

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)
研究分担報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)
ヒトに病原性のある真菌の解析とリスク分類

研究分担者	田邊公一	国立感染症研究所真菌部・室長
研究協力者	名木 稔	国立感染症研究所真菌部
	梅山 隆	国立感染症研究所真菌部
	山越 智	国立感染症研究所真菌部
	宮崎義継	国立感染症研究所真菌部・部長

研究要旨:北米で流行している高病原性*Cryptococcus gattii*によるクリプトコックス症の現状とそのリスク評価について文献的考察をもとに行った。*C. gattii*は従来その生息がオーストラリアを中心とする熱帯・亜熱帯地域に限定されており、ヒトへの感染発病は稀とされてきた。症状等は*C. neoformans*によるクリプトコックス症と類似するが、近年、カナダ・バンクーバー島周辺から北米西海岸で集団発生がみられるガッティ型クリプトコックス症では、発病率、死亡率が高いとされている。近年、*C. gattii*感染症は日本国内でも報告されるようになり、疫学情報の収集と病原性の評価が急務であると考えられる。

A. 研究目的

分子遺伝学の発達に伴い、真菌学の領域では、新興感染症としての病原真菌の新たな菌種の発見、ならびに分類変更、菌名変更がほぼ毎年のように行われている。一方、これに伴い、従来の病原真菌のリスク分類やバイオセーフティレベル分類が現状にそぐわない面も散見されるようになってきている。このような状況を鑑み、近年新しく発見、もしくは分類変更された病原真菌について、そのヒトに対する感染発病リスクや、バイオセーフティレベルの評価を行う事を目的とした。

B. 研究方法

2013年現在、菌種としての評価が定まっている病原真菌を対象に、「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」で定められている「病原体等のBSL分類等」に定められているBLS分類について検証、再評価を行った。昨年度は地域流行型真菌症の原因真菌であり、旅行者に感染者が多く認められるコクシジオイデス症、ならびにその原因真菌である *Coccidioides* 真菌について、文献的検証をもとに評価を行った。今年度は、H24年度に検討した、*Cryptococcus gattii*による高病原性クリプトコックス症について再検証を行った。

(倫理面からの配慮について)

本研究は文献的考察を中心とするため倫理指針適応外である。

C. 研究結果

1) *Cryptococcus*属真菌

ヒトに感染する *Cryptococcus*属真菌として、かつては *C. neoformans*が主要な原因菌であると考えられてきた。一方、*C. gattii*は、主にオーストラリアを中心とした熱帯・亜熱帯地区に分布し、ユーカリの樹に生息し、コアラの病原体として知られ、ヒトへの感染はまれとされてきた。しかしながら、1999年以降、カナダ・バンクーバー島東海岸地方での集団発生をはじめとして、*C. gattii*によるヒトへの感染が報告されるようになった。その後、流行地域はバンクーバー市を含むブリティッシュコロンビア州の各地、および近接する米国ワシントン州やオレゴン州にも拡大している。

*C. gattii*は、遺伝子型として、大きく4つに分類され(VGI~IV)る。熱帯・亜熱帯地域での分離株はVGIが多く、北米で流行している遺伝子型はVGIIである。2010年には、日本国内においてヒトへの感染例が報告されたが、この分離株の遺伝子型はVGIIaであり、北米流行株が何らかの形で日本に運び込まれた可能性も考えられる。また、米国オレゴン州を中心に新たな遺伝子パターンVGIIc型の *C. gattii*によるクリプトコックス症の発生も確認され、今後の動向が注目されている。

2) 感染経路

*C. gattii*は主にユーカリ属の樹木や樹木の周囲の土壌中で発育すると考えられている。空気中に舞い上がった *C. gattii*菌体あるいは孢子を吸い込むことでヒト

に感染すると考えられているが、その感染源や感染経路に関しては完全には明らかとなっていない。

3) 症状

発熱などの感染症状に加え、呼吸器病変を反映した呼吸器症状(咳,呼吸困難,胸痛など),中枢神経病変(脳髄膜炎)を反映した神経症状(頭痛,食思不振,項部硬直,嘔吐,記憶障害,性格の変化など)や体重減少,盗汗等が見られる。

4) 診断

血清あるいは脳脊髄液中のクリプトコックスグルクロノキシロマンナン抗原陽性で,臨床経過が適合する場合はクリプトコックス症と臨床診断するが,*C. neoformans*あるいは*C. gattii*のどちらが原因かは判断できない。組織あるいは脳脊髄液などの無菌的検体,あるいは,病変部位の洗浄液(肺胞,あるいは気管支洗浄液)などから原因真菌を分離培養し,*C. gattii*と同定する。菌が分離された場合,CGB培地による発育試験とリボソーム遺伝子の塩基配列から菌種同定が可能である。原因真菌の分離が不可能な場合,病理組織あるいは脳脊髄液において病理組織学的にクリプトコックスと判断される酵母が確認し,かつ特異遺伝子をPCRで検出できれば*C. gattii*感染の可能性が高いと判断できる。

潜伏期は,2~11ヶ月(中央値6~7ヶ月)と長いので,1年以上遡って鳥糞や樹木などの感染源への暴露や流行地への渡航歴の聴取が必要である。ただし,明ら

かな渡航歴のない患者が日本国内で複数報告されていることから,渡航歴は感染を疑う根拠にならない可能性がある。

5) リスク因子

*C. neoformans*感染においてはAIDS患者,ステロイド投与などの免疫抑制患者がハイリスクであるが,健常人でも感染例は報告されている。*C. gattii*感染についてはアウトブレイク当初の疫学情報から免疫状態は感染リスクと関連しないと考えられていたが,近年の疫学情報からは免疫不全と感染率との相関が認められるとの報告もある。

6) 日本での発生状況

2010年以降,日本では5例のヒトへの感染確定例が報告されており,検体から*C. gattii*が分離培養されている。診断1年前以内の流行地への渡航歴がある症例は2例,その他の海外渡航歴がある例が2例,渡航歴がない例が2例である。全6例とも患者には重篤な基礎疾患がなく,感染が疑われるような自然環境への密接な暴露も認められない。

7) 治療・予防

*C. neoformans*感染症と同様に第一選択薬はアムホテリシンB(AMPH-B)とフルシトシン(5-FC)で行い,維持療法にはフルコナゾール(FLCZ)を用いる。

8) 感染症法での扱い

播種性クリプトコックス症が2014年9月から5類感染症に指定され,今後は今まで以上に正確な診断がなされ,膨大な量の疫学情報が蓄積されていくものと期

待される。日本国内の原因菌種の大半は*C. neoformans*であると推測されるが、渡航歴のない*C. gattii*感染患者の報告があることから、これまで見過ごされてきたかもしれない*C. gattii*感染症の報告例が増加するものと予想される。

D. 考察

北米大陸西岸における*C. gattii*の集団感染においては、高い発病率と致死率および流行地の拡大が懸念されている。しかし、ヒト間感染はほとんどないと考えられており、また流行地の拡大や感染者数の急激な拡大は認められていない。一方、オーストラリアおよび日本を含むアジア諸国においては*C. gattii*感染症は散発的にしか報告されていない。このことから、北米流行型すなわち遺伝子型VGIIの*C. gattii*については今後も感染性、病原性、伝播性について継続的に注視しつつ評価する必要がある。一方、北米型以外の*C. gattii*株については病原性と伝播性に関して*C. neoformans*と同等であるとみなすことができ、クラスII分類が妥当であると考えられる。*C. gattii*感染症については起因菌の性状が刻々と変化しているため、感染症法による適応に関して柔軟な改訂、運用が求められる。

E. 結論

*C. gattii*のバイオセーフティレベルは*C. neoformans*と同様にクラスIIが妥当であると考えられるが、北米流行型の*C.*

*gattii*については流行地の拡大や強毒株の出現について注視する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Urai M, Kaneko Y, Niki M, Inoue M, Tanabe K, Umeyama T, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Potent drugs that attenuate anti-*Candida albicans* activity of fluconazole and their possible mechanisms of action. *J Infect Chemother.* 20(10):612-615, 2014.
- 2) 田辺 公一, 宮崎義継. 耐性病原体 up-to-date ~ 耐性メカニズムから治療戦略まで ~ , 1 抗微生物薬に対する耐性メカニズム, 2 抗真菌薬耐性. 化学療法の領域. 30(S-1):20-5, 2014年.

2. 学会発表

- 1) 梅山隆, 山越 智, 田辺公一, 名木稔, 大野秀明, 宮崎義継. アスペルギルス の抗真菌薬耐性. 第58回日本医真菌学会総会・学術集会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.
- 2) 壇辻百合香, 大野秀明, 梅山隆, 上野圭吾, 大久保陽一郎, 田辺公一, 名木稔, 山越 智, 金城雄樹, 杉田 隆, 澁谷和利, 宮崎義継. マクロファージの貪食を指標としたCryptococcus gattii感染病態の評価. 第58回日本医真菌学会総会・学術集会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.

- 3) 浦井誠, 金子幸弘, 上野圭吾, 田辺公一, 梅山隆, 山越智, 金城雄樹, 大野秀明, 杉田隆, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* の莢膜多糖成分が免疫細胞に及ぼす影響. 第58回日本医真菌学会総会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.
 - 4) 田辺公一, 宮崎義継. カンジダ症における薬剤耐性. 第97回日本細菌学会関東支部総会. 10月30-31日, 2014年, 東京.
 - 5) 名木稔, 田辺公一, 石野敬子, 梅山隆, 山越智, 大野秀明, 宮崎義継. 真菌の薬剤耐性の現状と課題. 第63回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 10月29-31日, 2014年, 東京.
 - 6) 田辺公一, 大野秀明, 名木稔, 浦井誠, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 宮崎義継. カンジダ属の抗真菌薬耐性. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
 - 7) 田辺公一, 大野秀明, 名木稔, 浦井誠, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 荒木光二, 皿谷健, 宮崎義継. ミカファンギン耐性 *Candida glabrata* 株の *in vitro* 性状解析. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
 - 8) 浦井誠, 金子幸弘, 稲垣浩司, 狩谷哲芳, 政本大二郎, 水谷真, 名木稔, 上野圭吾, 山越智, 田辺公一, 梅山隆, 大川原明子, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. 腹膜透析中に発症した *Cryptococcus laurentii* による腹膜炎の一例. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
 - 9) 梅山隆, 大野秀明, 田辺公一, 山越智, 名木稔, 宮崎義継. 症例から学ぶ感染症セミナー—ム—コル症の真菌同定検査. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
 - 10) 梅山隆, 山越智, 田辺公一, 名木稔, 金子幸弘, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. 病原糸状菌 *Aspergillus fumigatus* の Polo-like キナーゼ遺伝子破壊株の菌系成長・分生子形成・抗真菌薬感受性への影響. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
 - 11) 田辺公一, 大野秀明, 名木稔, 浦井誠, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継. カンジダ属の抗真菌薬感受性の変貌. 第88回日本感染症学会学術講演会第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18-20日, 2014年, 博多.
 - 12) 浦井誠, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山隆, 山越智, 金城雄樹, 大野秀明, 杉田隆, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* 由来莢膜多糖の免疫細胞に及ぼす影響. 第88回日本感染症学会学術講演会第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18-20日, 2014年, 博多.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特許取得: なし
- 実用新案登録: なし
- その他: 特記事項なし