

## 話題の感染症

ヒストプラズマ症の最新の知見  
— 家庭内飼育動物が罹患したら —*Histoplasmosis* : Un updateさ の あや こ  
佐野文子  
Ayako SANNO

## 要 旨

ヒストプラズマ症はコクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症、ブラストミセス症、マルネツフェイ型ペニシリウム症とならぶ輸入真菌症の一つとして取り扱われてきた。しかし、国内感染例がヒト、イヌ、ウマで確認されていることから、わが国も流行地に含まれると考えられるようになり、最近では、ヒストプラズマ症を高度病原性真菌症として扱われるようになってきた。

原因菌は真菌(カビ)の *Histoplasma capsulatum* で、温度依存性の二形性真菌である。特徴的な大分生子と球形から涙滴型の小分生子を形成する。

感染は主に、小分生子を吸入することにより起こるが、創傷からの感染もある。

症状は無症状から軽い感冒症状、肺炎が主な症状であるが、全身感染に至った場合、肝臓や脾臓などの細網内皮系器官の腫脹、副腎、骨髄、脳などを侵し、免疫低下を伴う基礎疾患がある場合は重篤になりやすい。病理組織学的には細胞内寄生性の小型の酵母細胞として検出される。一方、わが国のイヌでは皮膚症状を主徴とし、難治性の潰瘍が特徴である。

最近、海外渡航歴の無いヒトおよびイヌ症例由来の原因菌の遺伝子型は、戦前、ウマで流行していたヒストプラズマ症の一種の仮性皮疽と近縁であることが示唆されていることから、わが国で土着のヒストプラズマ症はウマの仮性皮疽の異種寄生であると考えられている。重要なことはウマの仮性皮疽は接触感染が主な感染経路である。現在までに、感染したイヌとの接触により二次感染した例は無いが、一

般家庭での罹患動物の飼育は安全管理および経済的に問題となるため、安楽死も考慮しなければならない。

## はじめに

ヒストプラズマ症は、高度病原性真菌症の一つで、コクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症、ブラストミセス症、マルネツフェイ型ペニシリウム症と同様に輸入真菌症の一つとして取り扱われてきた<sup>1,2)</sup>。輸入真菌症とは本来日本に存在せず、海外の特定地域でのみ発生している高度病原性真菌症のうち、日本国内で発生したものをさす。ヒストプラズマ症は感染症予防法等で管理されている感染症ではないが、2008年末現在、ヒト58例(千葉大学真菌医学研究センター 輸入真菌症患者発生最新状況 <http://www.pf.chiba-u.ac.jp/>)、イヌ8頭(未発表1例を含む)<sup>3-7)</sup>、ウマ1頭<sup>8)</sup>(ただし、戦前、仮性皮疽として把握されている症例は約20,000頭)、ラッコ3頭<sup>9)</sup>、ウシ4頭以上<sup>10,11)</sup>が確認または報告されている。

ほとんどの真菌感染症は、抵抗力の低下したホストに感染する(日和見感染)のに対し、これらの高度病原性真菌症原因菌は、いずれも感染力が強く、しばしば健常人にも発生して深在性や全身性感染(deep-seated mycoses, systemic mycoses)を起こす。

表1に国立感染症研究所による主な病原真菌の危険度分類を示した。この表で危険度レベル3に属する真菌はすべて高度病原性真菌症の原因菌で、細菌でいうコレラ菌、チフス菌、ペスト菌、炭疽菌等と同レベルの高い感染性を示す。

真菌は一般に細菌、ウイルス、リケッチアなどに比べ病原性の強いものは少ない。しかし真菌は他の

微生物とは大きく異なり、細胞の核に核膜をもつ真核微生物である。いったん感染、発症すると、抗真菌剤は真核細胞である宿主細胞に多大な副作用をもたらすため使用できる薬剤が限られ、全身感染を起した場合、治療が困難である。これが真菌症の恐ろしいところである。

なかでも、ヒストプラズマ症は、海外の流行地への渡航歴を持たずに国内で感染したと推測されている症例として、ヒト8例以上<sup>12~19)</sup>、およびラッコを除くその他の動物症例全てが該当する(表2)。さらにわが国で発生しているイヌのヒストプラズマ症は、主な臨床症状がヒト症例と異なり、難治性の潰

表1 真菌の危険度分類

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>Cladophialophora carrionii</i> <i>Cladophialophora bantiana</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>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> , <i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i> ) <i>Histoplasma farciminosum</i> ( <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>farciminosum</i> ) <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Penicillium marneffeii</i>

註: *Aspergillus* spp., *Chaetomium* spp., *Fusarium* spp., *Myrothecium* spp., *Penicillium* spp.の毒素産生株はレベル2扱いとする。

表2 国内で感染したと推測されるヒストプラズマ症

症例	年齢(歳)	性別	発病地	症状	診断方法	予後	文献
ヒト							
1	17	F	岡山	全身播種	H	死亡	(12) Acta Med Okayama 11 : 347-364, 1957.
2	24	M	熊本	呼吸器	H	不明	(13) 結核 36 : 194, 1961.
3	67 <sup>a</sup>	M	新潟	全身播種	H	死亡	(14) 結核 59 : 256-257, 1984.
4	72	M	群馬	皮膚	C, CL, H	治癒	(15) J Dermatol 21 : 586-589, 1994.
5	84	M	大阪	全身播種	H, MB	死亡	(16) 日本病理学会会誌 93 : 387, 2004.
6	78	M	京都	全身播種	C, CL, H, MB	死亡	(17) Tropical Medicine and Health 33 : 40, 2005.
7	47	M	岡山	肺	H, MB	経過観察中	(18) 日本呼吸器外科学会誌 22 : 92-96, 2008.
8	59	M	奈良	全身播種	H, MB	経過観察中	(19) 感染症学会雑誌 82 : 588, 2008.
ウマ <sup>b</sup>							
1	4	F	栃木	全身播種	H, IA	死亡	(8) Jpn Vet Med Sci 63 : 1229-31, 2001.
ウシ <sup>c</sup>							
4	3カ月	F	岩手	全身播種	H	死亡	(10) Jpn J Vet Sci. 34 : 333-339, 1972.
イヌ							
1	8: 雑種	F	東京	粘膜・皮膚	H, IH	治癒	(3) J Vet Med Sci. 60 : 863-5, 1998.
2	2.6: MD	M	東京	皮膚	H, MB	治癒	(4) 真菌誌 42 : 229-35, 2001.
3	2.3: SZ	F	熊本	皮膚	H, MB	緩解・増悪	(4) 真菌誌 42 : 229-35, 2001.
4	5: 柴	F	東京	皮膚	H, MB	起立不能により安楽死	(5) Vet Microbiol, 94 : 219-24, 2003.
5	4: SH	M	東京	皮膚	C, H, MB	緩解その後追跡不可能	(6) J Vet Med A 52 : 472-480, 2005.
6	12: SZ <sup>d</sup>	M	東京	皮膚	C, MB	緩解・増悪	(7) Medical Mycology 43 : 233-245, 2007.
7	8: BT	F	千葉	皮膚・全身播種	H, MB	死亡	(7) Medical Mycology 43 : 233-245, 2007.
8	13: LR	F	千葉	肺	H, MB	死亡	未発表
ラッコ <sup>e</sup>							
1	4.75	F	新潟	全身播種	H, IH	死亡	(9) J Comp Pathol 125 : 219-23, 2001.

a ; 1984年までに岡山(1が相当すると思われる)、鹿児島、熊本(2が相当すると思われる)、長崎、久留米、福岡、大宮、新潟、山形など国内発症例13例(9例は病理組織、4例は臨床診断)が確認されていたと報告されている。b ; この他に仮性皮疽として国内および外地の症例として20,000頭が記録されていた。c ; 明治時代に5例が記載されていた(時重獣医学博士論文集 : 214-216, 1918)。d ; 2005年2月老衰のため死亡。e ; 症例個体は日本で出生、親は輸入個体で、ヒストプラズマ症により死亡と推定されている。MD : ミニチュアダックスフント、SZ : シーズー、SH : シベリアンハスキー、BT : ボストンテリア、LR : ラブラドルレトリバー、C : 細胞学的診断、CL : 培養陽性、H : 病理組織学的診断、MB : 分子生物学的診断、IH : 免疫組織学的診断。

瘍となり、さまざまな背景から、膿や浸出液の付着による接触感染の可能性が皆無とはいえ、家庭内で飼育管理する場合の安全性が問題となっている。

そこでヒストプラズマ症をわが国に存在する最も危険な真菌症と位置づけ、ヒトも動物も同じ感染源から感染する広義の人獣共通感染症(サプロゾーノーシス: sapro zoonosis)の一つとして、獣医師の観点から紹介する。

## I. 原因菌

*H. capsulatum* は室温での発育が遅く、集落は粉状から綿毛状となる。初め白色で次第に黄褐色を帯びてくる。裏面は黄色あるいは黄橙色を呈する。顕微鏡的には分生子柄 (conidiophore) および短い菌糸側枝の先端に大、小の分生子 (conidium) が形成される。大分生子 (macroconidium) は直径7~25 $\mu\text{m}$ 、球形または西洋梨形である。細胞壁は厚く表面には多くの指状の突起がみられる。小分生子 (microconidium) は直径2~6 $\mu\text{m}$ 、球形あるいは西洋梨形である (写真1)。1%ブドウ糖を添加したブレイン・ハート・インフュージョン寒天 (brain heart infusion agar) を用い、35~37 $^{\circ}\text{C}$ で培養すると白

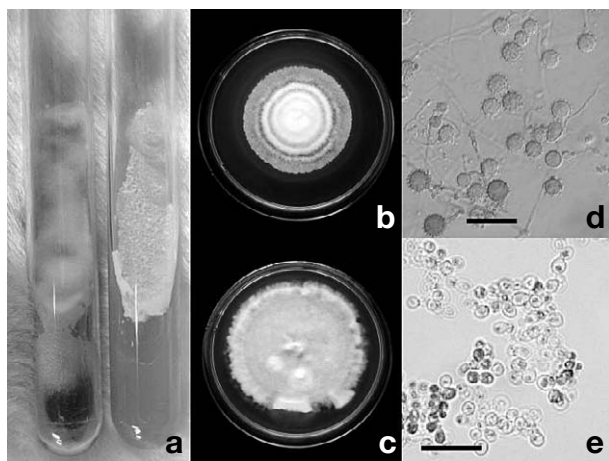


写真1 a. ポテトデキストロース寒天斜面培地、25 $^{\circ}\text{C}$ 、2カ月間(左)と1%ブドウ糖添加ブレインハートインフュージョン寒天斜面培地、35 $^{\circ}\text{C}$ 、7日間の酵母様集落(右)、b. サプロ培地 c. ポテトデキストロース寒天培地上での集落、25 $^{\circ}\text{C}$ 、2カ月間、d. ホルマリン固定したポテトデキストロース寒天斜面培地上の集落のかき取り標本、ラクトフェノールコトンプルー固定・染色、バーは20 $\mu\text{m}$ 、x200、e. ホルマリン固定酵母様集落のかき取り標本ラクトフェノールコトンプルー固定・染色、バーは20 $\mu\text{m}$ 、x400。

色~淡黄色の酵母様集落を形成する株もある。酵母細胞は球形または卵円形、直径2~4 $\mu\text{m}$ である<sup>20)</sup>。しかし、一般検査室での形態学的観察は、高度病原性真菌であることから、推奨できない。

## II. 原因菌の variety

3種類の variety に分けられていた<sup>20~23)</sup>。現在、真菌のバーコード遺伝子といわれているリボゾームRNA 遺伝子の ITS 領域の配列や、多遺伝子解析の結果、variety に分ける概念は否定されている<sup>24~26)</sup>。しかし、後述するわが国のイヌのヒストプラズマ症に関連する概念として、あえて紹介する。

*H. capsulatum* var. *capsulatum* によるカプスラーツム型ヒストプラズマ症 (histoplasmosis capsulati) は全世界的に大河の流域を流行地とし、ヒトをはじめ各種動物が罹患する。自然界での本菌の棲息地はコウモリの糞やヒバリの巣が関連しているといわれている。単にヒストプラズマ症と呼ばれているものはこの病型である。わが国で発症した輸入症例のほとんどがこの病型である。

*H. capsulatum* var. *duboisii* によるズボアジ型ヒストプラズマ症 (histoplasmosis duboisii) はアフリカを流行地とし<sup>20, 22)</sup>、わが国でも輸入症例が数例報告されている。一方、海外の報告では、1957年に Yamato らが報告した症例の病理組織像での酵母細胞の大きさがやや大型であったことから<sup>12)</sup>、わが国にもこの型のヒストプラズマ症が固有に存在することが示唆されている<sup>20, 22)</sup>。ヒトの他にヒヒが罹患することが知られている。

*H. capsulatum* var. *farcinosum* (または *H. farciminosum*) によるファルシミノーズム型ヒストプラズマ症 (histoplasmosis farciminosi) は全世界的に分布する<sup>20, 23)</sup>。ウマ、ロバ等の奇蹄獣に発症したときにこの病名が使われ、仮性皮疽、流行性リンパ管炎やウマカサなどの別名がある。

カプスラーツム型とズボアジ型との違いは後者がアフリカ大陸でみられ、感染組織内の酵母細胞が前者のそれに比べて大きく(直径8~15 $\mu\text{m}$ )、組織内に多数の巨細胞が出現してくるとい以外は両菌種の間には菌学的(形態的)に差は認められない。またファルシミノーズム型はカプスラーツム型と形態学的な違いはない<sup>20~23)</sup>。



### Ⅲ. 分布

ヒストプラズマ症は世界各地、温帯、亜熱帯、熱帯に分布し、特に大河の流域が流行地である<sup>20～23, 27, 28)</sup>。

カプスラーツム型の第1の流行地として米国のミシシッピー川流域があげられる。ヒトの症例はいうまでもなく、特にヒバリの巣から本菌が高頻度で分離されている。

第2の流行地はアマゾン川流域である。この地方のインディオには「洞窟に入ると風邪を引く」という言い伝えがあり、洞窟に棲息するコウモリの糞に棲息している *H. capsulatum* の分生子を吸入することにより発症する。わが国でもテレビ取材班がアマゾンの洞窟内の撮影を行ったとき、コウモリの糞に繁殖していた *H. capsulatum* の分生子を吸い込み8名全員が感染した例が報告されている。また、この地方に棲息する野生動物も本菌の保菌者として知られている。ラテンアメリカ諸国では、ブラジル、アルゼンチン、ベネズエラなどでの報告のほかに、グアテマラ、メキシコも流行地で、この地域は第1の流行地から連続した流行地と考えられる。

なお、わが国も土着症例がヒトと動物で報告されているが、コウモリの糞、土壌などから分離された記録は今のところない<sup>29)</sup>。

第3の流行地として東南アジアがある。特にタイのメコン川流域が多発地域となっている。さらに中国、台湾、フィリピン、シンガポール、インドネシア、マレーシア、バングラデシュ、インド、オーストラリア、ニューカレドニアなどで症例が報告されており、オセアニアも含めて、東南アジアから東アジアに広域に分布していると考えられる。

第4の流行地として地中海沿岸があげられる。特にイタリアは土着の症例と外国帰りおよび外国人の症例が混在している。この地域の特徴として、カプスラーツム型と次に述べるアフリカ型ヒストプラズマ症ともいふべき、ズボアジ型ヒストプラズマ症の双方が混在していることである。

ズボアジ型ヒストプラズマ症の流行地はアフリカである。わが国では輸入症例としてアフリカからの外国人渡航者に、ズボアジ型が確認されている。

ファルシミノーズム型ヒストプラズマ症の流行地としてエジプト、スーダン、インド、パキスタン、

東欧諸国、旧ソビエト連邦、東南および東アジア各国および戦前のわが国などがあげられる<sup>30)</sup>。

### Ⅳ. 感染経路

呼吸器感染が主な感染経路である。しかし、ファルシミノーズム型ヒストプラズマ症で創傷感染、接触感染が飼育管理上問題となっているうえ、皮膚潰瘍部位に接触したハエやアブによる媒介も示唆されている。また海外では、イヌのヒストプラズマ症の感染経路として消化器感染が示唆されている<sup>31)</sup>。

### Ⅴ. ヒトでの臨床症状

カプスラーツム型およびズボアジ型ヒストプラズマ症は肺に初感染が始まる。多くは無症状あるいは軽い風邪の症状程度で良性に経過する。しかし稀には数週間にわたる微熱が続くこともあり、米国では結核と間違われることも多い。少数の患者において感染は進行し、全身、とくに肝、脾、リンパ節など細網内皮系組織に転移する。皮膚の結節性紅斑や脳への浸襲を伴うこともある。エイズ患者では死亡率が高い。臨床症状により以下のように分けられている<sup>32)</sup>。

#### 1. 急性肺ヒストプラズマ症

感染から数週間後に、倦怠感、中程度の発熱、漠然とした痛みといった、感冒様の症状でふつう発症するが、多くは自然治癒する。潜在的なこともあれば、呼吸困難、血痰、胸痛を呈すこともある。胸部X線では、肺－リンパ節の複合病変が見られる。両側性または一側性の肺門部アデノパシー、実質への浸潤、粟粒性または結節性の透亮像がいろいろな程度で播種性に認められる。

#### 2. 慢性肺ヒストプラズマ症

内因性または外因性の再感染の結果生じる。臨床、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱、全身状態の不安定な変動が認められる。X線では、いろいろな程度に広がった浸潤像、時には偽性腫瘍状、さまざまな空洞、結核に似た肉芽腫性病巣、縦隔線維症などを示す。経過は緩徐で、慢性の呼吸不全や肺性心となる。

### 3. 播種性ヒストプラズマ症

血行性、リンパ行性、網内系を介して病原菌が播種する結果生じる。熱発し、全身状態はひどく悪化する。リンパ節腫大、肝腫大、骨髄病変（貧血、白血球減少症）、中枢神経症状（髄膜炎、脳脊髄炎）、心病変（心筋の三層にわたる）と、肺または縦隔、骨、胃腸、皮膚粘膜、副腎（副腎不全）、腎、眼球に病変を作る。治療をしないと、本型は常に致命的である。本型は糖尿病、悪性血液疾患、ステロイド治療、後天性免疫不全症候群（AIDS）などの免疫不全の症例によく見られる。

### 4. その他

稀ではあるが口唇、舌、歯肉、鼻咽喉、喉頭の粘膜および皮膚に潰瘍、結節を生じることがある。消化管の病変により、下痢、下血を起こすことがある。

また、わが国で渡航歴の無い症例に肺病変を欠き、皮膚病変だけに限られていたヒストプラズマ症例も報告されている<sup>15)</sup>。

## VI. ウマの臨床症状

ウマ等で発症するファルシミノーズム型ヒストプラズマ症は頸部や脚のリンパ管やリンパ節を特異的に侵す。ヒト、ウシ、イヌ、ラクダでも発疹、潰瘍、肉芽腫形成など皮膚症状を示すことが知られている<sup>33)</sup>。また重症では肺炎症状を伴うこともある。

## VII. イヌの臨床症状

### 1. アメリカ合衆国での臨床症状

Rhoades<sup>34)</sup>によれば1.良性肺型 (benign pulmonary form) ヒストプラズマ症と、2.全身性 (disseminated form) ヒストプラズマ症の2型に分けられている。良性肺型は肺に小結節を形成し、慢性の咳嗽を症状とする。小結節は腫瘍の転移病巣と鑑別する必要がある。一方、全身性の場合、呼吸器症状は重篤な上、細網内皮系細胞にびまん的に寄生するため、各種リンパ節、肝臓、脾臓の腫脹を伴う。小腸、心臓、腎臓および皮膚に病変が及び予後不良である。

またNielsen<sup>35)</sup>によれば臨床型は1.急性、致死性、全身感染型 (acute, fatal, disseminating disease)、2.



写真2 皮膚に潰瘍を生じたイヌのヒストプラズマ症の1例。

進行性慢性型 (advanced chronic form)、3. 非致死型 (non-fatal form) に分けられている。流行地におけるイヌのヒストプラズマ症の多くは全身性もしくは急性、致死性が多く、診断されても予後不良の症例が多い。

### 2. わが国のイヌでの臨床症状

日本で確認されたイヌのヒストプラズマ症は、皮膚潰瘍と粘膜の病巣を特徴とする(写真2)。基礎疾患に免疫不全があり、重篤な場合は肺病変を認める<sup>7)</sup>。多発性皮膚結節を生じ、肺病変を欠く類似症例がオーストラリアで報告されている<sup>36)</sup>。これらの皮膚症状は、*H. capsulatum* var. *farciminosum* によるウマの仮性皮疽との類似点である<sup>2,4-7)</sup>。

## VIII. 診断方法

### 1. 培養検査

本菌種は高度病原性真菌であるから、実験室内感染には十分注意しなければならない。専門機関に相談することが第一である。喀痰、膿、生検材料よりの *H. capsulatum* の分離は当然のことながら、隔離された安全キャビネット内でマスク、帽子、手袋、ゴーグル、専用ガウンなどの防御装備を装着して行われなければならない。

本症は菌分離率が低いことが確定診断の妨げとなっている。室温で、ポテト・デキストロース斜面培地を使用し、4週間まで観察することを推奨する。可能ならば数本の培地を用いると、形態学的観察に

も使用できる。ただしシャーレは決して使用しない。真菌検査一般に使用されているサブロー培地および病原性酵母の呈色試験用培地は初代分離には推奨出来ない。

肉眼で観察できる集落が認められたら、安全キャビネット内で試験管のシリコ栓から注射針を通じて、培地を含めた最終濃度が70%になるようにエタノールを静かに注入し24時間以上固定したのち、リボゾームRNA遺伝子のinternal transcribed spacer (ITS) 1-5.8S-ITS 2領域の配列を決定して同定することが望ましい。

本菌の形態学的同定の決め手として、特徴的な大分生子の確認が提唱されている。しかし、一般的な真菌で行われている載せガラス培養は行ってはならない。培養後、数週間から数カ月経過後、実体顕微鏡下で試験管を観察し、大分生子の形成が確認できたら、培地の分量の約1/10量のホルマリン原液を試験管のシリコ栓から注射針を通じて注入し、24時間以上固定し、かきとり標本を作製する。ラクト・フェノール・コットンブルーで再度固定し染色すると観察しやすい。

また35～37℃における酵母様細胞の確認も有用であるが、分離株によっては酵母形への変換が困難なこともある。方法は微小な集落を確認した時に、集落表面が濡れる量の滅菌水を試験管のシリコ栓から注射針を通じて注入し、1%ブドウ糖添加ブレインハート・インフュージョン寒天斜面培地に植え替える。ただし熟練し、安全な無菌操作が行える場合に限られる。

## 2. 血清学的診断

血清中や尿から抗原を検出する方法と、抗体を検出する方法がある<sup>32)</sup>。ラテックス凝集法、免疫拡散法、補体結合法などのキットが海外で販売されているが、日本での入手は数週間以上要するため、緊急の場合は専門機関に相談することを推奨する。

かつて行われていたヒストプラスミン反応は、補体結合反応による血清中の抗原検出の妨げになるうえ、播種性ヒストプラズマ症の患者では陰性となることもある<sup>32)</sup>ため、2000年以降、発売中止となっている<sup>37)</sup>。

ただし、国内感染ヒト症例<sup>16)</sup>およびほとんどのイヌ症例は血清学的診断法で陰性を示すことが知ら

れている<sup>4-7)</sup>。海外でもイヌ症例での血清学的診断法は陰性を示すことがあると報告されている<sup>31)</sup>。

## 3. 病理学的検査

病理組織では著しい肉芽腫性炎症反応が特徴的である。これら肉芽腫を形成している組織球は細胞性免疫不全の場合、取り込んだ酵母細胞を殺すことが出来ず、菌は組織球内で増え続ける。生検組織(骨髄も含む)、血液塗抹、肺洗浄液、皮膚病巣浸出液などがその材料となる。しかし、病理組織だけではマルネツフェイ型ペニシリウム症、クリプトコックス症、スポロトリコーシス、*Candida glabrata*感染などとの鑑別が重要である<sup>32, 33)</sup>ため、確定診断に至ることはできない。ここでは著者の都合により、イヌ症例の病理組織像を紹介する。

まず、ヘマトキシリン・エオジン染色ではマクロファージに取り込まれた菌体の周囲にハローを形成することが特徴である(写真3)。真菌を特異的に染色するPAS染色も菌体の確認には有用である(写真4)が、染色性が弱いものもあり、グロコット染色で菌体を確認することを推奨したい(写真5)。また、イヌの場合、潰瘍部の浸出液の塗抹をギムザ染色により観察すると、マクロファージ内に酵母細胞を確認できることもある(写真6a-c)。

## 4. 遺伝子診断

パラフィン包埋組織、生検組織、浸出液などからの遺伝子検出による診断が可能である。千葉大学真菌医学研究センターでは500塩基程度を決定し、遺伝子型の推定を試みている。

方法は菌体や臨床検体から抽出したDNAをnested-PCRにかけ、塩基配列を決定し、BLASTサーチ(<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)とそこから得られる簡易系統樹を用いる方法を行っている。はじめITS-5(5'-GGA AGT AAA AGT CGT AAC AAG G-3')とITS-4(5'-TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC-3')によりファーストPCRを行い、このPCR産物を10-100倍に希釈して、HcAF(5'-CAC GCC GTG GGG GGC TGG GAG CCT-3')とHcCR(5'-ATG GTG GGC RGG AGC CGG CC-3')のプライマーで増幅させ、バンドを検出し、これらのプライマーと配列中に含まれるユニバーサルプライマーのITS-2(5'-GCT GCG TTC TTC ATC GAT GC-3')と



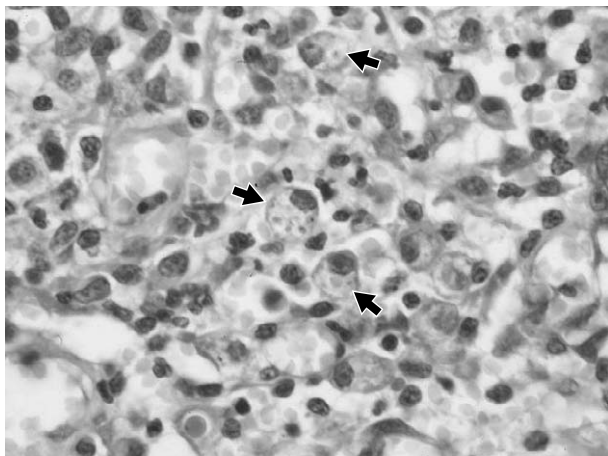


写真3 ヘマトキシリン・エオジン染色像：マクロファージに取り込まれた菌体（酵母細胞、矢印）の周囲のハロー（イヌ症例）、x400.

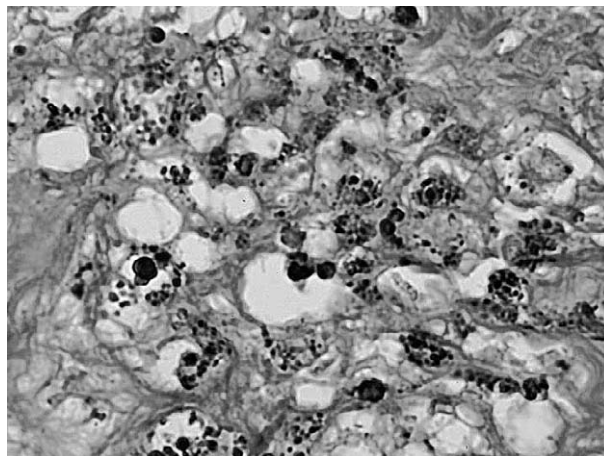


写真5 グロコット染色像、黒色に染め出された菌体、x400.

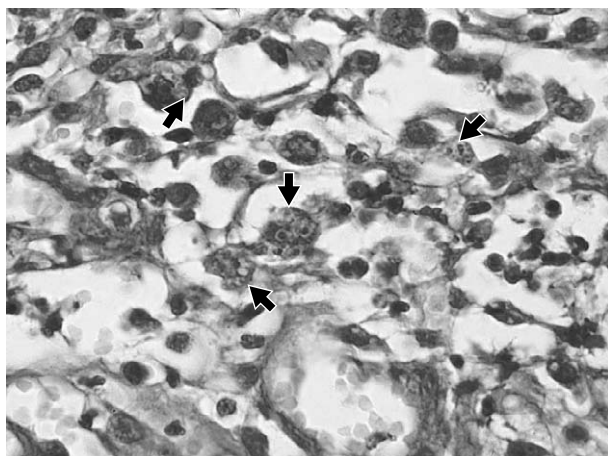


写真4 PAS染色像、赤紫色に染め出された菌体（矢印）、x400.

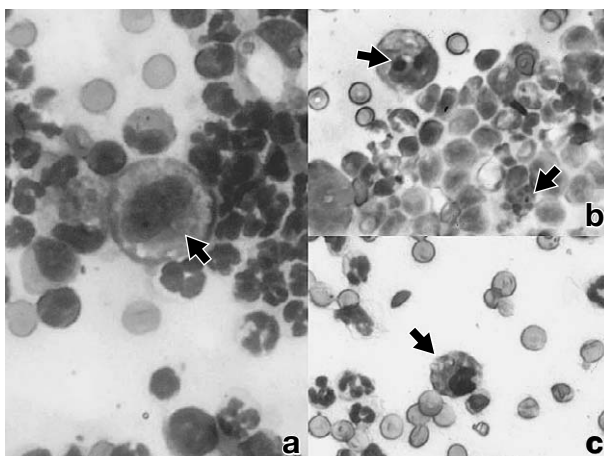


写真6 a-c. 潰瘍部の浸出液の塗抹で観察されたマクロファージ内の酵母細胞（矢印）、ギムザ染色、x1,000.

ITS-3 (5'-GCA TCG ATG AAG AAC GCA GC-3') によるラベル化により配列を決定している。PCR条件はいずれも 95℃ 4分のち、94℃ 1分、50℃ 1分半、72℃ 2分を 40回、最後に 72℃ 10分である<sup>7)</sup>。

また、ヒストプラズマ症かその他の真菌症かを診断するには海外で Real-time PCR を用いた迅速診断法が開発されている<sup>38)</sup>。

#### Ⅹ. わが国固有のヒストプラズマ症の遺伝子型

*H. capsulatum* の遺伝子多型はよく知られている。複数の遺伝子を組み合わせる多遺伝子解析やリボソーム RNA 遺伝子の ITS 1-5.8S-ITS 2 領域の配列単

独の解析によれば、*H. capsulatum* var. *capsulatum* と *H. capsulatum* var. *farciminosum* では旧来の variety との整合性はなかったが、*H. capsulatum* var. *duboisii* は独自の遺伝子型が保たれていると報告されていた<sup>24 ~ 26)</sup>。

近年、病原性真菌の系統関係、遺伝子多型、分子疫学的解析には、バーコード遺伝子といわれているリボソーム RNA 遺伝子の ITS 1-5.8S-ITS 2 領域、約 500 ~ 600 塩基の配列を比較することによる解析が重要視されている<sup>39)</sup>。

*H. capsulatum* もリボソーム RNA 遺伝子の ITS 1-5.8S-ITS 2 領域配列を用いた樹系解析により、*H. capsulatum* var. *farciminosum* と *H. capsulatum* var. *capsulatum* 由来配列の混在するグループ（分子疫

学的にはクラスターもしくはクレードと表現する)、*H. capsulatum* var. *capsulatum* 由来配列からなるグループ、*H. capsulatum* var. *duboisii* 由来配列からなるグループに大別できることがわかってきた<sup>7)</sup>。

さらに2008年末のGenBankに登録されている*Ajellomyces capsulatus* (*H. capsulatum*の有性型の名称で分類学的にこちらが優先される)のリボゾームRNA遺伝子のITS 1-5.8S-ITS 2領域配列データに基づいて樹系解析を行うと*H. capsulatum* var. *farcimosum*と*H. capsulatum* var. *capsulatum*の混在するグループが1つ、*H. capsulatum* var. *capsulatum*由来の配列からなるグループが2つ、*H. capsulatum* var. *duboisii*からなるグループが1つの計4グループに収束しつつある(図1)。

リボゾームRNA遺伝子のITS 1-5.8S-ITS 2領域配列に基づく分子疫学的解析から、わが国で海外渡航歴の無いヒト症例由来の配列およびイヌ症例由来の配列は、ウマ由来の*H. capsulatum* var. *farcimosum*と*H. capsulatum* var. *capsulatum*の混在するグループに属することが示唆されている。また、この遺伝子型グループには海外症例も含めて、ヒトでの全身播種性症例、わが国のイヌでの肺病巣を伴った症例の配列が位置している。このような症状の違いは、基礎疾患による免疫状態や宿主に

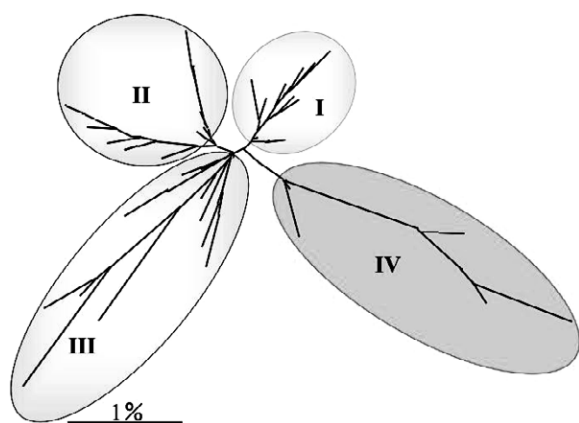


図1 *H. capsulatum*の internal transcribed spacer (ITS) 1-5.8S-ITS 2領域の配列に基づいた樹系図。*H. capsulatum* var. *farcimosum*と*H. capsulatum* var. *capsulatum*の混在するグループ(I)、*H. capsulatum* var. *capsulatum*由来の配列からなるグループ(IIとIII)、*H. capsulatum* var. *duboisii*からなるグループ(IV)にわけられた。わが国で海外渡航歴の無いヒト症例由来の配列およびイヌ症例由来の配列はIに含まれた。バーは1%置換率を示す。

よる感受性の違いによるものと推測している。よって、ヒトもイヌもわが国土着のヒストプラズマ症の原因菌の遺伝子型は、ウマの仮性皮疽の原因菌に近いことから、これらはウマの仮性皮疽の異種寄生と考えている<sup>2,4-7)</sup>。

## X. 治療方法

抗真菌薬の長期投与が必要である<sup>32)</sup>。外科的切除も有効である場合もある<sup>18,40)</sup>。しかし、イヌでは再手術が行われた症例もある<sup>4)</sup>。詳細は専門書等を参考にしてほしい<sup>41)</sup>。

## XI. ヒストプラズマ症に感染した愛玩動物の飼育管理

現在、愛玩動物からヒストプラズマ症に感染した症例は報告されていないが、原因菌の遺伝子型が接触感染を起こす*H. capsulatum* var. *farcimosum*に近縁であることから、安全性を重要視し、特に、家族に免疫低下を伴う疾患の方が同居している場合は、感染動物の入院施設を備えた動物病院にゆだねることを推奨する。

また、動物が使用していたタオル、寝具などの滅菌(オートクレーブをかける、消毒液に漬け込むなど)、生活環境の消毒などは飼育家族に任せるのではなく、感染症予防の専門家(医師・獣医師)の指導のもとに行われることが望ましい。

しかし、長期入院はもちろん、安全な飼育管理が可能な場合でも愛玩動物では治療費の問題が深刻となることが想定される。現在までに完治したイヌ症例は2例であることから、必ずしも治癒できる保証はない。通院治療し、各種検査と薬剤投与だけを受けた場合、体重5キロ程度のイヌで数十万円以上と推定される。飼育者を経済的に圧迫することになるため、安全と経済の両面から海外では安楽死も選択肢の1つである。

## おわりに

ヒストプラズマ症は感染症法で規制されている真菌感染症ではないが、日本に存在する最も危険な真菌感染症として取り扱うことが望ましい。



## 文 献

- 1) Kamei K, Sano A, Kiuchi K, et al.: The trend of imported mycoses in Japan. *J Infect Chemotherap* **9** : 16-20, 2003.
- 2) 佐野文子, 宮治 誠: 本邦におけるイヌのヒストプラズマ症. *日本医真菌学会雑誌*. **44** : 239-244, 2003.
- 3) Kagawa Y, Aoki S, Iwatomi T, et al.: Histoplasmosis in the skin and gingiva in a dog. *J Vet Med Sci* 1998 ; **60** : 863-865. *J Vet Med Sci*. **60** : 863-865, 1998.
- 4) 佐野文子, 上田八千代, 猪股智夫他: 本邦で発症したイヌのヒストプラズマ症2例について. *日本医真菌学会雑誌*. **42** : 217-223, 2001.
- 5) Ueda Y, Sano A, Tamura M, et al.: Diagnosis of histoplasmosis by detection of the internal transcribed spacer region of fungal rRNA gene from a paraffin-embedded skin sample from a dog in Japan. *Vet Microbiol*, **94** : 219-224, 2003.
- 6) Nishifuji K, Ueda Y, Sano A, et al.: Interdigital involvement in a case of primary cutaneous canine histoplasmosis in Japan. *J Vet Med A* **52** : 472-480, 2005.
- 7) Murata Y, Sano A, Ueda Y, et al.: Molecular epidemiology of canine histoplasmosis in Japan. *Med Mycol*. **45** : 233-247, 2007.
- 8) Katayama Y, Kuwano A, Yoshihara T.: Histoplasmosis in the lung of a race horse with yersiniosis. *J Vet. Med Sci* **63** : 1229-1231, 2001.
- 9) Morita T, Kishimoto M, Shimada A, et al.: Disseminated histoplasmosis in a sea otter (*Enhydra lutris*). *J Comp Pathol* **125** : 219-223, 2001.
- 10) Oshima KI, Miura S.: A histopathological report on a case of histoplasmosis in a heifer with Fallot's tetralogy. *Nippon Juigaku Zasshi* **34** : 333-339, 1972.
- 11) 故時重獣医学博士記念会: 時重獣医学博士論文集 20. 仮性皮疽. 凸版印刷, 東京, (1918), pp152-222.
- 12) Yamato H, Hitomi H, Maekawa S, Mimura K.: A case of histoplasmosis. *Acta Med Okayama* **11** : 347-364, 1957.
- 13) 鴨川武彦, 桑野直迪, 毛利之男他: 肺結核と誤診されたヒストプラズマモージスと思われる一例について. *結核* **36** : 194, 1961.
- 14) 三間孝雄, 山本 保, 荻間勇他: 慢性肺気腫, 肺がん例にみられたヒストプラズマ症. *結核* **59** : 256-257, 1984.
- 15) Ohnishi K, Nagai Y, Okada K, et al.: Primary cutaneous histoplasmosis in papuloerythroderma (Ofuji). *J Dermatol* **21** : 586-589, 1994.
- 16) Takakura S.: A case of chronic disseminated histoplasmosis emerged during steroid maintenance therapy for rheumatoid arthritis with secondary amyloidosis and nephrotic syndrome. *Tropical Medicine and Health* **33** : 40, 2005.
- 17) 筑後孝章, 木村雅友, 伊藤浩行: 病理解剖後に同定された国内ヒストプラズマ症の1例. *日本病理学会会誌* **93** : 387, 2004.
- 18) 西川敏雄, 村松友義, 松三 彰, 井上文之: 肺癌との鑑別が困難であった肺ヒストプラズマ症の1手術例. *日本呼吸器外科学会雑誌* **22** : 92-96, 2008.
- 19) 橋本 修, 石丸裕康: 海外渡航歴のないヒストプラズマ感染症の1例. *感染症学会雑誌* **82** : 588, 2008.
- 20) Kwon-Chung KJ, Bennett JE.: 18. Histoplasmosis. In : Kwon-Chung KJ, Bennett JE, eds. *Medical Mycology*. Lea and Febiger, Philadelphia, PA, USA 464-513, 1992.
- 21) Chandler FW, Kaplan W, Ajello L.: 13. Histoplasmosis capsulati. In : Carruthers GB ed. *A Colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Diseases*. Wolfe Medical Publications Ltd., Weert, The Netherlands, 63-66, 1980.
- 22) Chandler FW, Kaplan W, Ajello L.: 14. Histoplasmosis duboisii. In : Carruthers GB ed. *A Colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Diseases*. Wolfe Medical Publications Ltd., Weert, The Netherlands, 67-69, 1980.
- 23) Chandler FW, Kaplan W, Ajello L.: 15. Histoplasmosis farciminosi. In : Carruthers GB ed. *A Colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Diseases*. Wolfe Medical Publications Ltd., Weert, The Netherlands, 70-72, 1980.
- 24) Kasuga T, Taylor JW, White TJ.: Phylogenetic relationships of varieties and geographical groups of the human pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum* Darling. *J Clin Microbiol* **37** : 653-663, 1999.
- 25) Tamura M, Kasuga T, Watanabe K, et al.: Phylogenetic characterization of *Histoplasma capsulatum* strains based on ITS region sequences, including two new strains from Thai and Chinese patients in Japan. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* **43** : 11-19, 2002.
- 26) Kasuga T, White TJ, Koenig G, et al.: Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol* **12** : 3383-3401, 2003.
- 27) 宮治 誠, 西村和子, 佐野文子: 新・土の微生物(8) 土のヒト病原菌類. *日本土壌微生物学会編*. 株式会社 博友社, 東京, 2002.
- 28) 宮治 誠, 佐野文子: 病原真菌の寄生形態と組織反応6 真菌症の疫学と原因菌の生態(2) -ヒストプラズマ症の疫学と原因菌の生態-. *医薬の門* **42** : 896-900, 2002.
- 29) Kikuchi K, Sugita T, Makimura K, et al.: Is *Histoplasma capsulatum* a native inhabitant of Japan? *Microbiol Immunol. Sep* ; **52** (9) : 455-459, 2008.
- 30) 岡部隊獣医部: 南方獣疫概況. *陸軍獣医団報* **49** : 915-935, 1943.
- 31) Smith JD : Histoplasmosis : Macintire DK ed.: In Ettiene Cote : *CLINICAL VETERINARY ADVISOR-Dogs and Cats*. (Mosby Elsevier. Amsterdam, The Netherlands, pp, 525-527, 2006.
- 32) Kauffman CA : Histoplasmosis : a Clinical and Laboratory Update, *Clinical Microbiology Reviews*, **20** : 115-132, 2007.
- 33) World Organization for Animal Health ([http://www.oie.int/eng/en\\_index.htm](http://www.oie.int/eng/en_index.htm)): Chapter 2.5.4. Epizootic lymphangitis. ([http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.05.04\\_EPIZ\\_LYMPHANGITIS.pdf](http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.05.04_EPIZ_LYMPHANGITIS.pdf)), in OIE

- Terrestrial Manual 2008.
- 34) Rhoades JD.: Canine histoplasmosis: 1. Clinical histoplasmosis. *Am J Pub Health* **62** : 1512-1514, 1972.
  - 35) Nielsen SW.: Laboratory diagnosis of systemic mycoses in dogs. Part 1. *Modern Vet Prac* **60** : 210-216, 1979.
  - 36) Mackie JT, Kaufman L, Ellis D.: Confirmed histoplasmosis in an Australian dog. *Aust Vet J* **75** : 362-363, 1997.
  - 37) Lenhart, SW, Schafer MP, Singal M, Hajjeh RA : Histoplasmosis. *Protecting Workers at Risk*. (www.cdc.gov/niosh, <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2005-109/>), 2004.
  - 38) Martagon-Villamil J, Shrestha N, Sholtis M, et al. : Identification of *Histoplasma capsulatum* from culture extracts by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* **41** : 1295-1298, 2003.
  - 39) Summerbell RC, Moore MK, Starink-Willemse M, Van Iperen A.: ITS barcodes for *Trichophyton tonsurans* and *T. equinum*. *Med Mycol* **45** : 193-200, 2007.
  - 40) 谷村繁雄, 友安 浩, 伴場次郎他 : 肺ヒストプラズマ症と考えられる2手術例. *日本胸部臨床* **50** : 250-254, 1991.
  - 41) Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al.: Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis : 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **45** : 807-825, 2007.