

菌症では、カンジダ（366人）の認知度は極めて高いが、他のアスペルギルス（74人）とクリプトコッカス（73人）の認知度は低い。

輸入真菌症は9人と低いが、輸入真菌症の原因菌であるヒストプラズマ（54人）のみ認知度が比較的高かった。

情報入手経路との関係

全体の30.1%（141人）が医師から情報を得ており、ついで医学雑誌27.8%（130人）、テレビ22.0%（103人）である。深在性真菌症を知っている人（70人）、輸入真菌症を知っている人（9人）そしてヒストプラズマを知っている人（54人）の情報入手経路も同様に医師（22人）、医学雑誌（16人）が多かった。また、インターネットからの入手は全体の中の51人（10.9%）とあまり多くない。

深在性真菌症の原因として最近ではアスペルギルス感染が増えてきている。しかし、調査で、深在性真菌症やその原因菌であるカンジダ、アスペルギルスやクリプトコッカスの認知度はカンジダ以外は低いことが明らかとなった。カンジダはミズムシに並ぶ程度の認知度であった。カンジダは深在性真菌症の原因菌としてではなく性病の原因菌として広く認知されている可能性がある。

輸入真菌症の発症は増加傾向にある。しかしながら、今回の調査では輸入真菌症を知っている人は9人と極めて少なかった。今後、若い健常人にも感染する可能性があるために広く国民に認知してもらう必要がある。一方、輸入感染症の原因菌のひとつであるヒストプラズマに関しては54人と比較的多く認知されている。ヒストプラズマを知る群は母集団と比べ真菌感染の既往、疾患に差は見られないが、年齢中央値46歳と母集団より若く、また表在性真菌症や深在性真菌症などの言葉を良く知っていた。ヒストプラズマの認知度が高いことの正確な理由は不明であり、今後の検証が必要である。

情報伝達に関して、全体としては医師からの伝達をもっとも多かった。次いで、医学雑誌から情報を得ている人が多かった。癌患者で真菌感染症の合併が2パーセント程度と少ないことから、真菌感染発症前に事前に医師より患者に説明する事は現実的に難しい。しかし、医学雑誌から情報を得ている患者や家族が多いことを考慮すると活字を用いた冊子を情報伝達媒体として有効であると考えられる。インターネットからの情報を得ている人が少なかったがこの理由としては対象者の年齢中央値が53歳とややインターネット世代に較べると高齢で

あったことが考えられる。今後、インターネットを活用できる世代が広がることを考えると雑誌だけではなく将来的にはインターネットも情報伝達手段として有効である可能性はある。

D. 考察

輸入真菌症の国内発生状況については、ヒストプラズマ症が増加傾向にあった。潜在的ヒストプラズマ症患者を検索する目的で肺線維症（3例）の抗ヒストプラズマ抗体検査を行ったが、陽性症例はなかった。今後は検体数を増し、改良した抗体検出法を用いて再検討を行う予定である。ヒストプラズマ症血清診断法の開発については抗原抽出法を確立し、新規抗原候補タンパク質の検索を行った。本研究に用いた組換え H 抗原および M 抗原が *H. capsulatum* 培養上清中の H 抗原および M 抗原と同様に利用できることが分かり、*H. capsulatum* を直接用いずとも安定的な抗原タンパク質の供給が可能となることを示している。また Catalase P と Glutamate carboxypeptidase II についても ELISA 法への応用が期待できる。

LAMP 法を用いたニューモシスチス症遺伝子診断法および主要マラセチア症起因菌の表現形質による同定

法を開発し、臨床的有用性が示唆された。LAMP 法は反応に特殊な機械を必ずしも必要とせず、肉眼による検出も可能なことから、臨床的な有用性が期待される。一方、マラセチア属菌種は例外的に脂質要求性を持たない菌種をのぞき、その表現形質による同定は不能と考えられてきたが、その可能性が示された。また、併せて表現形質の種内における多様性も示されたことから、今後の分類学あるいは病原性との関連について十分な評価が求められる。

アスペルギルス症の早期診断方法に関する研究を開始し、*Aspergillus fumigatus* の細胞表面あるいは細胞外に存在する、診断標的となる可能性が高い分子の検索を行った。本研究によって、糸状菌のシグナルシーケンスがマウス細胞内で機能することが証明された。細胞膜あるいは細胞外に局在すると推察される *A. fumigatus* タンパク質をコードする遺伝子をクローニングした。そのうち、16 の遺伝子は既に *A. fumigatus* 遺伝子として報告されており、細胞表面に局在することが証明されているものもあった。例えば、Afmp2p は、菌糸の表面に局在し、アスペルギローマや侵襲性アスペルギルス症の患者で特異抗体が検出できることが既に発表されているタン

パク質であった (Chong et al. *J Clin Microbil*, 2004)。また、Aspf2p (Banerjee et al. *Infect Immun*. 1998)のように、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症において患者 IgE と結合し、アスペルギルスにおけるアレルゲンの一つと考えられているタンパク質も含まれていた。他にも fos-1 のように、遺伝子欠損によりは感染モデルに於いて病原性が低下する putative histidine kinase など含まれていた (Clemons et al. *Med Mycol* 2002)。しかし、他の多くのスクリーニングされたタンパク質については、局在の確認が必要と考えられた。今後は、抗体を作製し、今回検索した抗原群が患者血清で検出可能か否かに関する検討が成されるべきと考えられた。

真菌症の病理診断において、ホルマリン固定パラフィン切片においては DNA の断片化が進み、PCR 法による真菌 DNA の増幅が困難な場合も少なくない。病理診断現場における形態診断の補助診断法として、PCR 法に加え ISH 法を併用することで、さらに精度が高い真菌症の診断が可能になることが本研究から示唆された。今後、更なる研究の継続が必要と思われる。

臨床応用可能なマルネッフィー型ペニシリウム症起因菌 *Penicillium*

marneffeii の非培養系定量検出法を開発した。臨床検体を用いての検討は行っていないが、検出感度が 10^1 copy であることからその有用性が期待できる。種内多様性の解析には rRNA 遺伝子中の IGS 領域が有用であることは、*Histoplasma* をはじめとして多くの病原真菌で証明されてきた。今回得られたデータを元に解析を進めていく予定である。

新規抗真菌薬の開発を目指し子囊菌および担子菌の両方に抗真菌活性を有する海生菌由来のエキスを見出した。創薬にはまず有用なシードを見出すことが基本である。放線菌はこれまでに多くの抗生物質のシーズを提供してくれた。新規化合物の探索のために、あまり検討されていないきのこ海生菌に着目した。この代謝産物から約1%の確率で子囊菌と担子菌の両方に抗真菌活性を有するエキス分画を見出した。広域の抗真菌スペクトルが期待できるが、構造決定は次年度の課題である。一方でアゾール薬はその広域性と安全性の点から最も汎用されている抗真菌薬である。しかしながら近年では耐性株の出現もまた問題となっている。そこでエキス単品には抗真菌活性はないが、アゾール薬と相乗作用を有するエキスも見出した。相乗効果の機序は不明であるが、これも

シードの一つとして次年度以降に耕
造決定を行う。

臨床背景の明らかな 1200 臨床分離
株のデータベース化を進めている。
Candida 属菌を含む 353 株の遺伝的
多様性をしらべ、新菌種の可能性が示
唆される菌株も見出された。本データ
ベースは疫学的解析などに有用であ
ると考えられる。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。

海洋微生物由来の化合物および培
養ろ液をスクリーニングし、真菌の薬
剤耐性に関わる ABC トランスポー
ターを阻害する環状ペプチド
unnarmicin A および unnarmicin C を見
出した。これらの阻害剤はアゾール剤

との併用により抗真菌活性を上げる
だけでなく、ABC トランスポーター
の分子メカニズムの研究にも有用な
新しいツールになることが期待され
る。

炎症惹起に關与する *C.albicans* の
mannoprotein を解析するためマンノー
ス転移酵素遺伝子の破壊株作製に着
手した。現在までに 9 種類の遺伝子破
壊株を調整した。因子血清のアッセイ
から、得られた株はいずれも表層を構
成する MP は β -1,2 型でマンノースが
つながっていると考えられた。また、
MP 刺激によって炎症性サイトカイン
産生が誘導される可能性が示された
ことから、得られた破壊株について検
討を行う予定である。

患者側の真菌症に対する認知度の
調査および情報入手経路の調査を行
った。その結果、認知度が低いことが
分かり、医学雑誌などのメディアを用
いることが認知度向上のために有効
であると思われた。

E.結論

深在性真菌症および輸入真菌症は
早期診断・治療の困難なものが多く、
実際に医療現場では対応に難渋して
いるのが現状である。真菌症は、病原
体の性状や生体の感染防御との相互

作用に基づく感染・発症の機序について解明すべき点が多く、迅速診断法や治療法の開発等、未解決の問題が山積している。本事業においては、輸入真菌症、深在性真菌症の発生動向調査を行い、遺伝子診断法の実用化、深在性真菌症の早期迅速診断法の開発研究を行い、講習会等による診断技術の普及、真菌症の発生動向等の情報の提供、サーベイランスネットワークの強化とレファレンス体制の確立、ガイドラ

インの配布などを積極的に推進した。一方、基礎研究としては本研究全体を通して分子遺伝学的診断法の開発および抗真菌性化学療法剤に対する耐性機構の解明および真菌感染と宿主との相互作用に基づく新しい抗真菌剤の開発が期待された。これらの研究によって期待される成果は真菌感染症から国民を守るために多大の貢献をするものと考えられた。

洞窟関連ヒストプラズマ症について
Cave-associated histoplasmosis

菊池 賢 (Kikuchi, Ken) ※

※ 日本洞窟学会所属 順天堂大学医学部 感染制御科学・細菌学准教授 (助教授) 東京都在住
連絡先: 〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1 順天堂大学医学部 感染制御科学 電話 03-3813-3111 内線 3822
E-mail: kikuti@med.juntendo.ac.jp

(日本洞窟学会発行の情報誌ケイビングジャーナル 2008 年 6 月号に掲載予定)

1. はじめに

洞窟内の環境は、温度変化、湿度、生態系などが我々の普段生活している地上とは全く異なっています。このため、ケイバーの方々が洞窟入洞時に洞窟内に生息する微生物に暴露され、特殊な感染症を起こすことがあります。その代表的な疾患が「洞窟病: cave disease」または「洞窟熱: cave fever」と呼ばれる急性ヒストプラズマ症です。これはヒストプラズマ (*Histoplasma capsulatum*) という真菌 (かび) の胞子を吸入することにより発症する呼吸器 (肺) の感染症です。南北アメリカ大陸 (特にアメリカのオ

ハイオ川流域が最大の流行地域) やアフリカ大陸に多くみられますが世界中で発生しており、日本も例外ではありません。このため私達は厚生労働省科学研究—真菌感染症研究班の事業の一環として、日本発症のヒストプラズマ症や洞窟環境におけるヒストプラズマの分布調査、ケイバーの方々のヒストプラズマ症の認識・罹患状況などの調査を 2003 年から日本洞窟学会を初めとする様々なケイバー団体のご協力のもとに実施してきました。調査内容は現在、学術論文として投稿中ないし投稿準備中ですので、その結果につきましては簡単に紹介するにとどめますが、ここでは、ご協力いただいた皆様への感謝の意を込め、調査の対象となったヒストプラズマ症とはどのような病気なのか、紹介させていただきたいと思います。

2. ヒストプラズマ症とはどのような病気?

急性ヒストプラズマ症の原因となるヒストプラズマは通常は土中に生息していますが、鳥やコウモリの糞を好み、これらがあると旺盛に発育します。そこで形成された胞子 (分生子) が空中に散布され、それを吸入することで感染が成立します。海外では洞窟学会の年次総会の洞窟巡検で多数の洞窟探検家が発症したケースなど、ケ

イバーのアウトブレイク例がいくつも見られています¹⁴⁾。ここで注意しておきますが、ヒストプラズマ症は発症した人や動物から直接感染(ヒト—ヒト感染、動物—ヒト感染)することはありません。

急性ヒストプラズマ症は孢子を吸い込んでから1—3週の潜伏期を経て、発熱、全身倦怠、悪寒戦慄、胸痛、頭痛、呼吸困難感、息切れ、咳、食欲不振、筋肉痛、関節痛などのインフルエンザのような症状で発症します。しかし、症状が全く出ない(不顕性感染と呼びます)ことも多く、たとえ発症しても洞窟に入る元気のあるケイバーのような免疫力が正常な方は特に治療しなくても自然に治癒することがほとんどです。但し全身の免疫状態が不良な患者さんの場合は、全身に菌がまわり、死に至るケースや、一旦治癒したように見えても免疫状態が侵された時に再び活動を始める「再燃」という結核によく似た経過を取ることもあります。

診断は、1) 痰や血液を培養して、ヒストプラズマが生えてくるのを確認する、2) 痰や血液などから PCR などでヒストプラズマの遺伝子を検出する、3) 血清中のヒストプラズマ抗体を検出する、4) 血液、尿、胸水などのヒストプラズマ抗原を検出する、のいずれかで行います。一般的な

医療機関では1)の培養検査のみ実施することが可能ですが、培養検査で培地に増殖したヒストプラズマは極めて感染性が強く、検査室で取り扱うことは検査技師の方が感染してしまう危険性が高いので、ヒストプラズマ症であることが明らかなし強く疑われる患者さんの検体は専門機関以外では培養してはなりません。2)—4)の検査は国内では我々厚生労働省の真菌研究班員の所属する専門機関などでしか実施していません。以前は結核のツベルクリン反応のような皮内反応(ヒストプラスミン反応)がよく使われていましたが、急性ヒストプラズマ症の診断に使えないこと、特異性に問題があること、などの理由で2000年に製造中止になりました。

治療は、入院する必要がある重症の患者さんには抗真菌薬の中でアムホテリシン B リポソーム製剤(商品名アンビゾーム)の点滴投与がよく用いられます。軽症の方はイトラコナゾール(商品名イトリゾール)という抗真菌薬を6—12週間服用します。無症状の方は基本的に治療の必要はありません。

3. ヒストプラズマのいる場所

ヒストプラズマは様々な地域から検出されていますが、その地域分布には著しい偏りがあります。その理由と

して、ヒストプラズマはモンモリロナイトという粘土との相性は良いのですが、カオリナイト、アタパルジャイト（パリゴルスカイト）では発育を抑制され、粘土の組成が分布に影響を与えているとされています⁵⁾。また、ヒストプラズマは栄養源として鳥やコウモリの糞を好みますので、そのような環境から見つかります。このため、ヒストプラズマ症の多発地域では鳥やコウモリの巣がある橋の下や古い家など、人が住んでいる地域からもしばしばヒストプラズマが検出され、感染源となります。但しヒストプラズマは鳥には感染しませんがコウモリには人同様に感染を起こします。このため、コウモリがいる環境は鳥以上にヒストプラズマに汚染されている危険性が高いのです。洞窟は多数のコウモリがコロニーを作り、その多量の糞がグアノとして堆積している所がしばしば見受けられます。洞窟内の温度は一定で湿度が高く、ヒストプラズマなどの真菌の生育に適しています。グアノ表面で増殖したヒストプラズマは多量の胞子を作り、狭い洞窟空間に濃厚に飛散します。このため洞窟内は人にヒストプラズマ感染を起こすのに非常に適した環境なのです。

4. 国内で発症したヒストプラズマ症の感染源は？

アメリカでは年間 50 万人ものヒストプラズマ症の患者さんが発生しています⁶⁾。一方、日本ではこれまでに 50 例程のヒストプラズマ症が報告されているに過ぎず、そのほとんどは海外での感染例です。このため、ヒストプラズマ症は一般的には国内に病原体が定着していない「輸入感染症」として扱われています。しかし、日本国内で発症したヒストプラズマ症のうち 2 割弱の方は、海外へ出かけたことがなく、輸入された土壌や植物などを扱う職業上の感染の機会もないとみられ、国内のどこかで感染したと考えられています。実際、日本で初めてこの病気と診断された患者さんは岡山市郊外在住の 17 歳の女性で、海外渡航歴もありませんでした⁷⁾。また、慢性ヒストプラズマ症は肺結核に経過、症状、胸のレントゲン写真像などがそっくりなため、結核患者の多い日本では「結核」と診断されている患者さんの中にヒストプラズマ症が紛れ込んでいる可能性があります。これについては現在調査が進められていますが、結核とされていた患者さんの中から実際にヒストプラズマ症が見つかっています。このため、国内のヒストプラズマ症発症数は実際よりもかなり多い可能性が示唆されています。

前述しましたように、ヒストプラズマの感染源としては洞窟が最も疑わ

れます。ところが、ヒストプラズマを保有していることが確認されているコウモリは多数ありますが、そのほとんどは熱帯ないし亜熱帯に生息する種類で、日本の洞窟環境にみられるコウモリ種からは過去にヒストプラズマが検出された例はありません。しかし、これまでに国内のコウモリ生息環境からヒストプラズマの検出を試みた報告はほとんどなかったため、我々は皆様のご協力を仰ぎ、大規模な調査を行いました。北海道から沖縄まで全国22都道府県の67箇所洞窟より採取したコウモリ・グアノ187サンプルを集めてヒストプラズマの検出を行いました。ヒストプラズマは1件も見つかりませんでした(論文投稿中)。このため、現時点で国内発症したヒストプラズマ症の感染源は洞窟以外の別のところにあるのではないかと考えています。少なくとも国内の洞窟調査やファンケイビングではヒストプラズマ症に罹患する危険性はほぼないと考えて良いと思われれます。また、2004年度の日本洞窟学会第30回大会でケイバーの皆さんの血清ヒストプラズマ抗体を調査させていただきました。この結果も現在論文投稿準備中なので、詳細な結果は触れませんが、100名を越える方の中から陽性者はみられませんでした。

5. ヒストプラズマ生息の危険性のある洞窟に入る際の注意

ヒストプラズマの胞子は直径 8-15 mm の大分生子と 2-5 mm の小分生子があります。このため、このサイズの粒子を通さない防御マスクの着用が望ましいと考えられます。この目的には通常の外科手術用マスク(サージカルマスク)で十分ですが、一般的には花粉症用の防御マスクが入手しやすいかと思えます。ヒストプラズマ胞子は目に入っても感染が起きますので、ゴーグル着用も場合によっては勧められます。ヒストプラズマの存在が不明な場合は、少なくともグアノに不用意に近づかない、触れないこと、コウモリー特にその死骸には直接触れないこと、が肝要です。

6. 「洞窟病」が心配になったら

国内での洞窟入洞後に発症する急性ヒストプラズマ症は現時点ではほとんど考えなくて良いと思われれます。しかし、国内にとどまらず、広く海外にも遠征される機会のあるケイバーの方も今後は増えると思われれます。その場合は、帰国後に発症する可能性は十分ありえます。国内でヒストプラズマ症を実際に診たことのある医師はほとんどいないと思われれますので、帰国後に呼吸器症状を訴えて一般の医療機関を受診してもヒストプラズマ

症の診断が的確にされる可能性は低いと考えられます。もし疑い（心配）があるケイバーの方がいらしたら、いつでも気軽にご相談ください。

7. おわりに

近年、洞窟関連感染症としては、ヒストプラズマ症以外に、狂犬病が注目を集めています。狂犬病は狂犬病ウイルスによる感染症で、ウイルスを持っている犬に噛まれた後に発症します。日本ではしばらく発症者がなかったのですが、最近、立て続けにフィリピンで犬に噛まれた2名の患者さんが発生しました。もう30年以上国内で感染した狂犬病患者は発生しておりませんが、東南アジア、南アジア（特にインド）ではまだまだ少なくない疾患です（世界では年間5万人ほど発症しています）。前置きが長くなりましたが、アメリカなどで近年発症している狂犬病の感染源のほとんどが実はコウモリなのです⁸⁾。コウモリに噛まれなくても、狂犬病ウイルス保有コウモリの生息する洞窟に入っただけで発症したケースが報告されています⁸⁾。狂犬病は発症すれば100%死に至りますが、ワクチンでほぼ完全に予防が出来ます。海外へ洞窟調査に出かけられる方は、行かれる前に狂犬病ワクチン接種を済ませておくことをお勧めします。

2003年から足掛け5年に渡り、皆様のお蔭でヒストプラズマ調査を実施することが出来ました。ここに改めて、皆様のご協力に深謝致します。

これまでの結果は現在、「洞窟3部作」として論文投稿中ないし投稿準備中です。近々、皆様のお目かけられることと思います。もうしばらくお待ちください。

文献

- 1) Isbister J et al. Histoplasmosis: an outbreak occurring among young men who visited one cave. *Med. J. Aust.* 2; 243-248, 1976.
- 2) Sacks JJ et al. An outbreak and review of cave-associated histoplasmosis capsulati. *J. Med. Vet. Mycol.* 24: 313-327, 1986.
- 3) Ashford DA et al. Outbreak of histoplasmosis among cavers attending the National Speleological Society Annual Convention, Texas, 1994. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 60: 899-903, 1999.
- 4) Lyon GM et al. Histoplasmosis associated with exploring a bat-inhabited cave in Costa Rica, 1998-1999. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70: 438-442, 2004.
- 5) Lavie S et al. Adhesion of the clay minerals montmorillonite, kaolinite,

- and attapulgite reduces respiration of *Histoplasma capsulatum*. Appl. Environm. Microbiol. 51: 65-73, 1986.
- 6) Hammerman KJ et al. The incidence of hospitalized cases of systemic mycotic infections. Sabouraudia 12: 33-45, 1974.
- 7) 大和人士 他. Histoplasma 症の一例 —本邦における最初の報告—. 総合臨床 6:686-692, 1957.
- 8) Messenger SL et al. Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. Clin. Infect. Dis. 35: 738-747, 2002.

「真菌と真菌症：先端知識のアップデート 2007」

日時：2007年11月7日（水）午後2時から

国立感染症研究所、共用第一会議室、

はじめに：宮崎義継（国立感染症研究所生物活性物質部）

司会：榎村浩一（帝京大学医真菌研究センター）

14:10-14:40 中村遊香先生（共立製薬学術部）

演題：人獣共通感染症

14:40-15:10 比留間政太郎先生（順天堂大学練馬病院皮膚・アレルギー科）

演題：*Trichophyton tonsurans* 等話題の皮膚真菌症

15:10-15:40 亀井克彦先生（千葉大学真菌医学研究センター）

演題：真菌と肺疾患との新しい関係

15:40-16:00 休憩

司会：新見昌一（国立感染症研究所生物活性物質部）

16:00-16:30 杉田 隆先生（明治薬科大学微生物学教室）

演題：病原真菌の多様性と病原性ー酵母から糸状菌までー

16:30-17:00 Dr. Bernhard Hube (Department of Microbial Pathogenicity Mechanisms, Friedrich Schiller

University Jena, Germany)

演題：From blood into tissue: infection associated genes of *Candida albicans* during systemic infections

真菌に起因する人獣共通感染症

中村遊香（共立製薬株式会社学術部/帝京大学皮膚科）

真菌に起因する主な人獣共通感染症には、皮膚糸状菌症、クリプトコックス症、およびスポロトリコーシスがある。皮膚糸状菌症は動物から人への感染が古くから知られているにも関わらず、未だに制御困難であり、近年では飼育動物の多様化によって思わぬ動物から感染する場合もあり、疫学的に注意を要する疾患でもある。

クリプトコックス症は、鳩を主とする鳥類の糞便が汚染されていることが知られており、人への感染源としてもこれらの他、猫や犬などの鼻腔にも常在することが明らかにされており注意が必要である。また、日本国内で斃死するコアラから血清型 B の *Cryptococcus neoformans* が高率に分離されることを榎村博士らが明らかにしており、これら動物の移動に伴う病原性菌の汚染拡大も危惧される。

スポロトリコーシスは、皮膚科では比較的古典的な真菌感染症であるが、動物から人への感染が我が国では報告されていないために、人獣共通感染

症として認知されていない。しかし、欧米では本疾患に罹患した動物（特に猫）から受傷した、軽度の引っ掻き傷などから感染することが知られており、人獣共通感染症として注意を要する疾患である。

動物の診断や治療の方法は人とはほぼ同じであり、直接鏡検による病原体の証明、分離培養による菌種の同定、最近では分子生物学的な同定作業で迅速かつ正確に診断し、新規の全身性抗真菌剤で速やかに治療することが可能となっている。しかし、費用の問題や治療終了の判定基準が無いことなど、問題は山積している。

Trichophyton tonsurans 感染症の現状とその対策

比留間政太郎（順天堂練馬病院 皮膚・アレルギー科）

柔道、レスリングなどの格闘技選手の間で *T. tonsurans* 感染症が蔓延している。関東の皮膚科医療機関に於いては、2002 年頃より増加し、調査回答の有った 504 施設中 26% で本症の疑診例を経験しており、年齢は高校生、大学生が 72% を占めた。われわれは、調査用紙と hairbrush 法を用いた簡易検診を格闘技施設を対象に行ってきた。これまで 49 施設、約 1000 名について調査を行い、hairbrush 法陽性者は、0—41.4% (平均 11.5%) で、過去、現在

に皮疹の無い無症候性キャリアは 3% であった。受けている治療も、内服治療は殆どなく、外用療法のみであり、また菌陽性者も自覚症状が少ないため、治療は不完全にならざるを得ない。この感染症拡大を阻止するためには、1.簡易検査法の開発、2.クラブ内の保菌者の発見と治療、2.治療法の確立、2.感染拡大防止のためのガイドラインの作成、3.専門治療機関網の作成などを行うことが必要である。

真菌と肺疾患との新しい関係

亀井克彦(千葉大学真菌医学研究センター 病原真菌研究部門 真菌感染分野)

居住環境内の空気中には多種多様な真菌（カビ）が浮遊している。その吸入により感染、アレルギーなどが発生することが知られているが、他疾患に与える影響に関しては十分な知見がない。*Stachybotrys chartarum* は乳児特発性肺胞出血の「容疑者」として、注目を集めた真菌（環境菌）である。我々は本菌胞子が大量に大気中に存在している室内でヒトが継続的に生活する場合を想定し、マウスを用いて、本菌吸入による反復曝露の実験を行った。その結果、マウスの気管内に *S. chartarum* の孢子 (1×10^4 個) を 2 週間に 3 回の頻度で 1 か月（計 6 回）以上にわたって繰り返し投与すると、

40%-60%の個体でヒトの原発性肺高血圧症（Primary Pulmonary Hypertension:PPH）に近似した病理像および血行動態が得られた。PPHは難治性で致命的疾患として国の難病に指定されてあるが、本研究はの原因解明の手がかりとなる可能性があり、現在検討を進めている。

病原真菌の多様性と病原性ー酵母から糸状菌までー

杉田隆(明治薬科大学微生物学教室)
医真菌学領域における分子生物学の進歩は、薬剤耐性機構、二形成変換、病原因子および分子同定・系統に関する研究の中に見ることができる。本シンポジウムでは、*Candida*ゲノム情報をもとに解析した*Candida*の新規病原因子や最近注目されている*Candida*バイオフィルム感染症を例にとりながら医真菌学領域における分子生物学の最近の進歩について紹介する。また、感染症の確定診断に起因菌の同定は不可欠である。遺伝子レベルでの分子同定の現状と遺伝子多型解析から得られる医真学的意義についても、酵母や糸状菌を例に述べる。

From blood into tissue: infection associated genes of *Candida albicans* during systemic infections

Bernhard Hube (Department of

Microbial Pathogenicity Mechanisms, Friedrich Schiller University Jena, Germany)

The human pathogenic fungus *Candida albicans* can cause a wide range of infections including oral thrush and life threatening systemic candidosis. However, the mechanisms by which *C. albicans* invades and persists within mucosal epithelium or organs such as the liver are not clear. We characterized the cellular and molecular mechanisms of epithelial-fungus interactions and liver invasion using reconstituted human oral epithelium (RHE), infected organs from animals and clinical samples. We observed that hyphal formation facilitates epithelial invasion via both active (physical penetration) and passive (induced endocytosis) processes. To identify *C. albicans* genes that are expressed during invasion of epithelial cells and liver tissue, we used genome-wide transcriptional profiling *in vivo* and *ex vivo*. By analysing the different phases of infection from attachment to tissue penetration in a time course experiment and in patient samples, and by comparing the profiles of an invasive with those of a non-invasive strain, we identified genes and transcriptional patterns which are

associated with the invasion process. This includes genes involved in metabolism, stress, nutrient uptake, as well as transcriptional programmes regulating morphology and environmental sensing. We identified several novel infection-associated genes with unknown function. One gene, up regulated in both RHE infection and patients, named *EEDI*, was essential for maintenance of hyphal elongation.

Mutants lacking *EEDI* showed transient cell elongation on epithelial tissue, which enabled only superficial invasion of epithelial cells. Once inside an epithelial cell, *Δeed1* cells could proliferate as yeasts or pseudohyphae but remained trapped intracellularly. Our results suggest that the adaptive response and morphology of *C. albicans* play specific roles for host-fungal interactions during mucosal and systemic infections.

平成19年度厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業
II. 分担研究報告書

コクシジオイデス症およびヒストプラズマ症など輸入真菌症国内発生状況の調査、肺線維症症例に潜在するヒストプラズマ症のスクリーニングに関する研究、およびヒストプラズマ症の血清診断法に関する研究

亀井 克彦 (千葉大学真菌医学研究センター) ----- 33

我が国における臨床分離株のカルチャーコレクション構築と生化学的手法で同定された *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* の遺伝的多様性解析について

菊池 賢、佐々木 崇 (順天堂大学医学部感染制御科学) ----- 41

輸入真菌症および日和見真菌症の迅速診断法の開発

楨村 浩一 (帝京大学医真菌研究センター) ----- 50

病理診断で常用されるホルマリン固定パラフィン切片を用いた病原糸状菌の遺伝学的判別に関する基礎的検討

篠崎 稔 (東邦大学医療センター大森病院病理部)
中山晴雄、渋谷和俊 (東邦大学医学部病院病理学講座) ----- 64

真菌に関する認知度調査

上 昌広、田中祐次 (東京大学医科学研究所) ----- 71

抗真菌薬シーズの開拓と *Penicillium marneffei* 定量的検出と種内多様性の解析

杉田 隆 (明治薬科大学) ----- 75

病原真菌の細胞壁マンナンに対する宿主の認識・応答

大川原 明子 (国立感染症研究所) ----- 83

抗真菌薬耐性機構の解明と排出ポンプ阻害剤の探索

新見 昌一 (国立感染症研究所)
上原 至雅 (岩手医科大学) ----- 87

輸入真菌症および日和見真菌症の迅速診断法の開発

宮崎 義継 (国立感染症研究所)
山越 智 (国立感染症研究所)
岡部 智也 (株式会社 ACTgen 取締役・事業開発部長)
大川原 明子 (国立感染症研究所)
新見 昌一 (国立感染症研究所) ----- 96

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

深在性真菌症と輸入真菌症に関する新しい検査法と抗真菌薬の開発、並びに病原因子の解明に向けたポストゲノムの基盤的研究

分担研究報告書

- 1.コクシジオイデス症およびヒストプラズマ症など輸入真菌症国内発生状況の調査
- 2.肺線維症症例に潜在するヒストプラズマ症のスクリーニングに関する研究
- 3.ヒストプラズマ症の血清診断法に関する研究

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

研究要旨 輸入真菌症の国内発生状況の調査を行い、コクシジオイデス症症例がほぼ横ばいであるのに対し、ヒストプラズマ症が引き続き増加傾向にあることを明らかにした。潜在的ヒストプラズマ症患者を検索する目的で本年度より開始した肺線維症症例の抗ヒストプラズマ抗体検査では本格的な開始から期間がなかったことから3例のみの検討にとどまった。現時点では陽性者は認められなかったが、本年確認されたヒストプラズマ症の1例が、線維化を伴うサルコイドーシスとの鑑別を要する例だったことから、今後本格的に検討を続ける必要があると考えられた。ヒストプラズマ症血清診断法の開発について、新規抗原抽出法を確立し、得られた抽出物から新規抗原候補タンパク質の検索を行った。

1. 輸入真菌症の実態調査

A. 研究目的

これまでの当研究班の研究から、わが国の輸入真菌症の症例数はコクシジオイデス症およびヒストプラズマ症を中心として増加しつつあること、その他の輸入真菌症も散発的ながら確実に増加しつつあることが示されてきた。特にヒストプラズマ症は感染症法の対象となっていないため実態把握が困難であるが、これまでの結果では危険とされるコクシジオイデス症よりもさらに高い致死率が示され

ており、嚴重な実態の監視が必要と思われる。

B. 研究方法

症例の収集は当センターに対し真菌症のコンサルテーション、菌株の同定、抗体の測定などの依頼があった症例を基礎データとし、これに醫學中央雑誌、Medlineなどの報告症例を照合した。コクシジオイデス症に関しては、さらに感染症法4類報告と照らし合わせた。さらに必要に応じて症例の内容を主治医に直接問い合わせた。

C.研究成果（図1）

1) コクシジオイデス症

2007年は3例が確認され、総症例数は56例となった。この3例はいずれも基礎疾患のない患者であった。年間症例数はやや減少傾向が見られるが、3例のうち2例は重症例であった。な

お、うち1例は実験室内感染であるが、今後、コクシジオイデス症の増加に伴い、検査室や実験室での感染事故の増加が懸念される。感染地では、実験室内例を除く2例とも米国（うち1例はアリゾナだが、もう1例は不明）であった。

輸入真菌症症例数の変動

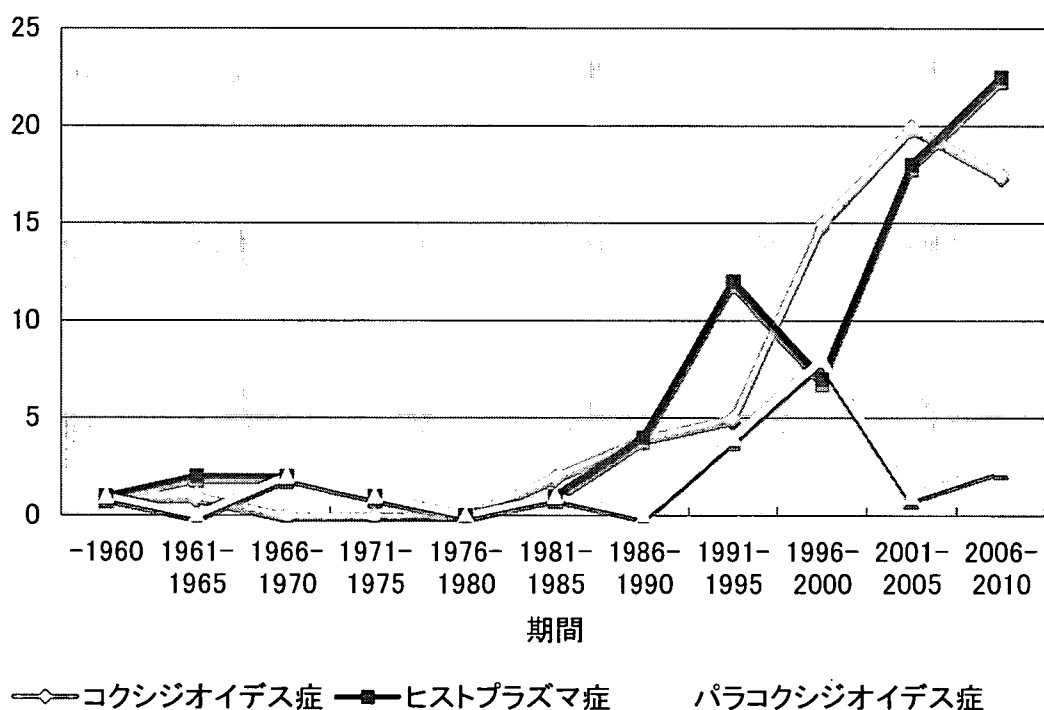


図1：我国の輸入真菌症症例数の変遷

ヒストプラズマ症の増加傾向の継続が明らかである。(● コクシジオイデス症、■ ヒストプラズマ症、□ パラコクシジオイデス症)。さらに、症例の重篤度からもヒストプラズマ症には重篤なものが多くみられ、今後の厳重な監視が必要である。

2) ヒストプラズマ症

2007年のヒストプラズマ症症例数は5例認められ総計は57例となり、増加傾向があきらかとなった。5年ごとの症例数は、緩やかな増加傾向にあると考えられた。感染地は2例は東南アジア（ラオス、タイ）で、メキシコおよびアメリカが1名ずつ、不明が1名であった。本症の流行地の一大拠点でありながらこれまでほとんど感染の報告のなかった米国ミシシッピー川流域での感染例が含まれており、当然のこととはいえ、日本との交流の深さを考えるとインディアナポリスを中心とするミシシッピー川流域には今後十分な注意を払う必要があることが改めて示された。病型では肺型2例、全身播種2例、副腎1例であり、基礎疾患ではAIDSが1例であったが、全身播種2例のうち1例は明らかな基礎疾患を有しておらず、本症の危険性を改めて示した形になった。死亡例は1例であり、サルコイドーシスとの診断でステロイドを投与された後に死亡し、全身のヒストプラズマ感染が確認されたものであった。

3) その他の輸入真菌症

その他の輸入真菌症では、パラコキシジオイデス症、マルネツフェイ型ペニシリウム症とも認められなかった。

D. 考察

これまでの研究結果と同様に、コキシジオイデス症、ヒストプラズマ症とも増加を続けていた。特にヒストプラ

ズマ症はコンスタントに増加しているが、1)基礎疾患のない患者に播種型感染が見られたこと、2)欧米で慢性肺ヒストプラズマ症との鑑別が問題となっているサルコイドーシスとして治療された症例から、後日ヒストプラズマが発症し、生前診断にはいたらなかったことなどが重要なポイントとして特筆される。とくに後者は、わが国における潜在的なヒストプラズマ症の存在を考える上で、示唆に富む症例と考えられる。

コキシジオイデス症の実験室内感染は検査室内感染とともに、米国では数多く報告されていることとであり、完全に予防するのは困難な事故とはいえ、本症の患者が一般病院を受診する機会が今後増加することを考えると、今後我が国でも頻発する可能性が高い。このようなことが繰り返されぬよう、医療従事者、研究者へ十分な啓蒙が必要である。

2. 肺線維症症例に潜在するヒストプラズマ症の

スクリーニングに関する研究

A. 研究目的

これまでの研究より、1) 本邦におけるヒストプラズマ症の約15%に海外渡航歴がない。2) ヒストプラズマ症は特徴的臨床所見に乏しい一方で、自然治癒傾向があることから、正診に至らず看過された症例が多数存在する可能性がある、3) 前回の本研究班の研究から肺結核症のなかにヒストプラズマ症の混在を確認しており、結

核症以外の疾患にもヒストプラズマ症が紛れている可能性が考えられる、などが明らかとなった。一方、欧米ではサルコイドーシスとヒストプラズマ症の鑑別が時に問題となっており、ときに診断が混乱する場合は報告されている。そこで、臨床像が近似し誤診されやすい肺線維対象に、ヒストプラズマ症が混入している否かについて血清学的なスクリーニングを試みた。

B.研究方法

- ・被検者：臨床的に肺線維症と診断された患者（サルコイドーシスなど、原因と思われる基礎疾患が存在している症例および特発性の両方を含む）
- ・抗体検出法：該当する被検者より血清を分離・保存
免疫拡散法（ID法）、ラテックス凝集法（LA法）、補体結合法（CF法）にて抗体を検出した。

C.研究成果

被検者3名からそれぞれ1検体ずつ採取、検討した。その結果、陽性はID法、LA法、CF法とも陽性検体は認められなかった。

D.考察

今回の検討では、陽性例は見られなかった。これは検体数が3検体と極端に少ないことを考えればむしろ当然といえる。昨今の医療施設における個人情報管理の難しさや患者権利の保護の観点から、この種の検体の使用は

難しくなっているおりに、時間をかけて手順を踏む必要がある。本プロジェクトでは、最終的には相当数の検体で検討することができる見通しとなっている。今後、検体数の増加をはかるとともに、改良した抗体検出法（後述）を用いた抗体検出の再検討を行う予定である。

3.ヒストプラズマ症血清診断に関する基礎的研究

A.研究目的

ヒストプラズマ症は本邦における主要な輸入真菌症の一つである。近年、症例数が増大しており、また海外渡航者増加等の要因により今後更に増大してゆくことが懸念されている。本症の診断には、病理組織観察や培養による菌の検出等が行われるが、いずれも特殊な設備、時間を要する上に感度の良い検出法とは言いがたい。迅速・簡便な診断法としてヒストプラズマ菌体に由来する抗原もしくはそれに対する抗体を検出する血清試験がある。既に抗体検出を目的とした血清診断試薬が市販されているが、我が国の研究班において本邦の症例に対して検討した結果では十分な感度が得られなかった。このような背景からヒストプラズマ症血清診断法の開発・改良が求められている。これまでの研究において、まずは *Histoplasma capsulatum* より抗原を抽出する方法を確立し、患者血清中抗体により認識される *H. capsulatum* 抗原タンパク質の同定を行ってきた。昨年度にはこれまでに同定