

わが国の輸入真菌症とその問題点

亀井 克彦

千葉大学真菌医学研究センター

要 旨

我が国における輸入真菌症は、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を中心として15年あまり前から急速な増加を示すようになった。特にコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症の増加は著しく、いずれの報告例とも40例以上に達している。一方、その高い感染力、重篤性により社会に与える impact が大きいにも関わらず、これらの輸入真菌症に対する医療従事者の関心や知識は十分とはいえない。特に最も危険であるコクシジオイデス症では、正しい知識に基づいた主治医と検査部との連携が不可欠である。本稿では最も重要な輸入真菌症であるコクシジオイデス症を取り上げ解説を加えるとともに、我が国における現状とその問題点を指摘した。

Key words: imported mycoses, endemic mycoses, coccidioidomycosis

1. はじめに

原因となる真菌が特定の地域でのみ生息しており、患者がその土地を訪れた際などに感染して帰国した場合、これを輸入真菌症という。現在の所、わが国では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、マルネツフェイ型ペニシリウム症の4疾患を指しているが、これまで発生が報告がないブラストミセス症も今後問題となる可能性が高い (Table 1)。実際の症例数は、わが国での患者数は過去10年あまりの間にわが国でも急速に増加しており、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いる (Fig. 1)。以後、最も急速な増加の見られるコクシジオイデス症を中心に、輸入真菌症と最近の傾向について概説する。

さて、なぜ今、輸入真菌症が問題となるのであろうか。その理由としては、まず病原性が強く健常者でも感染し得る疾患が多いという点が挙げられる。わが国の深在性真菌症はクリプトコッカス症などを例外として大部分が日和見感染であり、あくまで全身あるいは局所の防御能の低下が前提となっているのに対し、輸入真菌症 (特にコクシジオイデス症) は感染力・病原性が強いいためしばしば健常者に感染し、そのまま重篤化する症例も見られている。この強い感染力と病原性が最大の問題点である。さらにわが国での急激な症例の増加が報告され、かつ後述するように疾患によっては今後も引き続き増加することが予測されている点も問題であろう¹⁾。この増加については流行地との往来の増加がその原因と推測されるが、危険因子となる基礎疾患の増加も考えられ

る。更なる問題点としては、原因菌の感染力が高いため、培養検査中の感染事故といった、わが国土着の真菌症では考えにくい事故の発生の可能性があげられる。加えてしばしば菌種によりわが国の深在性真菌症とは異なった形で疾患が進展して行く (例：皮膚病変が起りやすい、細網内皮系病変が多いなど) など、一般的な深在性真菌症の知識では対応しにくい点も問題である。

これらのような特徴を持っている輸入真菌症であるが、一般にわが国の大学の医学教育において触れられる機会はきわめて少なく、また卒業後に知識を得ようとしても、情報が乏しいのが現状である。

2. コクシジオイデス症とはなにか

A. 概 念

原因菌は *Coccidioides immitis* であり、真菌としては現在地球上で知られている中でもっとも危険である。二形性真菌の一種であり、自然環境内 (通常、地中に生息している) では菌糸形をとり、ヒト等に感染した際には体内で球状体となる。流行地はアメリカ合衆国アリゾナ、カリフォルニア、テキサス、ニューメキシコに多いが、中南米の諸国でも散発的に発生している。感染力が非常に高く、数時間の滞在でも感染した例が知られている。危険な行為として、地面を掘り返すような行為 (土木工事、地質調査、発掘調査など) が危険である。同様の理由で分生子が飛散しやすくなる自然現象 (地震、強風など) の際に大量発生が起りやすい¹⁾。

わが国ではこれまで42例あまりが発症し、約85%がアメリカ合衆国での感染例である²⁾ (Table 1)。近年は増加が著しく、毎年4~5名の発病が確認されている。感染症法第4類に指定されており、医療機関は保健所に報告する義務を負う。

Table 1. Profiles of the imported mycoses in Japan

Diseases (causative agents)	Number of patients	Endemic areas	Risk factors	Target organs	Incubation period	Diagnostic methods	Prognosis
Coccidioidomycosis (<i>Coccidioides immitis</i>)	42	North America (Arizona, California), Mexico	cellular immune deficiency (AIDS), negro	lung, skin, meninges, bone	1-4 w	culture, pathology, antibody	poor in dissemination, meningitis
Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	43	North America (Ohio-Mississippi Valley), Central and South America, Southeast Asia, Africa	cellular immune deficiency (AIDS), COPD	lung, liver, spleen, bone marrow	1-4 w	culture, pathology, antigen, antibody	poor in dissemination
Paracoccidioidomycosis (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	18	Central and South America (Brazil, Columbia, Venezuela)	drinking, smoking, male	lung, skin, mucous membrane, lymph node, adrenal gland	months to dozens of years	culture, pathology (antibody)	poor in respiratory failure, high relapse rate
Penicilliosis marneffei (<i>Penicillium marneffei</i>)	2	Southeast Asia (Thailand, Vietnam, China)	cellular immune deficiency (AIDS)	lung, liver, spleen, skin	unknown	culture, pathology	poor
Blastomycosis (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	0	North America (Ohio-Mississippi Valley), Africa, Central and South America	cellular immune deficiency (AIDS)	lung, skin, bone, prostate	4-6 w	culture, pathology, antibody	poor in dissemination

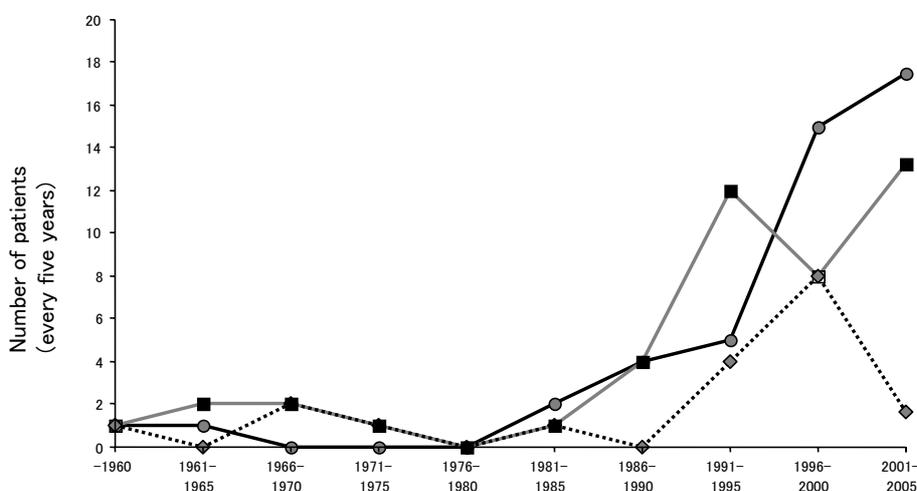


Fig. 1. The trend of imported mycoses in Japan. Patients of coccidioidomycosis has remarkably increased in the past 15 years (○), followed by those of histoplasmosis (■). Most of the paracoccidioidomycosis patients (◇) are immigrants/workers from Brazil, and apparently the number of patients is dependent on the economy in Japan.

B. 病型・進展

C. immitis の分生子 (分節型分生子) を吸い込んで肺から感染する。この分生子は極めて飛散性が高く、容易に空气中に飛散し肺内に吸入される。吸入された分生子は肺内で成長して球状体となるが、球状体は成長して無数の内生孢子となりこれが再び球状体になるという生活環を繰り返す。吸入量が少なく、また患者の免疫が強固であった場合、自然治癒の経過を取ることもある。病型としては不顕性感染 (自然治癒)、肺に感染し急性炎症をおこす (原発性あるいは急性肺コクシジオイデス症)、慢性化する (慢性肺コクシジオイデス症)、全身播種を起こす (播種型コクシジオイデス症) などがある。肺以外の標的臓器は髄膜、骨、皮膚などである。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とされるが、近年は疫学研究が少なく詳細は明らかでない。潜伏期は 1 ヶ月以内の場合が多いが、数年を経過後に発症する場合もある。

全くの健常人でも発病し、基礎疾患は特に必要としないが、特に感受性が高いハイリスクグループとして

AIDS、糖尿病、ステロイド投与中などや、黒人、フィリピン人などが知られている。日本人も比較的弱いという報告が多い。また妊娠後期は特に感受性が高く注意が必要である。

C. 症状・検査所見

- 1) 急性肺コクシジオイデス症 (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 線写真上は浸潤影を中心として、リンパ節腫大、胸水 (微量) などがある。時に好酸球増多を呈し診断を疑う契機となることがある。女性では特に結節性紅斑、多形滲出性紅斑などの頻度が高い。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。
- 2) 慢性肺コクシジオイデス症: 無症状の場合もあるが、しばしば咳嗽、血痰、胸痛などを呈する。胸部 X 線写真上は結節影や薄壁空洞が多く、線維化を伴うこともある。一般検査所見は通常軽微である。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。

3) 播種型コクシジオイデス症：重篤型で感染者の0.5%程度とされる。急速に進行する場合と慢性の場合がある。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したり、自然寛解のように見える場合もあるため注意する。皮膚（丘疹、疣贅、潰瘍など）、髄膜などさまざまな臓器を侵すが、脳のCTあるいはMRIは必須である。

D. 診断

診断は病変からの培養が基本であるが必ずしも容易でないため、わが国では、生検が可能であれば病理組織診断がよく用いられている。喀痰などの塗抹も有用である。抗体検出法は信頼性が高く米国では広く用いられているが、わが国では十分に利用されておらず、問題点の一つである²⁾。その他、画像、臨床経過などから診断する。

培養・同定法は、もっとも重要な診断法であり、喀痰、気管支肺胞洗浄液（BAL）、肺生検標本、経皮的肺穿刺、皮膚病変（潰瘍など）などを用いて行う。しかし、本菌のコロニーは単に白色調の糸状菌としか見えない場合が多く、コロニーの性状から本菌と判断するのは困難であり、流行地域への渡航歴から本菌を疑うことがきわめて重要である。このため、コクシジオイデス症が疑われる患者からの検体は、必ず検査技師に連絡する必要があるが、あらかじめ培養検体採取以前に相談するのが好ましい。なお疑わしい菌が発育してきた場合、決して不用意にシャーレのふたを開けてはならない。スライドカルチャー、掻き取り標本作製は禁忌である。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。

2) 塗抹標本・生検

塗抹標本では検体に喀痰が多く用いられ、球状体を確認する（パバニコロ染色、PAS染色、Grocott染色など）が、偽陽性に注意する。生検では放出された内生孢子を確認することは困難であり、球状体を証明する（HE、PAS染色、Grocott染色など）。VATSなどによりできるだけ大きめの検体を採取すると診断が容易になる。わが国では約67%が生検により診断されている²⁾。

3) 血清診断法

抗体検出法は補助診断法として非常にすぐれており、比較的高い感度と特異度を持つ。主にCF法とID法とが用られ、ID法は診断に、CF法は病勢の判定に有効であるが、一部に偽陰性や他の輸入真菌症との交叉性がみられる。髄膜炎が疑われる症例では、髄液中の抗体測定が有用である。わが国では、千葉大学真菌医学研究センターで測定をおこなっている（ID法）。一部で米国での検査も可能だが、施設により信頼性は大きく異なるため慎重に選ぶ必要がある。抗原検出は一部で実験的に行われているのみで、確立していない。

4) 遺伝子診断法

一部で実験的に患者血清からの検出に成功している

が、検出期間が感染早期に限定されている³⁾。本症のような病態で血中にどの程度のintactの遺伝子が流出するかに関しては疑問があり、むしろ菌成分が高濃度に存在する検体（喀痰、BALFなど）から安全に遺伝子を検出する方法が期待されている。

E. 治療

健康人に見られた急性型は、重症でなければ経過観察とするという意見もあるが、わが国では治療の対象とした方が良いと思われる。急性肺コクシジオイデス症ではアゾール剤、amphotericin B等を、慢性肺コクシジオイデス症では進行度、症状により、経過観察、アゾール剤を中心とした抗真菌薬を用いる。孤立性限局性病変であれば、切除も考慮する。一方、播種型コクシジオイデス症では、アゾール剤、amphotericin Bなどによる抗真菌薬の治療が必須であるが、免疫不全の基礎とするものや、髄膜炎を伴う場合は特に予後不良となりやすく、慎重な対応が必要である。

新しい治療法として、caspofungin, voriconazole等の新規抗真菌薬の有効例が報告されている⁴⁻⁷⁾。また、caspofunginと同系列の抗真菌薬であるmicafunginでも高い抗菌力が示されている⁸⁾。しかしいずれも臨床例の蓄積が少なく、評価が確定するまでしばらくの時間が必要であろう。

F. 最近の問題点

本症の患者数は、わが国で増加しているのみならず、米国アリゾナ州でも増加を続けており、わが国でも近年アリゾナにおける感染例が目立って多い（2004年の症例5例中4例がアリゾナで感染している）。今後アリゾナ訪問の際あるいは、アリゾナ訪問歴のある患者の診療においては、十分注意する必要がある。

本症では、治癒後も菌は感染病巣内に残存していることがあり、後年の免疫能の低下に伴い、再発する場合があることが知られている。このような場合、特に重症化しやすく危険である。近年米国では移植臓器を介した感染がいくつか報告され、いずれも重篤な経過をたどっているが^{9, 10)}、これも同じ機序と考えられる。本邦ではまだ臓器移植が一般的ではないが、臓器移植を始め、血液悪性腫瘍の治療、造血幹細胞移植、ステロイド大量療法など、免疫能の著しい低下を招来する治療を行う場合、本菌感染の既往を十分確認しておく必要がある。なおこれはヒストプラズマ症などでも同様である。

3. わが国における認識

ではこれらの輸入真菌症はわが国においてどの程度認知されているのであろうか。わ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、コクシジオイデス症など輸入真菌症については約半数の大学で講義を行っている¹¹⁾。一方、実際の医療現場における認識を知る手がかりとして、2002年に上原らの厚生労働省研究班が行ったコクシジオイデス症の4類報告に関

Table 2. Knowledge about the regulation of coccidioidomycosis as the notifiable disease

Specialty	Those who knew the regulation
Internal medicine	51% (170)
Dermatology	41% (22)
Infectious diseases	95% (20)
Surgery	17% (29)
Laboratory medicine	81% (21)
Pediatrics	57% (14)
Total	47% (334)

From ref no. 12

するアンケートがあるが、これによるとコクシジオイデス症が感染症法4類に指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%にとどまっている (Table 2)¹²⁾。また、このアンケートでは明らかではないが、本疾患がどのようなものであるかを理解しており、それに備え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。

冒頭で述べたように、輸入真菌症は、真菌症の中でも特に感染力・病原性が高く、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こ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、既にいつどの医療機関で経験してもおかしくないだけの頻度に達している。正しい知識を持ちつつ、今後の動向に十分な注意を払う必要がある。

引用文献

- Miyaji M, Kamei K: Imported mycoses: an update. *J Infect Chemother* **9**: 107-113, 2003.
- 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**: 16-20, 2003.

- Johnson SM, Simmons KA, Pappagianis D: Amplification of coccidioidal DNA in clinical specimens by PCR. *J Clin Microbiol* **42**: 1982-1985, 2004.
- Antony S: Use of the echinocandins (caspofungin) in the treatment of disseminated coccidioidomycosis in a renal transplant recipient. *Clin Infect Dis* **39**: 879-880, 2004.
- Hsue G, Napier JT, Prince RA, Chi J, Hospenthal DR: Treatment of meningeal coccidioidomycosis with caspofungin. *J Antimicrob Chemother* **54**: 292-294, 2004.
- Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R: Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis* **39**: e74-e77, 2004.
- Proia LA, Tenorio AR: Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides meningitis*. *Antimicrob Agents Chemother* **48**: 2341, 2004.
- Nakai T, Uno J, Ikeda F, Tawara S, Nishimura K, Miyaji M: *In vitro* antifungal activity of micafungin (FK463) against dimorphic fungi: comparison of yeast-like and mycelial forms. *Antimicrob Agents Chemother* **47**: 1376-1381, 2003.
- Tripathy U, Yung GL, Kriett JM, Thistlethwaite PA, Kapelanski DP, Jamieson SW: Donor transfer of pulmonary coccidioidomycosis in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* **73**: 306-308, 2002.
- Miller MB, Hendren R, Gilligan PH: Posttransplantation disseminated coccidioidomycosis acquired from donor lungs. *J Clin Microbiol* **42**: 2347-2349, 2004.
- 長谷川篤彦, 加賀谷けい子, 加藤卓朗, 亀井克彦, 西山千秋, 原田敬之(日本医真菌学会教育委員会): わが国の医真菌学教育の実態 アンケート調査による. *真菌誌* **45**: 121-122, 2004.
- 上原至雅: 平成12年度厚生科学研究費補助金(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. 研究報告書 pp.14-15, 2000.

Imported Mycoses in Japan: Their Present Status and Problems

Katsuhiko Kamei

Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University,
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8673, Japan

Imported mycoses in Japan, particularly coccidioidomycosis and histoplasmosis, have been on the increase in the past 15 years, and more than 40 patients have been reported to suffer from each of these diseases. In spite of their high infectivity and virulence, imported mycoses have received little attention by physicians. Concerning coccidioidomycosis, in particular, physicians should keep abreast of updated and detailed information, and should maintain close contact with clinical microbiologists. In this review, the general profile of coccidioidomycosis, including its diagnosis and treatment, was described, and the importance of these diseases as well as their recent trends were discussed.