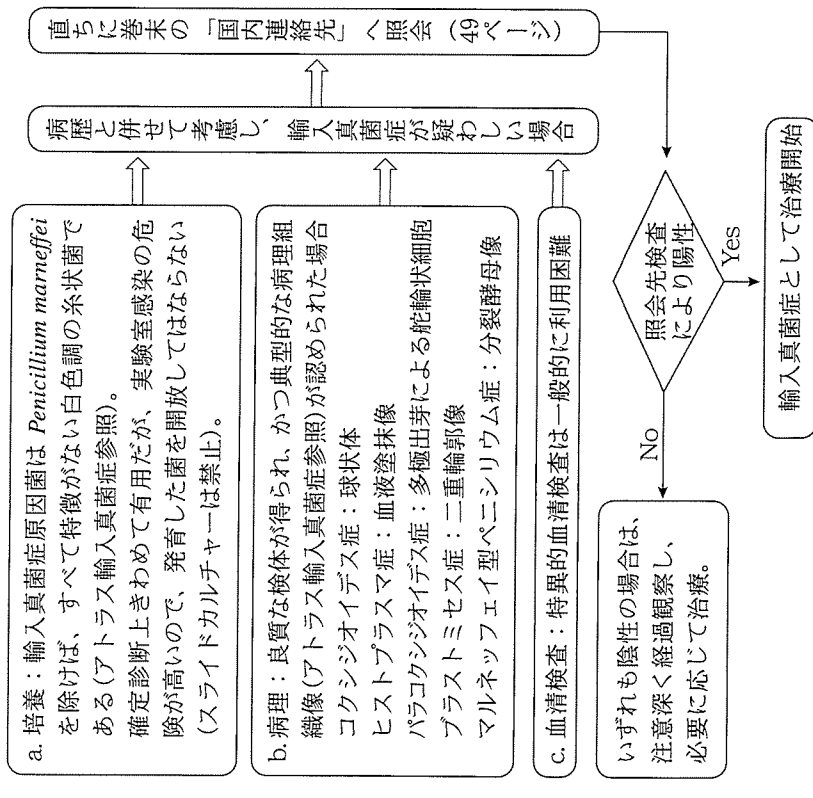
輸入真菌症	流行地	危険行動
コクジオイデス症	米国アリゾナ州、カリフォルニア州、ニューメキシコ州、テキサス州、中南米諸国	春～秋強風時、地震後の外出、農作業、発掘作業、土木作業
ヒストプラズマ症	米国ミシシッピ州からオハイオ渓谷、中南米、東南アジア、オーストラリア、中央アフリカ	農作業、発掘作業、土木作業、洞窟探検
パラコクジオイデス症	ブラジル、コロンビア、ベネズエラ	長期滞在 (男性が圧倒的に多い)
マルネツフェイ型 ペニシリウム症	ベトナム北部山岳地帯、中国ベトナム国境地帯、タイ、マレーシア、インド	不詳
ブラストミセス症	北米ミシシッピ州、ウイスコシン等の河川流域等湿地	農作業、発掘作業、土木作業

B 輸入真菌症を疑ったらどうすればよいか？

1) 患者管理

- 隔離の必要はない（検体の飛散等が想定される場合を除く）
- 感染リスクに関する詳細な病歴聴取
- 説明と同意（特に再燃の可能性と経過観察の必要性を説明）
- 喀痰、膿汁等は迅速に処理（検体から腐生的に菌が発育し、感染源となることを防ぐ）

2) 確定診断



3) 治療

基本的に巻末の「国内連絡先」に相談の上決定するが、緊急の場合は「各輸入真菌症とその診断・治療」の「治療」を参考にする。原則的には病態ごとに以下の処方が行われる。

- コクシジオイデス症
重症、緊急時：amphotericin B (AMPH) 0.5–1.5 mg/kg/日あるいは隔日
慢性病態：fluconazole (FLCZ)またはitraconazole (ITCZ) 400 mg/日
髄膜炎：FLCZ 400 mg/日
- ヒストプラズマ症
免疫正常な限局性肺ヒストプラズマ症では経過観察
重症：AMPH 0.7 mg/kg/日
軽症：ITCZ 200–400 mg/日
- パラコクシジオイデス症
ITCZ 100 mg/日
重症時：AMPH 1 mg/kg/日
- プラストミセス症
AMPH 0.7 mg/kg/日
- マルネツフエイ型ペニシリウム症
AMPH 0.6–1.0 mg/kg/日

4) 届出

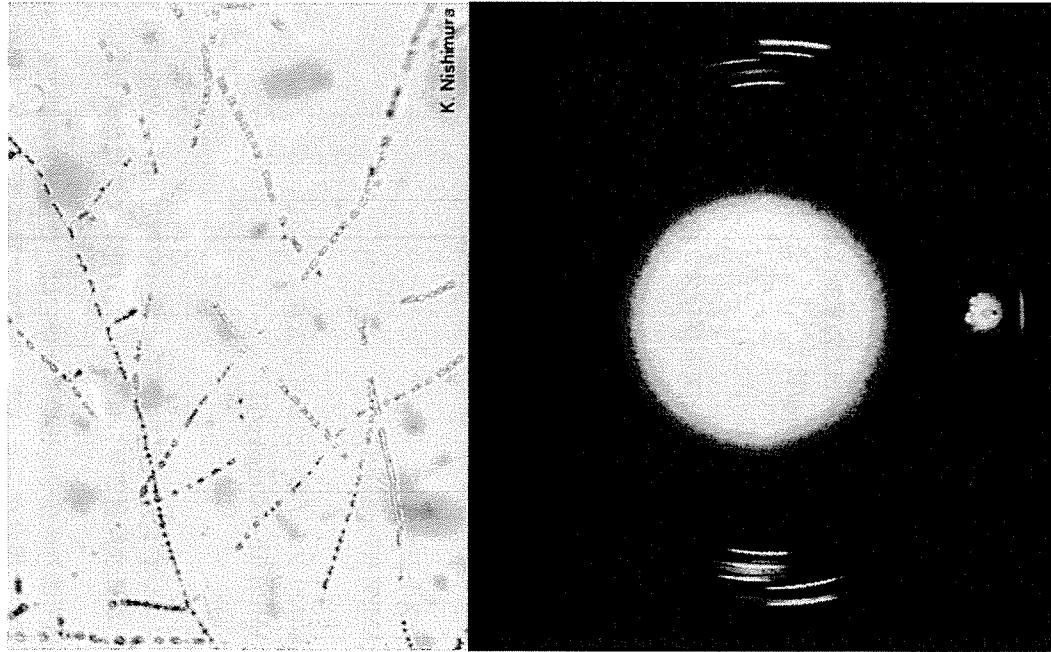
- コクシジオイデス症は4類感染症（全例届出）に規定されているので、診断次第最寄りの保健所に届け出なくてはならない。
- 業務で海外滞在中に感染した場合は、労働災害の認定を受けることができる場合があるので、地域の労働基準監督署で相談することよ

III アトラス輸入真菌症

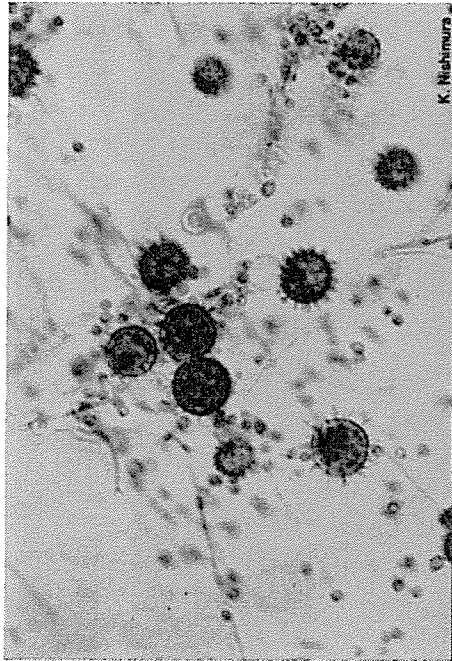
5 大輸入真菌症原因菌の培養所見と病理所見を例示する。参考のためには各原因菌の顕微鏡像を示したが、輸入真菌症と疑われる場合はきわめて危険であるので、各医療機関で顕微鏡観察を試みてはならない。

病理像は典型的な所見を掲載したが、このような像が認められない例は多い。従って、これらの像を認めなかったとしても各疾患の可能性を否定してはならない。

A 5 大輸入真菌症原因菌の培養所見



Coccidioides immitis (上：特徴的な分節型分生子，下：巨大培養)
(千葉大学真菌医学研究センターホームペーページ 真菌・放線菌ギャラリーより)



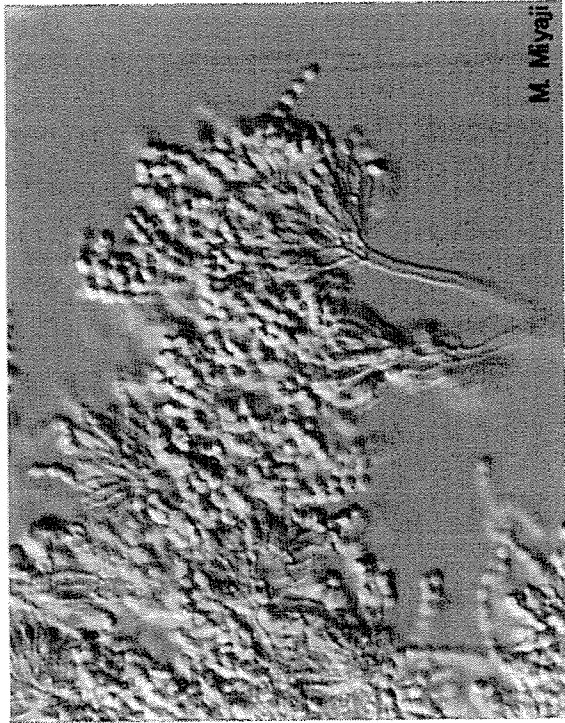
Histoplasma capsulatum (上：有棘性の大分生子および小分生子，下：巨大培養)
 (千葉大学真菌医学研究センターホームページ 真菌・放線菌ギャラリーより)

— 10 —

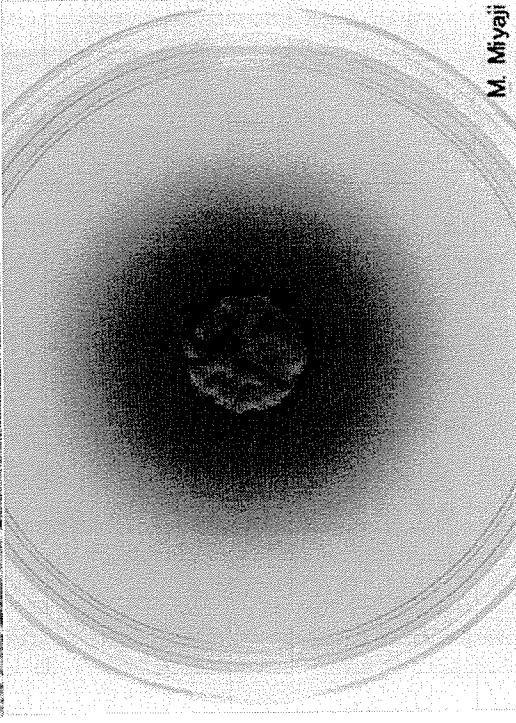


Paracoccidioides brasiliensis (上：多極性出芽を示す酵母，下：巨大培養)
 (千葉大学真菌医学研究センターホームページ 真菌・放線菌ギャラリーより)

— 11 —



M. Miyaji



M. Miyaji

Penicillium marneffei (上：多数の分生子を伴った菌糸，下：特徴的な赤色の色素を産生している巨大培養)
(千葉大学真菌医学研究センターホーホームページ 真菌・放線菌ギャラリーより)



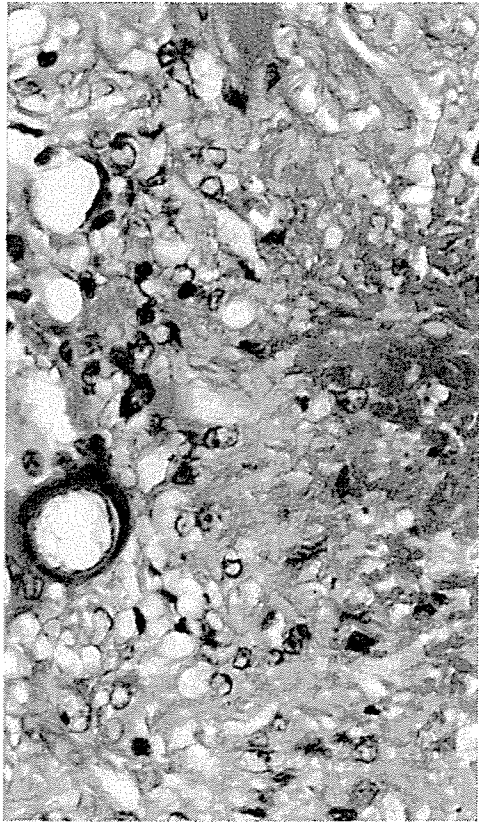
J Ito & A Sano

Blastomyces dermatitidis
(千葉大学真菌医学研究センターホーホームページ 真菌・放線菌ギャラリーより)

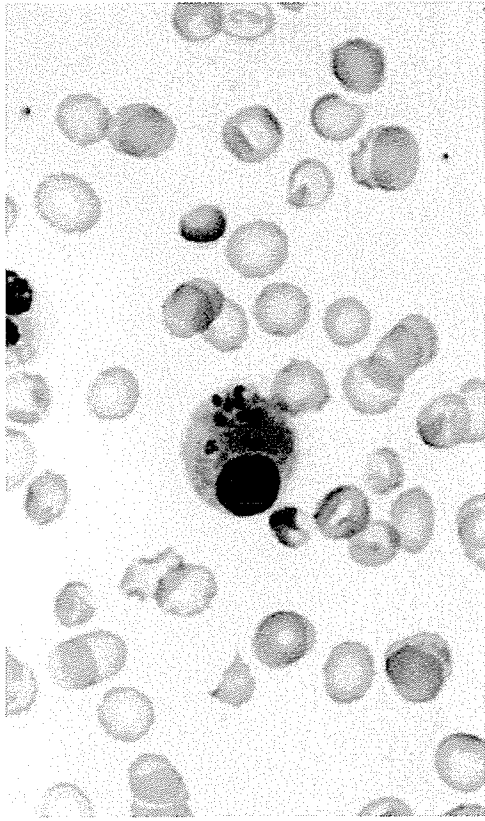
B 病理組織像編



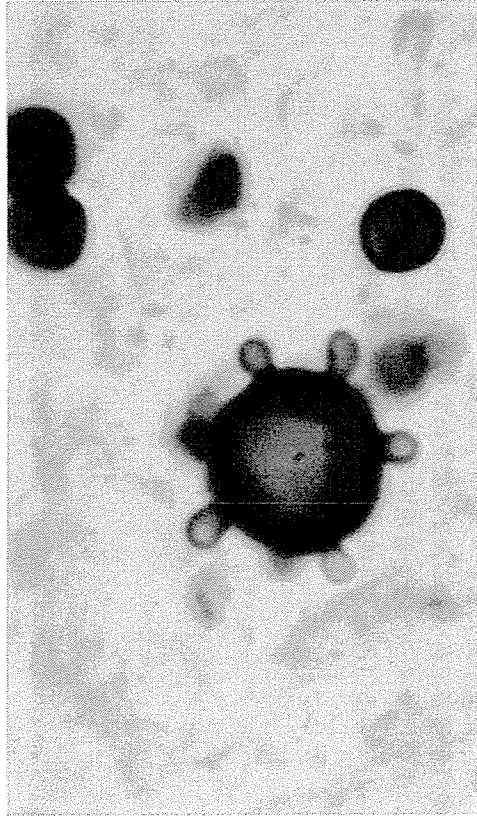
コクシジオイデス症病理組織像：成熟した *Coccidioides immitis* の球状体から内生胞子が組織内に放出されている。(©Dr. Jan Schwartz & 奥平雅彦博士／病原真菌データベース)



肺コクシジオイデス症の病理所見：内生胞子の形成状態の異なった特徴的な球状体を見ることが出来る。



ヒストプラズマ症血液塗抹像：酵母形 *Histoplasma capsulatum* に寄生された白血球を認める。(©Dr. Jan Schwartz & 奥平雅彦博士／病原真菌データベース)



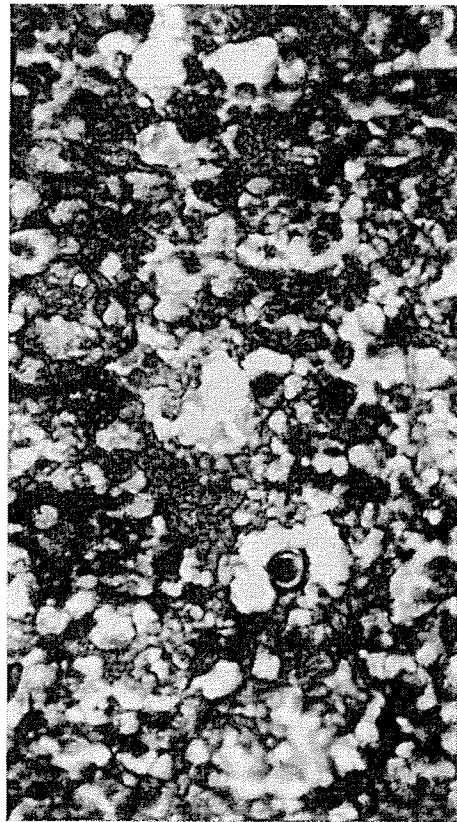
パラコクシジオイデス症病理組織像： *Paracoccidioides brasiliensis* の多極出芽による典型的な舵輪像を呈する。(©Dr. Jan Schwartz & 奥平雅彦博士／病原真菌データベース)

IV 予 防

特に免疫不全の患者は基本的に流行地への渡航を避けるべきである。免疫正常者であっても表2に記された危険行動は避けたい。止むをえない場合はマスクなどを着用する。itraconazoleの予防内服の有用性も知られている（各輸入真菌症とその診断・治療 参照）



マルネッファエペニシリウム症病理組織像：二分裂による増殖を示す酵母形発育を示す。
 (©Dr. Scott Nelson, Department of Pathology, UCLA, USA / 病原真菌データベース)



ブラストミセス症病理組織像：組織中に二重輪郭（doubly contoured, ペーパー銅貨）像を呈する酵母形 *Blastomyces dermatitidis* を認める。
 (©Dr. Jan Schwartz & 奥平雅彦博士 / 病原真菌データベース)

V 各輸入真菌症とその診断・治療

A コクシジオイデス症

(コクシジオイデス症のまとめ)

- 地球上でもっとも病原性の強い真菌である。
- まず海外渡航歴と臨床像から疑う。
- 培養・同定はもっとも信頼できる検査であるが、感染事故の危険性も高いため、実施前に専門家に相談する。
- 抗体検査は、簡便かつ有用である。コクシジオイデス症が疑われる症例ではまず行うべきであるが、検査法、検査機関を良く吟味する。
- 治療は病型、病勢により異なるので、よく検討する。

1) 概念

原因菌は *Coccidioides immitis* (注1) であり、現在地球上で知られている中でもっとも危険な真菌である。感染すると全身播種を起こし死亡する

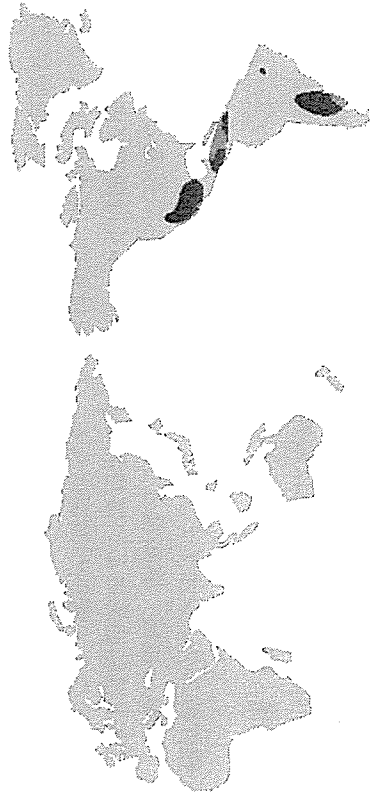


図3：コクシジオイデス症の流行地域。
中心はアメリカ合衆国西南部（アリゾナ、カリフォルニア、テキサス、ニューメキシコ）であるが、メキシコをはじめとする中南米諸国でも発生している。

可能性がある。自然環境内では糸状菌であり、感染時には球状体となる二形性真菌である。通常は乾燥した地中に生息し、夏期に地上に胞子を飛散させる。このため地面を掘り返すような行為（土木工事、地質調査など）あるいは地震、強風の際に患者の大量発生が起こりやすい。アメリカ合衆国西南部に位置するアリゾナ、カリフォルニア、テキサス、ニューメキシコの4州に多いが、中南米の諸国でも散発的に発生している（図3）感染力が非常に強く、短時間の滞在歴を含めた綿密な渡航歴の聴取が必要である。米国では毎年約10万人が感染するとされている。わが国での発症例の約85%がアメリカ合衆国で感染したものである。これまでに49例あまりの症例が知られているが近年は増加が著しく、毎年5-6名の発病が確認されている。わが国では感染症法により第4類に規定され、真菌症としては唯一、全例の届出が義務づけられている。

注1) 近年 *C. immitis* は *C. immitis* (狭義) と *C. posadasii* に再分類されたが、臨床的には一括して *C. immitis* (広義) を用いてよい。

2) 病型・進展

基本的には *C. immitis* の胞子（分節型分生子）を吸い込んで肺から感染する。この胞子は小型で、わずかな空気の動きでもばらばらになり、空中に飛散していく。吸入された胞子は球状体→内生胞子→球状体というサイクルを繰り返しつつ急速に増殖し、全身播種へと進行する。病型としては 1) 不顕性感染で自然治癒するもの、2) 肺に感染し急性炎症をおこすもの（原発性肺コクシジオイデス症）、3) 慢性化するもの（慢性肺コクシジオイデス症および慢性線維化空洞性肺炎。ただし活動性は様々である）、4) 2, 3 を経るか、あるいは直接全身播種を起こすもの（播種型コクシジオイデス症）、などがある。標的臓器として肺、髄膜、骨、皮膚などがある。最終的には、感染者の30-40%が発病し、その内の3%あまりが播種型を呈する。基礎疾患は特に必要とせず、全くの健康人でも感染するが、特に感受性が高いハイリスクグループとして AIDS、糖尿病などの基礎疾患を有する場合、ステロイドや抗 TNF- α 薬の投与、また妊婦、黒人、フィリピン人などが知られており、予防をする上で、あるいは感染が見られた場合の対応に、留意が求められる。

3) 症状・検査所見

a. 原発性肺コクシジオイデス症

感染の初期に見られる急性炎症型で、発熱、胸痛、咳嗽、関節痛等の感冒様症状を呈する。胸部X線写真上は浸潤影が多く(図4)、ほかにリンパ節腫大、胸水(少量)などがある。結節性紅斑、多形滲出性紅斑などを伴うことがある(特に女性)。時に好酸球増多がある。自然治癒が多いが、一部は慢性あるいは全身性へと進行する。発熱、関節痛、結節性紅斑の組み合わせをdesert rheumatismという。

b. 慢性肺コクシジオイデス症

咳嗽、血痰、胸痛などを呈するが無症状のものもある。胸部X線写真上は結節影あるいは空洞が多い。空洞の多くは薄壁である(図5)。抗酸菌症との鑑別が問題になる。これとは別に、活動性の高いタイプである慢性線維化空洞性肺炎を呈することもある。一般検査所見では、



図4：51歳男性に発症した急性肺コクシジオイデス症。左中下肺野の浸潤影と面側性の粒状影を認める。(虎の門病院呼吸器科 川畑雅照先生提供)

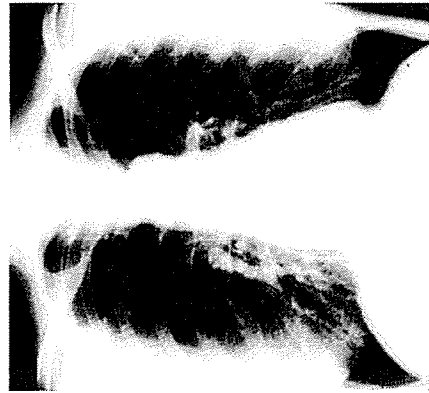


図5：35歳女性に発症した慢性肺コクシジオイデス症。アリゾナ出張から帰国後に咯血を主訴に来院した。右上葉に薄壁の空洞を認める。(慶応義塾大学呼吸器循環器内科 山口佳寿博先生提供)

CRPが正常で赤沈のみ亢進する場合があります、CRPのみでは判断は難しい。わが国の症例はこれまでのところ大部分がこの病型である。

c. 播種型コクシジオイデス症

重篤型で感染者の0.5-1%程度とされるが基礎疾患により大きく異なる。急速に進行する場合がある。胸部X線写真はびまん性粒状影、胸水などさまざまである。また、胸部X線陰影の消退とともに全身播種を起こすこともあり、経過の判定は注意して行う。無治療であるにもかかわらず、増悪と寛解を繰り返すように見えるときもある。皮膚、髄膜などさまざまな臓器を侵すが、髄膜炎は頂部硬直 (nuchal rigidity) が少ないなど症状に乏しく気づかれにくい。また、髄膜病変を伴わない脳内病変もしばしば報告されており、播種型の場合、CTあるいはMRIは必須である。皮膚病変としては、丘疹、疣贅、潰瘍などがあり、生検材料として有用である。

4) 診断

どのようなときに疑うか：まず、本症の可能性を疑うことが第一である。これは、本症の臨床像に特異的なものは少なく、特異検査を行わずに診断を行うのは困難なためである。わが国で見られる症例では95%以上が流行地への訪問歴・生活歴を持っており、これに上記の症状、検査所見などから本症を疑う。一般的潜伏期(1-4週間)内で流行地への訪問歴のある場合は、本症の可能性を検討すべきである(これは後述する培養等の検査を行う際の感染事故を予防するためにも重要である)。ただし、流行地に数時間滞在したのみでも感染した例が知られており、詳細な問診が必要である。また、例外的に感染後数年を経過して発症する場合もある。

診断は培養、塗抹標本、病理標本から本菌の検出/同定が基本であり、ついで血清診断、画像診断、臨床経過などから診断するが、確定診断には培養あるいは病理検査による菌の確認(アトラス輸入真菌症参照)が必要である。我が国土着の真菌症とは異なり、原因菌(*C. immitis*)が

検出されれば診断が確定する。一般的に真菌症の補助診断法として頻用される(1,3)- β -D-グルカン測定法の意義については未定であるが、本菌はグルカンの含有量が少なく、実際の症例でもこれまでのごとく検出されない場合が多いようである。PCR検査などの遺伝子診断法は研究途上にある。

一般検査では、CRP、赤沈などの炎症反応の亢進に加え、時に好酸球増加が出現し参考になる。胸部X線写真では、浸潤影、胸水、結節、空洞、びまん性粒状影などがみられ、参考になるが、特異的なものではない。

a. 培養・同定

*C. immitis*の検出は、喀痰、BAL、生検組織などを用いて行う。培養する際には、高い危険を伴うので、必ずレベル3以上の実験室で熟練者により行う^{注2)}。一般の施設で培養すると感染事故(バイオハザード)が起こる可能性が高く、非常に危険である。使用する培地は、通常用いられるサブロー寒天培地でよい。しかし、よく用いられているシャーレのように底が浅く密栓の困難な容器は、後で菌の移し替えや輸送に問題を生じるおそれがある。このため本菌感染が疑われる症例の検体では、最初からスクリーユキヤップのついたスラント(斜面培地)などのような容器を用いて培養した方がよい。本菌が疑われる菌が発育してきた場合、バイオハザードの危険が極めて高いため、すみやかに専門家に相談する。これは、本菌が輸入真菌の中でも特別に危険性が高く、取り扱いに十分な知識設備と慎重さを必要とするためである。菌の発育が見られたら、迅速に安全な容器に移す。一日経過すればそれだけ危険性が増し、取り扱いが困難となる。もちろん決して不用意に掻き取り標本などを作製してはならない。真菌の同定法としてよく用いられているスライドカルチャーの作製は危険であり、決して行っってはならない。

b. 塗抹標本・病理組織

同定とともに、確定診断の可能な重要な検査法である。塗抹標本では特徴的な本菌の球状体を確認する。検体には喀痰が多く用いられる。菌の変性が強く確定診断に至るケースは少ない(40%以下)が、試みるべきである(Papanicolaou染色、PAS染色、Grocott染色など)。生検による病理診断には*C. immitis*の球状体(アトラス輸入真菌症参照)の証明が必要である。しかし、病変中の球状体の数は多いものではなく、また典型的な球状体が見られる例は少ないため、胸腔鏡下肺手術(VATS)などによりできるだけ大きめの検体を採取することが好ましい。また、まれに菌糸が認められることもあるが、菌糸には本菌に特徴的な所見はなく、診断上有用ではない。染色法としてはHE、PAS、Grocottなどが良い。わが国では約67%が生検により診断されている。

c. 血清診断抗体検出

血清および髄液の特異抗体の検出は本症では特に重要な検査法であり、ID法(免疫拡散法)では感度、特異度も高く、CF法(補体結合法)では力価が重症度の判定に役立つため、病型(重症度)、経過判定などに有効である^{注3)}。偽陽性は多くが類似の輸入真菌症(ヒストプラズマ症など)との交叉抗原性によるものであり、全く異なる疾患や健康人で偽陽性となることは稀である。AIDSにおける播種型などでは偽陰性となることがある。ELISA法は一時試みられたが、信頼性に問題が多い。髄膜炎が疑われる症例では、髄液の培養陽性率が低いため、髄液中の抗体測定が有用である。抗原検出は一部で実験的に行われているが、未確立である。

d. その他

皮内テストによる診断法は、流行地域でないわが国ではそれなりに有意義であったが、流行地域である米国では診断的価値が認められておらずテスト液が製造中止となったため、現在は実施が困難となっている。

注2) 本菌はきわめて飛散しやすく、検査室内感染の最も起こりやすい真

菌であり、他の輸入真菌に比べより一層の危険を伴う。気付かずに培養してしまふと、検査技師に感染の危険がある。このような事故を防ぐためには、主治医があらかじめ、本菌の可能性があることを検査技師に正確に連絡しておくこと、そして専門家を交えて打ち合わせをした後、検査を組む必要がある。これを怠ると、培養中に検査室内で重大な感染事故が起こる危険性がある。一般に安全とされる「安全キャビネット」は、*C. immitis* には無力であるのみか、時には却って危険である。

注3) *C. immitis* の特異抗体の測定データには検査施設間のばらつきが非常に大きく、米国内でも信頼できる施設はきわめて少ない。わが国では千葉大学真菌医学研究センターでID法による測定や症例のコンサルテーションを行なっている。CF法による測定も試験的に開始している (<http://www.pf.chiba-u.ac.jp>)。CF法では16倍以上で全身播種の可能性が高い、あるいは予後不良とする見解がある。ただし、測定したラポにより測定値の基準が異なるので、力価を判断する際には注意する。米国では多くの会社で検査を行っており、わが国の外注会社を経由するなどして依頼することは可能であるが、施設により精度に格段の差があり、信頼性の高い施設を選ぶ必要がある。

5) 治療

本症にはさまざまなパターンがあるため、一例一例で異なっており、一般化は難しい。症例に応じて専門家に相談すべきだが、病態によっては、治療方針は専門家の間でも必ずしも統一されていない。原則的には、重症、緊急時に amphotericin B (0.5-1.5 mg/kg/日あるいは隔日)、慢性の病態ではアゾール剤を用いる。概略を以下に示す。

a. 急性肺コクジオイデス症

合併症のない場合の治療に関しては信頼できる研究がなく、意見のわかれるところである。すなわち、症状が軽微であれば、厳密な経過観察を条件に無治療で様子を見る方法と、早期から有症状全例を治療する方法がある。しかし、本症は再発率も高いことから、わが国では原則的に全例治療を行ったほうがよいと考えられる(ただし、治療による病期の短縮や再発率の低下は明らかになっていない)。ハイリスクグループ (HIV、臓器移植、ステロイド大量投与、抗 TNF- α 薬投

与、糖尿病、呼吸循環器系の疾患等)、妊娠後期あるいは出産直後、黒人およびフィリピン系では積極的に治療を行う。日本人に関するデータは少ないが、フィリピン系に準ずる扱いをしておくのが良いと思われる。重症例では治療は必須である。

治療を行う場合は、fluconazole (経口) あるいは itraconazole (経口) (200-400 mg/日) をおおむね 3-6 ヶ月を目処に投与するが、あくまで経過によって判断する。重症例およびは妊娠中は、amphotericin B の静注を用いる。妊娠中は催奇形性のためアゾール薬は用いられない。

治療の有無にかかわらず 1-3 ヶ月ごとに 1 年間以上にわたり経過観察を行い、この間、症状、身体所見、血清検査、胸部画像検査等を行うとともに、胸部画像所見の改善、播種性病変(特に、皮膚、髄膜、関節等)の出現の有無等に注意する。とくに播種型へ進行していないかどうかを確認するのは重要なポイントである。

b. びまん性肺炎

両側性の網状粒状影あるいは粟粒影は、通常、真菌血症を伴う免疫不全状態での感染あるいは大量の暴露を示し、肺外への播種を起している可能性が高いので、注意して検索する。治療は、amphotericin B あるいは fluconazole 大量療法を行うが、重症例では amphotericin B から開始するのが好ましい。amphotericin B による数週間の治療で改善を見たら経口アゾール剤に変更し、計 1 年以上の治療を行う。免疫不全が強い場合は再発の可能性があり、治癒後も経口アゾール剤の予防投与が必要である。概して予後は不良である。

c. 無症状の肺の結節性病変

無症状で孤立性の結節性病変の場合、診断が確定し病体が安定していれば、特に抗真菌薬あるいは切除等の治療の必要はない。しかし、病態が安定しているかどうかは注意深く観察する必要がある。2 年間をめぐりに画像を繰り返し返し観察し、大きさ、形状に変化のないことを確認する。増大が確認された場合、活動性を有している可能性が考えられるので、喀痰培養、抗体等を再検し、必要に応じて切除等の治療を

d. 行う。免疫不全のない患者で、病変が完全に摘出された場合は、追加治療の必要はない。ただし、切除病変にて診断を確定することと、残存病変が存在しないことを確認する。なお、悪性腫瘍等との鑑別が問題となった時、合併する場合もあるので、このような可能性が考えられる場合は、積極的に切除を検討する。

d. 肺の空洞性病変

わが国でしばしばみられる病型である。まだ活動性を有している場合が多いので、注意が必要である。症状の有無により対応が異なる。症状のない場合は、多くの場合良好な経過をとる。抗真菌薬により経過が改善する明確な証拠が得られていないこと、無治療にて次第に消滅する場合もあることなどから、米国では現時点では特に治療をせず経過を観察する傾向が強い。しかし、この病態では喀痰中に大量の球状体を喀出することがしばしばあるので、喀出された痰の管理には十分注意する必要がある。場合により積極的に抗真菌薬を用いてもよいと思われる。経過観察の場合も、1) 2年間経過を観察しても空洞が消失しないか逆に拡大傾向を示す、あるいは2) 胸膜直下に存在する、などの場合、合併症の出現を予防する目的で、発見されてから1年-数年後を目処に切除を行うことがある。

空洞により胸部の不快感や気道出血、あるいは二次感染による種々の症状を呈する場合、経口アゾール剤を投与するが、時に治療終了後の再発があり注意する。また、一般細菌による二次感染が考えられる場合は適切な抗菌剤を数週間を目処に投与する。切除のリスクが特に高くないときは、長期あるいは反復投薬の代わりに切除を行っても良い。

e. 慢性線維化空洞性肺炎

活動性のある病態であり、積極的に治療を行なう。まず経口アゾール剤を投与して、これで改善するようであれば少なくとも1年間継続する。効果が十分でなければ増量、他のアゾール剤への変更、あるいは amphotericin B への変更などを行なう。病変が限局性で治療抵抗性

の場合や、著明な咯血の見られる場合は、切除を検討する。

f. 播種性あるいは肺外コクシジオイデス症

髄膜病変の有無により対応が異なる。

髄膜炎のない場合は通常、経口アゾール薬を投与する。fluconazole 400 mg/日ないしは itraconazole 400 mg/日を用いるが、米国ではより大量投与を勧める専門家もおり (fluconazole で最大 2000 mg/日、itraconazole で最大 800mg/日)、治療効果を見て検討する。ちなみに、itraconazole は吸収に問題のあるカプセルではなく内用液を用いるのが好ましい。カプセル剤の場合には血中濃度のモニタリングが必要である。

急速に増悪する場合や、椎体などのような重要な箇所の感染では、amphotericin B を用いる。amphotericin B の使用量はびまん性肺炎とはほぼ同じであるが、治療期間は長めにする。amphotericin B が奏功しない場合や副作用等から使用できない場合は、amphotericin B 脂質担体製剤⁴⁾ を考慮するが、脂質担体製剤が優れているという臨床データはまだまとまっていない。

amphotericin B とアゾール薬との併用は、重症例や単剤でコントロールできない症例で試みられている。

大きな膿瘍、膿瘍の増大、組織破壊、腐骨分離、椎体の不安定および重要臓器や組織の病変 (心嚢液貯留、脊髄硬膜外膿瘍など) がみられる場合などでは外科的手法を検討する。

注 4) amphotericin B 脂質担体製剤としては数種類が知られているが、我が国では[®]AmBisome が販売されている。腎障害等の副作用が少ないため、大量投与が可能とされている。

髄膜炎を伴う場合は一般に予後不良である。経口 fluconazole 400 mg/日程度を投与するが、状況により 800-1000 mg/日が必要となることもある。itraconazole 400-600 mg も有効であるが、前述のように吸入効率に注意する。より迅速な効果を期待して、治療開始時からアゾ

一ル薬と並行して amphotericin B 髄注 (0.1-1.5 mg/回) を行う考え方もあるが、髄注は時に重篤な副作用を呈することから慎重に選択する。アゾールが有効であった場合、再発を予防するため終生服用を継続する必要がある。fluconazole あるいは itraconazole が無効な場合、アゾール投与を継続しつつあるいは中止して、amphotericin B 髄注を検討する。髄注する amphotericin B の量は 0.1-1.5 mg/回で、連日～週1回を目標に、少量から開始して次第に増量する。副作用に十分注意する必要があるが、激しい嘔吐、全身衰弱、一過性の意識障害などの副作用などが現れたら限界量である。

本症では水頭症を合併する可能性が高く、水頭症が発症するとほとんどの場合シャント形成術が必要となる。抗真菌薬による治療が有効であっても水頭症が発生する場合があります。水頭症が発生したからといって必ずしも治療を変更する必要はない。

コクシジオイデス性髄膜炎で、現在最も深刻な合併症は中枢神経系の血管炎により脳虚血、脳梗塞、出血等が生じることである。このよう場合、短期的に大量のステロイド剤を投与することが有効であるという意見もあるが、意見の一致を見えない。

g. HIV 陽性患者の取り扱い

HIV-1 陽性で CD4 が 250 cells/ μ l 未満の患者に活動性のコクシジオイデス症がみられた場合は、全例治療の対象となる CD4 値が上昇し、コクシジオイデス症が治癒したと考えられた場合は治療を終了しても良い。しかし、髄膜炎の場合は、終生治療が必要である。

h. コクシジオイデス症における新規抗真菌薬の役割

(i) キャンデイン系抗真菌薬の意義：(1,3)- β -D-グルカンの合成阻害薬である caspofungin (国内未発売)、micafungin (MCFG, ファンガード) などキャンデイン系薬剤については、有効例が報告されるようになってきているが、まだ確立したものではない。caspofungin では、株により MIC にばらつきがみられているので、micafungin の有効性についても慎重に検討する必要がある。

(ii) 新規アゾール薬 voriconazole の意義：十分なデータは得られていない

いが、本剤が用いられた症例報告から、本剤が有効である可能性が示唆されている。

6) 予防

大部分が生分子の吸入による経気道的感染であるため、流行地を流行時期に訪れる際は、1) 極力外出をみあわせ、特に郊外への訪問は避ける、2) やむを得ない場合はマスクなどを着用する、などの対策を行う。特にリスクが高いのは、強風 (本菌が飛散しやすい)、地震後や農作業、発掘作業など (地中の本菌が掘り起こされる) などがある。ちなみに力リフォルニア、アリゾナとも概ね春から秋 (11月ころまで) が流行のピークであるが、気候 (降雨量や風) などにより、これら以外の時期にずれ込む場合もある。時に大流行の年があるので、海外感染症情報に注意する (成田空港検疫所 <http://www.forth.go.jp/keneki/narita/>)。なお、危険因子 (特に細胞性免疫障害のある場合や妊娠後期) を持つ場合は、流行地訪問を避けるべきである。

7) 入院および外来での二次感染拡大予防

輸入真菌症の多くは、きわめて病原性が高いが、一般に人から人への直接感染はない。これは、これらの原因真菌が二形性真菌であり、感染したホスト内では形態が変化しているためである。しかし、原因菌を含んだ検体を長期間放置するとやがて菌糸形に戻り、環境中 (たとえば病室) に分生子を放出するようになる。従って、起因菌を含んでいる可能性のある材料 (喀痰、胸水など) は、確実に回収し、すみやかに滅菌する。一般的に隔離の必要性はない。