

## B ヒストプラズマ症

〈ヒストプラズマ症のまとめ〉

- 世界各地に広範囲に認められ、渡航歴がない場合もある。
- AIDS など細胞性免疫の低下している患者に多い。
- 全身播種を起こすと致死率が高い。
- fluconazole の有効性はやや低いため第2選択薬となり、抗真菌薬は itraconazole, amphotericin B が中心となる。

### 1) 概念

*Histoplasma* 属菌による感染症である。自然環境内では菌糸形、感染した宿主内では酵母形となる二形性真菌である。病原性の *Histoplasma* 属菌には3種類 (*H. capsulatum* var. *capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii*, *H. farciminosum*) があり、流行地、病態などが異なる。わが国の症例は圧倒的大部分が *H. capsulatum* var. *capsulatum* によるので (カプスラーツム型)、以後このタイプに関して説明する。

本菌は土壌中に生息しており、コウモリや鳥の糞などにとくに多い。このため汚染された地域の土木建築工事やコウモリの生息する洞窟探検

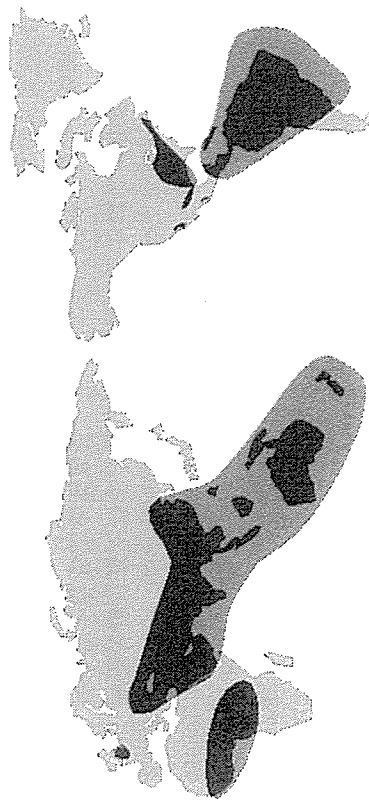


図6：ヒストプラズマ症の流行地域。

米国中央部のミシシッピー渓谷からオハイオ渓谷が中心であるが、中南米、東南アジア、オーストラリア、ヨーロッパなどでも散発的に見られる。中央アフリカはズボアジ型ヒストプラズマ症の流行地域である。

などによる集団発生がしばしば報告されている。その流行地はコクシジオイデス症などと比べるにはるかに広く、世界各地に広がっており、いわゆる輸入真菌症の中でもっとも広汎である。流行地の中心は米国中央部のミシシッピー渓谷からオハイオ渓谷にわたり、インディアナポリスなどはその中心都市の一つである。米国では毎年50万人余りが感染しており、米国最大の真菌性風土病である。その他、中南米、東南アジア (タイ、インド、マレーシアなど)、オーストラリアなどの報告が多く、ヨーロッパでも散発的に見られる (図6)。また、輸入真菌症としては例外的に、海外渡航歴のない症例がときに見られ、日本国内での感染も疑われているため、診断の際には注意が必要である。なお中央アフリカは *H. capsulatum* var. *duboisii* によるズボアジ型ヒストプラズマ症 (African histoplasmosis) の流行地域でもある。

わが国では1990年頃から症例が増加を続けている。感染地としては、米国よりもメキシコ、ブラジルなどが多く、洞窟探検による集団感染例が目立つ。

### 2) 病型・進展

経気道的に感染し、肺炎の後、リンパ路を經由して所属リンパ節に広がる。細胞内寄生菌であり、マクロファージなどに食食されても、増殖を続けることができる。進行すると細網内皮系を中心とした全身播種を起こすが、多くは不顕性感染から軽度の感染にとどまり自然治癒する。しかし、基礎疾患のある場合は重篤化しやすく、AIDS など細胞性免疫の障害においては特に致死率が高い。急性肺ヒストプラズマ症、慢性肺ヒストプラズマ症、播種性ヒストプラズマ症などに分けられる。

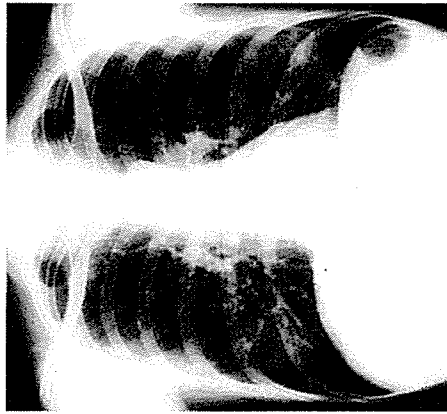


図7：急性肺ヒストプラズマ症の胸部X線写真。

高側びまん性に粒状影を認める。  
(都立大久保病院 内科 畠山修司先生、榎山敏矢先生 提供)

### 3) 症状・検査所見

#### a. 急性肺ヒストプラズマ症

吸入後、1-4 週間の潜伏期を経て発症する。症状は感冒様症状（咳嗽、胸痛、頭痛、筋肉痛、発熱、悪寒、食思不振、胸膜痛など）で、免疫に異常がないヒトが少量の暴露を受けた場合は良性の経過をとる。大部分は1ヶ月以内に自然に治癒する。身体所見では通常発熱以外に特徴的なものはないが、ラ音や胸膜摩擦音、あるいはコクシオイデス症と同様に結節性紅斑や多形滲出性紅斑を伴うことがある。胸部X線写真は正常な場合が多いが、びまん性粒状影（図7）、結節影、肺門リンパ節腫大、胸水貯留などが認められる。治癒した後も、結節影が残存したり（histoplasmosis）、石灰化が残る。大量の暴露を受けると、胸部X線写真上びまん性の陰影を呈し、しばしば重篤な病態に陥り、致命的となることもある。

#### b. 慢性肺ヒストプラズマ症

COPD（慢性閉塞性肺疾患）などの軽度の基礎疾患を持っている患者に多い。感染後、肺炎（咳嗽、喀痰、気道出血、悪寒、発熱、盗汗、体重減少など）を経て、放置すると進行して線維化に伴う呼吸不全にいたり、半数近くが死亡する。臨床像、画像所見とも結核の再燃に類似しており、胸部X線写真上は上葉の浸潤影、線維化、空洞を呈することが多い。自然治癒することもあるが、再発の可能性が高い。

#### c. 播種性ヒストプラズマ症

AIDSなど細胞性免疫の障害のある場合に多く見られる。急性に経過する場合と慢性に経過する場合とがある。急性の場合は、高熱、悪寒、全身衰弱、粘膜潰瘍などを伴い、肝脾腫、貧血などが認められる。慢性の場合は口腔を中心とした粘膜潰瘍、肝機能障害（肝脾腫）、副腎機能障害、心内膜炎などを伴う。急性型、慢性型とも胸部X線写真は正常の場合が多い。重症例ではショック、呼吸不全、肝不全、腎不全、血液凝固系の異常などがみられることがある。中枢神経系の病変は5-20%にみられ、髄膜炎、限局性の脳病変、脳血管障害、脳炎などを呈するが、脊髄病変は稀である。

### 4) 診断

コクシオイデス症と同様に、培養・同定、病理組織学的検査が重要であるが、後者は酵母感染を中心とした他疾患との鑑別が問題である。また、輸入真菌症の中では唯一、抗原検出法が実用化されている（後述）。

#### a. 培養・同定

本菌も同定の手がかりとしては、流行地域への渡航歴がきわめて重要である。ヒストプラズマ症は、輸入真菌症の中では流行地域が広く、渡航歴は入念に確認する必要がある。しかし、これまでの我が国の報告では18.8%の症例に海外渡航歴がなく、流行地域に行った事実がなくとも本症を除外できない。検体（培養）としては、血液、喀痰、気管支肺胞洗浄液（BALF）、膿、肺生検標本、骨髄などを用いる。髄膜炎における脳脊髄液の培養陽性率は低く、20%前後である。菌の発育は緩徐で、培養には4-6週間かかることも多い。

#### b. 塗抹標本・病理

血液、感染組織、BALFなどの塗抹標本により、白血球に貪食された本菌を認めることがあり、診断の手掛かりとなる。骨髄などの感染組織から作製した病理標本（アトラス輸入真菌症参照）は診断的価値が高いが、クリプトコックス症などの他の酵母感染との区別は必ずしも容易ではなく、さらにマルネ

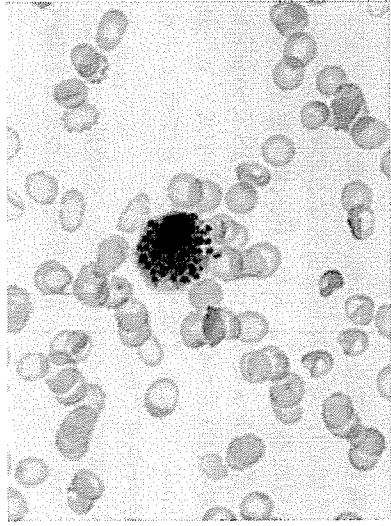


図8：ヒストプラズマ症患者の末梢血塗抹標本に認められた *Histoplasma capsulatum* (Dr. Jan Schwarz & 奥平雅彦博士/病原真菌データベース)。

ツフエイ型ペニシリンウム症との鑑別は特に難しい。

#### c. 血清診断

一般に血清、尿、脳脊髄液、BALFなどを対象として行なわれ、比較的有用とされているが、感度は必ずしも十分とは言えず、わが国では行なわれていない<sup>註)</sup>。抗体検出は約80%の感度があるとされるが、重篤な全身播種においては陰性となりやすい。目標とする抗体の種類によりCF法、LA（ラテックス凝集）法、ID法など、種々の測定法が利用されている。CF法は感度は良いが、コクシオイデス症、ブラストミセス症などの交叉反応があり、またID法は感度がやや低い<sup>註)</sup>ため、病態により使い分けの必要がある。わが国では千葉大学真菌医学研究センターで抗体測定を行なっている。

注) 米国HRL (Histoplasmosis Reference Laboratory) 社

(<http://www.iupui.edu/~histodgn/>) にて有料で施行されている

#### d. その他

以前、Histolynなどの皮内テスト液が市販されていたが、現在は製造中止となり、入手困難である。また、偽陰性などのため、診断的価値は低い。

### 5) 治療

#### a. 急性肺ヒストプラズマ症

(i) 限局性肺ヒストプラズマ症：急性肺ヒストプラズマ症の典型例では予後は良好なので一般的には治療をせず注意深く経過を観察する。もし1ヶ月の経過観察の後も、臨床症状の改善をみない場合はitraconazole 200 mg/日を6-12ヶ月用いる。なお、itraconazoleの吸収には個人差が大きいため、血中濃度を測定しておく。

(ii) びまん性肺ヒストプラズマ症（免疫能が正常の場合）：重症で人工呼吸管理を必要とするような場合には、amphotericin B 0.7 mg/kg/日、あるいは腎障害の場合は脂質担体 amphotericin B を3 mg 最初に用いる。稀に、経口アゾール薬を用いることができいない場合があるが、こ

のような時は amphotericin B を用いる（総量として35 mg/kg以下を目安とする）。感染自体ではなく激しい炎症反応により呼吸不全がもたらされている場合には、ステロイド薬が奏功する可能性があり、prednisone 60 mg を2週間併用してもよい。退院後は itraconazole を200-400 mg/日、12週間用いる。軽症の場合は、itraconazole 200-400 mg/日を単独で6-12週間用いても良い。

#### b. 慢性肺ヒストプラズマ症

慢性肺ヒストプラズマ症では全例が治療の対象となる。第一選択は itraconazole で、200-400 mg/日を12-24ヶ月間投与する。呼吸不全や重症例、itraconazole を12週間投与しても奏功しない場合や itraconazole が使用できない場合（副作用、アレルギー、低吸収などによる）では amphotericin B 0.7 mg/kg/日を用いる。上記の量の amphotericin B が使用できない場合は、0.5-0.6 mg/kg/日に減量するか amphotericin B の脂質担体製剤を用いても良い。

fluconazole は概して amphotericin B や itraconazole よりも効果が劣るため、itraconazole が使用できないか血中濃度が上昇しないような症例の場合に使用するが、このような場合は大量（400-800 mg/日）を用いるべきである。

#### c. 播種性ヒストプラズマ症

進行性播種性ヒストプラズマ症では全例で治療が必要である。

(i) 正常免疫患者あるいはAIDS以外の免疫不全患者の場合：重症の場合、amphotericin B 0.7-1.0 mg/kg/日から開始し、反応がよければ itraconazole 200-400 mg/日に変更して6-18ヶ月間投与するか、あるいは全経過を通じて amphotericin B を総量35 mg/kgを目処に2-4ヶ月にわたり使用する。軽症あるいは中等度の場合は、itraconazole を200-400 mg/日を6-18ヶ月間投与する。fluconazole は本菌に対する抗菌力がやや劣るので、itraconazole を用いることができない場合の第2選択薬となる。投与量は免疫能が正常の場合は400 mg/日、著しい免疫能の低下がある場合は800 mg/日を目安とする。

(ii) AIDS の場合：治療開始後3ヶ月間は、導入療法として集中的に治療を行い、以後維持療法を行う。導入療法としては、重症例では amphotericin B が第1選択となるが、経過が良ければ itraconazole 400 mg/日に変更してよい。軽症あるいは中等症では itraconazole 400 mg/日を用いる。itraconazole が使用できない場合は fluconazole 800mg/日を用いるが、抗菌力がやや劣るため、経過中再増悪などに注意する。引き続き維持療法としては、itraconazole 200-400 mg/日を終生服用するが、第2選択として amphotericin B を週1回投与する方法もある。itraconazole, amphotericin B とも使用できない場合は、fluconazole 400-800 mg/日を用いるが、効果判定、再燃のチェックなどは慎重に行う。

(iii) 中枢神経系病変の場合：基本的に予後不良の重篤な疾患であるので、積極的な治療が必要である。決定的な治療法は存在しないが、amphotericin B 0.7-1.0 mg/kg/日を総量35 mg/kgを目処に3-4ヶ月間投与する方法が一般的である。再発率の低下を期待して、この後さらに fluconazole 800 mg/日を9-12ヶ月使用する場合もある。

## 6) 予防

免疫不全の患者が流行地を訪れるのは基本的に避けるべきである。やむを得ず訪れる場合、AIDSにおいては予防法として itraconazole 200 mg/日が有効とされている。

## C パラコクシジオイデス症

(パラコクシジオイデス症のまとめ)

- 流行地はブラジル周辺に集中している。
- 多くは非常に緩徐に進行し、感染20-30年後の発病も珍しくない。
- 肺線維症の形をとるので、見逃さないようにする。
- 治療終了後の再発率が高いため注意する。

### 1) 概念

原因菌は *Paracoccidioides brasiliensis* で、自然環境内では菌糸形、感染した宿主内では酵母形となる二形性真菌である。パラコクシジオイデス症の流行地はかなり限定されており、全症例の60%あまりはブラジルで見られている。しかし、コロンビア、ベネズエラ等中南米各地でも散発的に感染の報告がある(図8)。患者には明らかな性差があり、90%は男性で、性ホルモンの影響が指摘されている。わが国ではこれまでに18例が報告されているが、大部分が来日中の日系ブラジル人などのような感染地域における長期居住者で、この点がコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症などと大きく異なっている。当然のことながら、我が国



図8：パラコクシジオイデス症の流行地域  
ブラジルに多いが、他の中南米各地でも発症している。

の新規患者数はブラジルなどの流行地からの人口の流入に左右されている。

## 2) 病型・進展

大部分は胞子の吸入により経気道的に感染し、肺に病巣をつくる。その後、粘膜（口腔など）、頸部などのリンパ節などにも広がっていくが、肺の病変（肺線維症をもたらず）が致命的となりやすい。病型としては慢性肺パラコクシオイデス症、粘膜皮膚型パラコクシオイデス症などがある、多くは緩徐に進行し、潜伏期が長いのが特徴で、平均10年あまりときわめて長い。流行地域から離れて20年以上経過して発症する場合もめずらしくないため、渡航歴は十分にさかのぼって、入念に確認する。再発も非常に多い。

わが国ではバブル経済の時期に患者数が著増したが、現在は若干減少傾向にあり、流行地からの人口の流入が減少したためと推測されている。いずれもヒトからヒトへの直接感染はない。

## 3) 症状・検査所見

### a. 慢性肺パラコクシオイデス症

非常に緩徐に進行し（月単位から年単位）、咳嗽、咯痰、血痰、労作時呼吸困難、胸痛、体重減少、発熱、盗汗などを呈する。胸部X線写真（図9）では、両側びまん性に多発性間質影や肺門リンパ節腫大などが認められる。間質性病変は次第に線維化病変となる。空洞を伴うことが多い。最終的には、肺線維症を惹起し重篤な呼吸不全に至る。

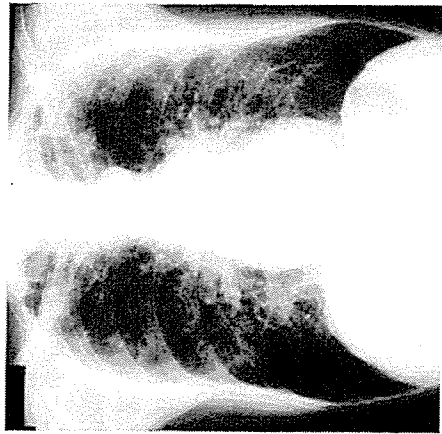


図9：肺パラコクシオイデス症の胸部X線写真。両側びまん性に網状影を認める。放置すると肺線維症が進行し、最終的には呼吸不全に至る。（鹿島芳実病院内科 巽 武司先生提供）

### b. 粘膜皮膚型パラコクシオイデス症

粘膜には口腔、舌、口唇、咽頭、喉頭、鼻などといった頭頸部を中心に、有痛性潰瘍性病変が出現する（図10）。皮膚には顔面を中心に丘疹、あるいは結節性病変が出現する。これらは以前は、粘膜への直接感染によるものとされていたが、現在は、基本的に経気道感染の後の全身播種の一症状と考えられている。また、粘膜病変に付随して頸部を中心としたリンパ節腫脹が認められることも多い（図11）。

### c. その他

肝、脾、副腎、腸管、脳、髄膜、関節など全身の広範な諸臓器に慢性に播種する場合がある（播種型）が、他の病型との鑑別は明確でない場合が多い。また、特に小児や若年者、AIDS患者などでは、肺病変がほとんど認められないまま播種性病変が急性に進行する予後不良のタイプ（急性播種型）が見られることがあり注意を要する。



図10：粘膜皮膚型パラコクシオイデス症における口腔内潰瘍。穿孔に至る場合も少なくない（Dr. Salfelder & 奥平雅彦博士/病原真菌データベース）。



図11：粘膜皮膚型パラコクシオイデス症における著しい頸部リンパ節腫脹（Dr. Salfelder & 奥平雅彦博士/病原真菌データベース）。

#### 4) 診断

ほかの輸入真菌症と同様、菌の分離・同定および病理組織学的検査が中心となる。本症は、1) 皮膚、粘膜など体表面に病変が現れる場合が多いこと、2) 慢性で、進行が緩徐であることなどより、生検による病理学的あるいは菌学的診断法により多くが診断可能である。相対的に血清診断法の必要性は低く、また信頼に足る血清診断法は開発されていない。

##### a. 培養・同定

本菌は他の輸入真菌と同様、二形性真菌であり、酵母形で特徴的な形態が確認されるが、同定の手がかりとしては、流行地域への渡航歴がきわめて重要である。検体としては皮膚粘膜病変、リンパ節などからの生検標本、喀痰、BALF、肺生検標本などを用いる。ただし、発育はきわめて緩徐で3-4週間を必要とすることが多い。このため本症が疑われる場合は培養は最低4週間は継続するべきであり、この点からも、検体が早期に破壊されることの無いように、検査部との連携が必要である。

##### b. 塗抹標本・病理

喀痰などの塗抹標本では特徴的な酵母の形態が認められることが少なく、有用性は低い。一方、病理組織学的検査の有用性は高く、生検標本では病理組織学的に特徴的な多極性出芽をした舵輪状の酵母が認められる（アトラス輸入真菌症参照）。検体は、粘膜、リンパ節、肺などを用いる。

##### c. 血清診断ほか

抗原検出は一部で行なわれているが、感度、特異度などの問題が解決されていない。抗体検出法はID法、ELISA法などさまざまな方法があるが、一般に行われているものは特異度が低く、診断的意義は低い。米国、ブラジルを中心とした一部の検査施設では、高精度の抗体検出法の研究が行われているが、まだ一般的ではない。また、本症における(1,3)-β-D-グルカン値の十分なデータはまだ得られていないが、

本菌の構造を考えると検出できな可能性が考えられる。遺伝子診断法はまだ一般化されていない。

##### d. 診断のポイント

特徴的な点は流行地域での滞在歴が極めて長いという点にあり、診断上参考になる。本症は、皮膚、粘膜など体表面に病変が現れる場合が多いこと、慢性で、進行が緩徐であることなど、血清診断が有用でないことなどより、生検による病理学的あるいは菌学的診断法（培養法）により多くが診断可能である。培養に時間がかかることから、生検による病理診断が特に有効である。

#### 5) 治療

治療には長期間が必要であり、栄養状態の管理を含め、その間定期的な観察を怠ってはならない。

経口 itraconazole が第一選択である。100 mg/日を6ヶ月間使用する。itraconazole が副作用や吸収不良などで使用できない場合や、効果が挙げられない場合は、fluconazole 400-600 mg/日を用いても良いが、抗菌力が若干劣るため、より長期の治療期間が必要なことや再発率が高いことなどから、あくまで第2選択となる。重症例や、アゾール薬に対する反応が良くない場合は、amphotericin B 1.0 mg/kg/日を4-8週間用いる。奏功すれば引き続きアゾール剤あるいはスルフオナミドに変更して治療を続ける。

予後は病態により異なる。皮膚病変であれば数週間のアゾール剤投与で良くなるが、リンパ節病変の反応には長期間を要する。胸部X線写真上の改善は少なくとも数ヶ月を要するが、治療が成功しても線維化が進行した症例では呼吸不全を来しQOLの低下とともに予後も不良となる。いずれにしてもどの病変であっても肉芽腫形成をともなつた線維化となつて治癒する。なお、これらの病変には菌が生息しているため再発の可能性があることを忘れてはならない。

## 6) 予防

本菌の自然界における生息域の全貌は必ずしも明らかになっておらず、予防は難しい。itraconazole の予防内服が有効である可能性があるが、明らかでない。ただし、我が国での症例はいずれも長期滞在例であり、一般の観光客が感染する可能性は少ないと思われる。

## D マルネツフエイ型ペニシリウム症

### 1) 概念・原因菌

原因菌は二形性真菌の *Penicillium marneffei* である。本来大部分のペニシリウム属菌は、環境中にあふれており、病原性はほとんどない。*P. marneffei* はペニシリウム属菌でありながら例外的に強力な病原性を持つ。また、二形性真菌として、生体内では酵母形を取る点も他のペニシリウム属菌と異なっている。流行地域は、ベトナム北部山岳地帯、中国・ベトナム国境地帯、タイなどであるが、マレーシア、インド東部の報告もあり、またオセアニアも流行地域の可能性が指摘されている(図12)。本菌の自然宿主としては、コタケネズミ (bamboo rat) が有名であるが、コタケネズミは近年禁止されるまでエキゾチックペレットとし

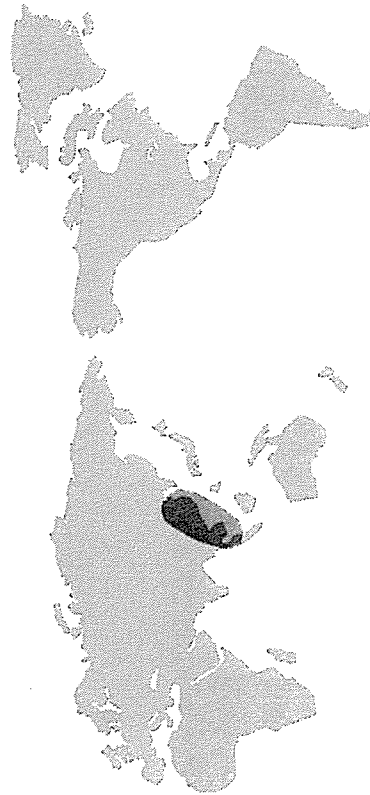


図12：マルネツフエイ型ペニシリウム症の流行地域  
ベトナム北部、中国・ベトナム国境地帯、タイが中心であるが、マレーシア、インドやオセアニア等も流行地域である可能性が指摘されている。

て我が国にも輸入されており、これらを介した感染の可能性は完全には否定できない。注意が必要である。

### 2) 病型・進展

胞子(分生子)の吸入により経気道感染から、細網内皮系を中心に全身播種を起こす。本菌は輸入真菌原因菌の中では感染力が比較的低く、患者は細胞性免疫の低下したホスト、特にAIDS患者に多い。また、造血幹細胞移植、臓器移植、ステロイド剤大量投与等も危険因子となる。ひとたび感染が成立すると容易に全身播種を起こし、予後は不良である。我が国では1995年に1例、2002年に1例が報告されたが、いずれもタイから入国した労働者等であり、診断のヒントとして重要なエピソードとなり得る。エイズの蔓延、流行地との往來の増加に伴い、今後本症の増加が懸念されている。

### 3) 症状・検査所見

通常、肺感染から発症し網状粒状影、浸潤影等を呈するが、画像上の特徴は少ない。空洞形成はまれである。全身播種を起こすと、播種型ヒストプラズマ症にきわめて近い病像を示す。原因不明の発熱、皮疹(丘疹、伝染性軟属腫様の結節など)、肺病変、体重減少、貧血、リンパ節腫大、肝脾腫大等が見られる。AIDSのような患者が流行地域を訪れたり、あるいは流行地域から来日して、これらの症状を示した場合、本症を疑う。

### 4) 診断

診断は菌の分離あるいは病理組織により行う。後述するように、病理学的に本症と確定するのは容易ではないため、確定診断は通常培養により行われる。AIDSでは70%で血液培養陽性である。このほか培養検体としては、骨髄、喀痰、BAL、リンパ節・皮膚生検などが用いられる。塗抹、病理組織検査は、皮膚等の生検標本、骨髄、血液(塗抹)等を用いて行う。特徴的な分裂像(fission)をともなう酵母が貪食細胞内にみられることがあり診断に役立つ(アトラス輸入真菌症参照)。ただしH.

*capsulatum* などの一部の酵母との鑑別は難しい場合が多い。混同しないよう慎重な姿勢が必要である。

血清診断としては抗体検出あるいは抗原検出法が研究されているが、いずれも感度、特異度等に難があり、実用化には至っていない。

なお、臨床像、病理所見等を含め、全体として本症は特にヒストプラズマ症、クリプトコッカス症等と混同しやすい。また流行地域もヒストプラズマ症と重複しているものが多いので、誤診することのないよう十分な注意が必要である。

## 5) 治療

第一選択は amphotericin B (0.6-1.0 mg/kg/日) で2週間継続する。経過が良ければ、itraconazole (400mg/日) に変更してさらに10週間継続する方法もある。軽症の場合は itraconazole を最初から用いても良い。fluconazole の有効性は若干落ちるようであり、現状では第一選択とはなりにくい。itraconazole が使用できない場合には選択の対象となる。voriconazole も *in vitro* の抗菌力を持っており、有効例の報告があるが、まだ症例が少なく十分なデータは集まっていない。治療終了後も放置すると6ヶ月以内に50%が再発するので、特にAIDS では itraconazole 200 mg/日の予防投与が勧められる。

## 6) 予防

AIDS 患者など重度の細胞免疫不全を有する場合、流行地を訪れると感染の危険が特に高い。itraconazole による予防投与がある程度有効であるが完全なものではなく、基本的には流行地への訪問を避けるのが第一である。

## E プラストミセス症

### 1) 概念

原因菌は二形性真菌の *Blastomyces dermatitidis* であり、流行地では自然環境内に広汎に生息しているが、とくに河川流域などの湿った地域での感染例が多いとされる。流行地域はアメリカ合衆国およびカナダの五大湖周辺地域からミシシッピー川流域、ウイスコンシン州にかけてが中心であり、北米ではきわめて重要な真菌症である。またアフリカ、中南米の一部にも散発的な報告がある(図15)。わが国ではまだ発生が確認されていないが、流行地との盛んな交流を考えると今後出現する可能性が高い。

### 2) 病型・進展

病型には肺プラストミセス症(急性、慢性)、播種型プラストミセス症などがあり、多くは経気道的に感染する。潜伏期は比較的長く4-6週である。健常者の急性感染では良性に経過する場合もあるが、進行すると肺から骨、皮膚、前立腺、副腎など全身に播種する。健常者も感染す

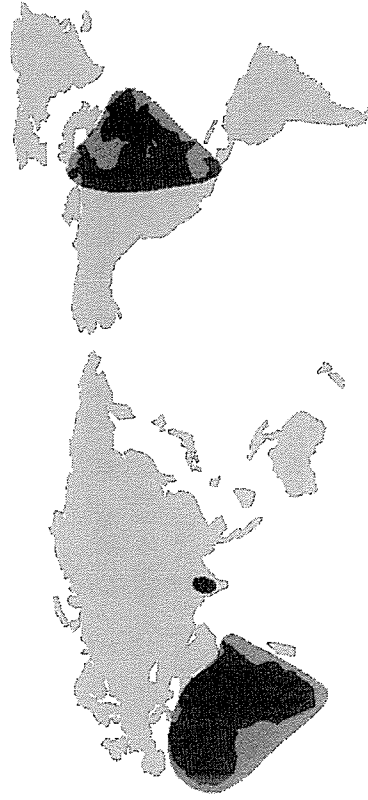


図15：プラストミセス症の流行地域

中心はアメリカ東北部、五大湖地方からミシシッピー川流域、ウイスコンシン州などである。アフリカおよびインドなども流行地域である可能性が指摘されている。



るが、AIDS、移種、移植、免疫抑制剤投与などの細胞性免疫障害が重篤化に至る危険因子として挙げられる。

### 3) 症状・検査所見

急性肺ブラストミセス症では、非特異的な感冒様症状を呈する。健康者では自然治癒する場合があるが、残りは慢性化するが、全身播種へと進行する。特に、急性肺ブラストミセス症が治癒したように見えた後、全身播種で再発する場合があるので注意が必要である。胸部画像所見では、下葉の硬化 (consolidation) が比較的多い。慢性肺ブラストミセス症では、咳嗽、喀痰などの気道症状をはじめとする慢性呼吸器感染症の症状を呈する。画像上は、間質影、硬化像、胸水、結節など多彩である。播種型では罹患臓器に応じた諸症状を呈するが、播種病変としては皮膚が最も多い。一般検査では、特徴的な所見はない。

### 4) 診断

流行地への訪問・滞在歴に加え、原因の明らかでない胸部異常陰影あるいは皮膚その他の播種性病変から疑う。確定診断は培養・同定により行う。他の輸入真菌症の場合と同様に、原因菌の危険度が高いので、培養開始前に専門家と相談し、感染事故を防ぐ。塗抹・病理では、特徴的な酵母 (アトラス輸入真菌症参照) が見られれば、診断に有用であるが、多くの場合 *Cryptococcus neoformans*, *P. brasiliensis* など他の酵母との鑑別は容易でない。血清診断はこれまで信頼性が低かったが、近年次第に改善してきており、特に抗体測定はスクリーニングとしては有用である。

### 5) 治療

病型、基礎疾患により基本方針が決定される。しかし、他の輸入真菌症の場合と同様に、本症においても治療法は必ずしも統一されていない。また個々の症例によるバリエーションも大きいため柔軟に対応する必要がある。全体に本症では amphotericin B が用いられる機会が多いが、近年話題の脂質担体製剤 (®AmBisome など) については、有用性が期待されるもののまだ十分な臨床データの蓄積を得るには至っていない。ま

た、いずれの病型・病体でも妊娠中の抗真菌薬は amphotericin B が第一選択となる。アゾール薬は胎児毒性および催奇性があるため原則的に使用してはならない。カンディダ系薬剤の有効性は明らかでない。

#### a. 肺ブラストミセス症

患者の免疫能が正常の場合、米国では無治療で注意深く経過観察を行う場合もあるが、自然治癒後の再燃も考慮すると、我が国では基本的に治療を行うのがよいと思われる。免疫に異常のある場合および進行性の場合は全例に治療を行う。成人呼吸促進症候群 (ARDS) のように重篤な基礎病態を有する場合は amphotericin B (0.7-1.0 mg/kg/日、総量 1.5-2.5 g) を用いる。反応が良好な場合は、少なくとも総量 500mg を投与した後、itraconazole (200-400 mg/日) に変更しても良い。軽度および中程度の病状の場合は、itraconazole (200-400 mg/日) を最低 6 ヶ月あるいは、fluconazole (400-800 mg/日) を 6 ヶ月間を用いる。アゾール薬が使用不能の場合あるいは無効のときは、amphotericin B (0.5-0.7 mg/kg/日、総量 1.5-2.5 g) に変更する。

なお、治癒後に重篤な肺外病変を呈する場合はあるので、治療を終了する前に、肺外病変の有無について慎重に確認しておくのみならず、治療終了後も丁寧な経過観察が必要がある。

#### b. 播種型ブラストミセス症、肺外ブラストミセス症

播種型は全例で治療が必要であるが、中枢神経系病変の有無により治療が大きく異なる。

中枢神経系に病変がある場合

amphotericin B (0.7-1.0 mg/kg/日、総量 2g 以上) が必要である。fluconazole は中枢神経系への優れた移行性を持っているので、必要に応じて本剤の大量投与 (800 mg 以上) を検討してもよい。

中枢神経系の病変が無い場合

重症例では amphotericin B (0.7-1.0 mg/kg/日、総量 1.5-2.5 g) を用いる。落ち着いたら itraconazole に変更してもよい。軽度から中等度の播種型ブラストミセス症では、itraconazole (200-400 mg) を 6 か月

以上用いるが、第2選択として fluconazole (400-800 mg) を用いてもよい。播種型の中でも骨病変の治療は難しく、かつ再発しやすいので、骨髄炎ではアゾール薬を1年以上継続する。アゾール薬の投与にもかかわらず進行する症例やアゾール薬の副作用に耐えられない症例では、amphotericin B (0.5-0.7 mg/kg/日 総量1.5-2.5 g) を用いる。

#### c. 重度の免疫不全の場合

ヒストプラズマ症に比べると、ブラストミセス症は著しい免疫不全患者に発症する頻度は比較的低い。しかし、末期のAIDS、移植、免疫抑制剤あるいは抗癌剤を用いている場合などといった著しい免疫不全状態では、ひとたび発症すると重症化し予後不良となる。したがってこのような免疫不全の患者では、病初期に amphotericin B (0.7-1.0 mg/kg/日、総量1.5-2.5 g) による強力な治療を行う必要がある。中枢神経系に病変が無ければ amphotericin B により軽快した後（投与総量は通常1 g以上）、itraconazole に変更しても良い。なお、治癒後もこのような著しい免疫抑制が持続している場合は再発の可能性が高いので、治療終了後にアゾール薬、特に itraconazole による長期抑制療法を行う場合もある。fluconazole は中枢神経系に病変があった場合や itraconazole が使用できないような特殊な場合に考慮する。

#### 6) 予防

河川、湖沼などでの野外活動や農作業、土木作業などでの感染例が多いため、流行地域でのこれらの活動を避けることや、マスクの着用はある程度の意味があると思われるが、完全な予防は困難である。

## VI 国内連絡先

[全般]

国立感染症研究所、生物活性物質部、第1室（真菌室）

住所：〒162-8640 東京都新宿区戸山11-23-1

電話：03-5285-1111（内2326）

担当：新見 昌一（にいみ まさかず）

[診断・治療および原因菌取扱い]

千葉大学真菌医学研究センター 病原真菌研究部門 真菌感染分野

住所：〒260-8673 千葉市中央区亥鼻1-8-1

電話：043-222-7171（内5918）

担当：亀井 克彦（かめい かつひこ）

[微生物の移送、遺伝子診断・同定]

帝京大学医真菌研究センター 分子生物学・遺伝子診断部門

住所：〒192-0395 東京都八王子市大塚359

電話：0426-78-3256

担当：楨村 浩一（まきむら こういち）

[病理組織診断]

東邦大学医学部病院病理学講座

住所：〒143-8541 東京都大田区大森西5-21-16

電話：03-3762-4151

担当：渋谷 和俊（しぶや かずとし）

## Ⅶ 関連サイト

国立感染症研究所 感染症情報センター  
<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>

国際感染症臨床情報  
<http://www.sapmed.ac.jp/~isogaih/infect/>

米国疾病対策センター (CDC) 旅行者感染症情報  
<http://www.cdc.gov/travel/>

メルクマニユール第17版日本語版  
<http://merckmanual.banyu.co.jp>

病原真菌データベース  
<http://www.pfdb.net/>

病原真菌全般  
<http://www.doctorfungus.org/>

千葉大学真菌医学研究センター  
<http://www.pf.chiba-u.ac.jp>

成田空港検疫所  
<http://www.forth.go.jp/keneki/narita/>

米国 HRL (Histoplasmosis Reference Laboratory) 社  
<http://www.iupui.edu/~histodgn/>

## Ⅷ 参考文献

### 輸入真菌症全般

- 1) 病原体検出マニユール 輸入真菌症 国立感染症研究所 地方衛生研究所全国協議会 2003
- 2) 亀井克彦 我が国の輸入真菌症とその問題点 日本医真菌学会雑誌 2005, 46, 17-20.
- 3) 宮治誠：輸入真菌症. 検査と技術 1997, 25, 506-511.
- 4) 宮治誠：輸入真菌症. 臨床検査 1998, 42, 1479.
- 5) Miyaji M, Kamei K. Imported mycoses: an update. *J Infect Chemother.* 2003, 9, 107-13.
- 6) 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.* 2003, 9, 16-20.
- 7) Division of Emerging and Other Communicable Diseases Surveillance and Control: Guidelines for the Safe Transport of Infectious Substances and Diagnostic Specimens. World Health Organization, Geneva, 1997.

### コクシジオイデス症

(総説および海外における実情とガイドライン)

- 1) Crum-Cianflone NF, Truett AA, Teneza-Mora N, Maves RC, Chun HM, Bavaro MF, Hale BR. Unusual presentations of coccidioidomycosis: a case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2006, 85, 263-277.
- 2) John N. Galgiani, Neil M. Ampel, Janis E. Blair, Antonino Catanzaro, Royce H. Johnson, David A. Stevens, Paul L. Williams: Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005, 41, 1217-1223.
- 3) Cox RA, Magee DM. Coccidioidomycosis: host response and vaccine development. *Clin Microbiol Rev.* 2004, 17, 804-839.
- 4) Chaturvedi V, Ramani R, Gromadzki S, Rodeghier B, Chang HG, Morse DL. Coccidioidomycosis in New York State. *Emerg Infect Dis.* 2000, 6,

- 5) Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000, 30, 658-661.
- 6) Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. Emerg Infect Dis. 1996, 2, 192-199.

## (遺伝子診断法)

- 7) 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 *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. J Clin Microbiol. 2006, 44, 1859-1862.
- 8) Sano A, Miyaji M, Kamei K, Mikami Y, Nishimura K. Reexamination of *Coccidioides* spp. reserved in the Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University, based on a multiple gene analysis. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2006, 47, 113-117.
- 9) Johnson, S, Simmons K, Pappagianis D: Amplification of coccidioid DNA in clinical specimens by PCR. J Clin Microbiol, 2004, 42, 1982-1985.

## ヒストプラズマ症

- 1) Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, Loyd J, Kauffman C: Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000, 30, 688-695.
- 2) Couppie P, Aznar C, Carne B, Nacher M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. Curr Opin Infect Dis. 2006, 19, 443-449.
- 3) Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. Mycoses. 2006, 49, 274-282.
- 4) Mootsikapun P, Srikulbut S. Histoplasmosis and penicilliosis: comparison of clinical features, laboratory findings and outcome. Int J Infect Dis. 2006, 10, 66-71.
- 5) 山口英世:ヒストプラズマ・広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査-

- 6) Bhatti S, Vilenski L, Tight R, Smego RA Jr. *Histoplasma endocarditis*: clinical and mycologic features and outcomes. J Infect. 2005, 51, 2-9.

## パラコクシジオイデス症

- 1) Visbal G, San-Blas G, Murgich J, Franco H. *Paracoccidioides brasiliensis*, paracoccidioidomycosis, and antifungal antibiotics. Curr Drug Targets Infect Disord. 2005, 5, 211-226.
- 2) 亀井克彦:免疫学的検査 非ウイルス性感染症関連検査 (抗原および抗体を含む) コクシジオイデス症ならびにパラコクシジオイデス症. 日本臨床 63 (増刊号7): 259-262, 2005.
- 3) de Camargo ZP, de Franco MF. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. Rev Iberoam Micol. 2000 Jun. 17, 41-48.
- 4) Bethlem EP, Capone D, Maranhao B, Carvalho CR, Wanke B. Paracoccidioidomycosis. Curr Opin Pulm Med. 1999, 5, 319-25.

## (血清診断法)

- 5) Hamilton, A: Serodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis marseffeii; current status and future trends erodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis marseffeii; current status and future trends. Med Mycol 1998, 36 351-64.

## マルネツフエイ型ペニシリウム症

- 1) Vanittanakom N, Cooper CR Jr, Fisher MC, Sirisanthana T. *Penicillium marseffeii* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. Clin Microbiol Rev. 2006, 19, 95-110.
- 2) Mootsikapun P, Srikulbut S. Histoplasmosis and penicilliosis: comparison of clinical features, laboratory findings and outcome. Int J Infect Dis. 2006, 10, 66-71.
- 3) Carey J, Hofflich H, Amre R, Protic J, Perlman DC. *Penicillium marseffeii* infection in an immunocompromised traveler: a case report and literature

review. *J Travel Med.* 2005, 12, 291-294.

- 4) Hamilton AJ. Serodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis marneffei; current status and future trends. *Med Mycol.* 1998, 36, 351-364.

### ブラストミセス症

- 1) Bradsher RW, Chapman SW, Pappas PG. Blastomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2003, 17, 21-40.
- 2) Gray NA, Baddour LM. Cutaneous inoculation blastomycosis. *Clin Infect Dis.* 2002, 34, E44-9. Martynowicz MA, Prakash UB. Pulmonary blastomycosis: an appraisal of diagnostic techniques. *Chest.* 2002, 121, 768-73.
- 3) Lemos LB, Baliga M, Guo M. Acute respiratory distress syndrome and blastomycosis: presentation of nine cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2001, 5, 1-9. Lemos LB, Guo M, Baliga M.
- 4) Blastomycosis: organ involvement and etiologic diagnosis. A review of 123 patients from Mississippi. *Ann Diagn Pathol.* 2000, 4, 391-406.
- 5) 濱本恒男：ブラストミセスならびにコクシジオイデス広範囲血液・尿化学検査，免疫学的検査 - 第5版 - 日本臨床（増刊号）：231-234, 1999.
- 6) Chapman SW, Bradsher RW Jr, Campbell GD Jr, Pappas PG, Kauffman CA: Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000, 30, 679-683.

## 略語一覽

AIDS	acquired immunodeficiency syndrome (後天性免疫不全症候群)
AMPH	amphotericin B (アムホテリシンB, ®ファンギゾン他)
ARDS	adult respiratory distress syndrome (成人呼吸促進症候群)
BALF	bronchoalveolar lavage fluid (気管支肺胞洗浄液)
CF法	complement fixation (補体結合反応法)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)
CRP	C-reactive protein (C-反応性タンパク質)
CT	computerized tomography (コンピュータ断層撮影)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay (酵素標識免疫吸着測定法)
FLCZ	fluconazole (フルコナゾール, ®ジフルカン他)
HE	hematoxylin-eosin (ヘマトキシリン・エオジン)
ID法	immunodiffusion (免疫拡散法)
ITCZ	itraconazole (イトラコナゾール, ®イトリゾール他)
LA法	latex agglutination (ラテックス凝集法)
MCFG	micafungin (ミカファンギン, ファンガード)
MRI	magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像診断法)
PAS	periodic acid-Schiff (過ヨウ素酸シッフ)
VATS	video-assisted thoracic surgery (胸腔鏡下肺手術)
VRCZ	voriconazole (ボリコナゾール, ®ブイフェンド)

## 輸入真菌症診断・治療ガイドライン

2006年3月27日 発行

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

国立感染症研究所 生物活性物質部

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

電話：03-5285-1111 (内2326) Fax: 03-5285-1272

<http://www.nih.go.jp/niid/>