

# 播種性クリプトコックス症の感染症法に基づく届出について

## Disseminated Cryptococcosis : notification based on the Law concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients Suffering Infectious Diseases

うめ やま たかし みや ざき よし つぐ  
 梅 山 隆\* : 宮 崎 義 継\*\*  
 Takashi UMEYAMA Yoshitsugu MIYAZAKI

### 要 旨

クリプトコックス症は健常者に発症し死亡に至る深在性真菌症としてわが国で最も頻度が高いとされている。主要原因菌は *Cryptococcus neoformans* および *Cryptococcus gattii* である。致命的な「播種性クリプトコックス症」は、平成 26 年 9 月 19 日より感染症法の 5 類全数把握疾患と規定された。届出における定義は、「*Cryptococcus* 属真菌による感染症のうち、本菌が髄液、血液などの無菌的臨床検体から検出された感染症又は脳脊髄液のクリプトコックス莖膜抗原が陽性となった感染症である。」とされる。

全数把握に適用されてから平成 27 年 1 月 19 日までの 4 カ月間で 38 件の届出があった。また、院内感染対策サーベイランス事業 JANIS の検査部門のデータでは、髄液からの *C. neoformans* の分離頻度が例年 2 ~ 4% (80 ~ 120 件程度) であり、脳髄膜炎の病原体別頻度では肺炎球菌とほぼ同数で 5 ~ 6 番目に多い。

1990 年代からカナダ・バンクーバー島周辺や米国ワシントン州・オレゴン州をはじめとする西海岸北部において高病原性型の *C. gattii* による集団感染事例が現在も継続している。北米流行型の *C. gattii* 感染症は致死率が 20% との報告もあり、今後注意を払わなければならない真菌症である。わが国では、学会報告等で把握している限りでは、2007 年の国内発生第 1 例目以来、計 5 例の *C. gattii* 症例が報告されており、わが国での発生動向が注視されている。

### はじめに

平成 26 年 9 月に「感染症の予防及び感染症の患

者に対する医療に関する法律」いわゆる「感染症法」の施行規則の一部を改正する省令が公布された。この改正により、「播種性クリプトコックス症」が 5 類全数把握疾患と規定されることになった。

真菌症の中で感染症法に規定されるのは、3 類感染症のкокシジオイデス症に続いて 2 番目となる。クリプトコックス症は健常者に発症する深在性真菌症としては、わが国では最も頻度が高いとされている。その中でも播種性クリプトコックス症は時に致命的であり、院内感染対策サーベイランス事業 JANIS の検査部門のデータでは、脳脊髄液からのクリプトコックス属真菌の分離頻度が例年 2 ~ 4% (80 ~ 120 件程度) であり、脳髄膜炎の病原体別頻度では肺炎球菌とほぼ同数で 5 ~ 6 番目に多い。また、北米で致命率が高い *Cryptococcus gattii* 感染症のアウトブレイクが報告されるようになり、*C. gattii* 感染症の発生動向に注意が払われるようになった。

わが国でも、2010 年の北米アウトブレイク株と同一の遺伝子型による国内発生 1 例目の報告<sup>1)</sup>以来、2015 年 1 月現在で 5 例が確定されている。そのような状況の中、発生動向を把握するために播種性クリプトコックス症を 5 類全数把握疾患とすることを検討する旨の要望書が日本感染症学会・日本医真菌学会から提出された。平成 26 年 6 月の厚生科学審議会感染症部会を経て、平成 26 年 9 月 19 日より感染症法の 5 類全数把握疾患と規定されるに至った。感染症発生動向調査週報 (IDWR) に公開されている未確定のデータではあるが、届出が始まってから平成 27 年 1 月 18 日までの 4 カ月間で 38 例の報告があった。

「播種性クリプトコックス症」を診断した医師は届出基準に基づいて、7 日以内に都道府県知事に届

国立感染症研究所 真菌部  
 \*主任研究官 \*\*部長  
 ☎162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

Department of Chemotherapy and Mycoses, National Institute of Infectious Diseases  
 (1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo)

け出る必要がある（感染症法第十二条）。届出をしなかった場合、50万円以下の罰金が科せられる（感染症法第七十七条）。届出票に記入の際の注意事項を図1に示すが、できる限り詳細な情報を記載することを願いたい。今後の播種性クリプトコックス症に関する現在知られていない知見が得られる可能性が期待される。

播種性クリプトコックス症の定義は、「*Cryptococcus* 属真菌による感染症のうち、本菌が脳脊髄液、血液

などの無菌の臨床検体から検出された感染症又は脳脊髄液のクリプトコックス莢膜抗原が陽性となった感染症である。」とされている。臨床の特徴としてあげられている項目を表1にあげる。表1に記載の臨床的特徴を有する患者で播種性クリプトコックス症が疑われ、表2にあげる検査方法により播種性クリプトコックス症と診断されることが届出基準となっている。診断・検査法については後述する。

別記様式5-16

### 播種性クリプトコックス症発生届

都道府県知事（保健所設置市長・特別区長） 殿

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項（同条第6項において準用する場合を含む。）の規定により、以下のとおり届け出る。

報告年月日 平成 年 月 日

医師の氏名 \_\_\_\_\_ 印 \_\_\_\_\_  
(署名又は記名押印のこと)

従事する病院・診療所の名称 \_\_\_\_\_  
上記病院・診療所の所在地(※) \_\_\_\_\_  
電話番号(※) ( ) - \_\_\_\_\_  
(※病院・診療所に従事していない医師にあっては、その住所・電話番号を記載)

1 診断（検案）した者（死体）の種類	
・患者（確定例） ・感染症死亡者の死体	

2 性別	3 診断時の年齢（0歳は月齢）
男 ・ 女	歳（ か月）

<p>4 症状</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・頭痛</li> <li>・痙攣</li> <li>・呼吸器症状</li> <li>・皮疹</li> <li>・中枢神経系病変</li> <li>・その他（ ）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱</li> <li>・麻痺</li> <li>・胸部異常陰影</li> <li>・紅斑</li> <li>・骨病変</li> <li>・真菌血症</li> <li>・意識障害</li> <li>・項部硬直</li> <li>・眼内炎</li> <li>・骨病変</li> <li>・真菌血症</li> </ul>	<p>11 感染原因・感染経路・感染地域</p> <p>①感染原因・感染経路（確定・推定）</p> <p>1 鳥類の糞などとの接触（感染源の種類： _____）</p> <p>2 免疫不全（基礎疾患や免疫抑制剤の種類・状況： _____）</p> <p>3 その他（ _____）</p> <p>②感染地域（確定・推定）</p> <p>1 日本国内（ _____ 都道府県 _____ 市区町村）</p> <p>2 国外（ _____ 国 _____ 詳細地域 _____）</p>
--	--	---

<p>5 診断方法</p> <p>・分離・同定による病原体の検出 検体：血液・腹水・胸水・髄液 その他（ _____）</p> <p>・病理組織学的診断（組織診断又は細胞診断で莢膜を有する酵母細胞の証明） 検体：髄液・組織 その他（ _____）</p> <p>・ラテックス凝集法によるクリプトコックス莢膜抗原の検出 検体：髄液・血液 その他（ _____）</p>	<p>6 初診年月日 _____ 平成 年 月 日</p> <p>7 診断（検案(※)）年月日 _____ 平成 年 月 日</p> <p>8 感染したと推定される年月日 _____ 平成 年 月 日</p> <p>9 発病年月日 (*) _____ 平成 年 月 日</p> <p>10 死亡年月日 (※) _____ 平成 年 月 日</p>
---	---

尿から検出された場合は、「その他( )」に記入する。

基礎疾患の有無が重要な情報なので、できるだけ詳細に記入する。

海外渡航歴があれば記入する。流行地（北米西海岸・オセアニア・東南アジアなど）への渡航歴があり、病原体が分離同定されている場合は、*C. gattii*の可能性が有る。

この届出は診断から7日以内に行ってください

(1. 2. 4. 5 及び 11 欄においては該当する番号等を○で囲み、3 及び 6 から 10 までの欄においては年齢又は年月日を記入すること。  
(※) 欄は、死亡者を検案した場合のみ記入すること。  
(\*) 欄は、患者（確定例）を診断した場合のみ記入すること。  
4 及び 5 欄においては、該当するもの全てを記載すること。)

図1 届出票と記入の際の注意事項

表 1 届出基準～臨床的特徴

<p>潜伏期間は不明である。 免疫不全の者である場合と免疫不全でない者である場合とでその臨床的特徴が異なる。</p> <p>ア 免疫不全の者である場合 脳髄膜炎として発症することが多く、発熱、頭痛などの症状を呈する。 リンパ節腫大や播種性病変として皮疹、骨、関節などの病変も認められる。</p> <p>イ 免疫不全でない者である場合 中枢神経系の病変では、痙攣、意識障害などの重篤な症状がみられる症例から、発熱、頭痛等の典型的な脳髄膜炎症状を欠く症例まで様々である。 中枢神経系の腫瘍性病変としてみられる場合は、腫瘍との鑑別が必要となる。慢性の脳圧亢進による性格変化などの症状のみを呈する場合もある。 中枢神経系以外の眼、皮膚、骨(骨髄)等への播種では局所に応じた症状を呈する。</p>
---

表 2 届出基準～検査方法及び検査材料

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	血液、腹水、胸水、髄液その他の通常無菌的であるべき検体
病理組織学的診断(組織診断又は細胞診断で莢膜を有する酵母細胞の証明)	髄液、組織
ラテックス凝集法によるクリプトコックス莢膜抗原の検出	髄液、血液

## I. クリプトコックス属の種類と特徴

*Cryptococcus* 属は現在 300 種類を越える菌種名が登録されているが (Index Fungorum<sup>2)</sup>)、臨床的にクリプトコックス症の原因菌となるのは *Cryptococcus neoformans* および *Cryptococcus gattii* が主である。わが国の臨床分離株のうち、ほぼ全例が *C. neoformans* であるが、近年 *C. gattii* による感染症の報告が散見される<sup>1,3)</sup>。真菌学的特徴として、厚い莢膜を有しており、墨汁法での観察により酵母細胞とその周りの莢膜が確認できる(写真 1)。かつて、遺伝学背景が不明であったときには、*C. neoformans*、*C. gattii* ともに *C. neoformans* として同一菌種と考えられていた(図 2)。莢膜の主要構成成分であるグルクロノキシロマンナン (glucuronoxylomannan) の抗原性の違いにより A、B、C、D、AD の 5 つの血清型がある。血清型 A は *C. neoformans* var. *grubii*、血清型 D は *C. neoformans* var. *neoformans* として亜型分類されていたが、現在では遺伝学的な系統に重点がおかれ、血清型 A、D、AD は菌種としては *C. neoformans* に統一されている。一方、血清型 B および C は *C. neoformans* var. *gattii* に相当するが、現在では単一菌種 *C. gattii* として取り扱う。古典的な血清型分類に替わり遺伝子による分類が頻用されるようになってきている。*C. neoformans* は VNI ~ VNIV、VNB

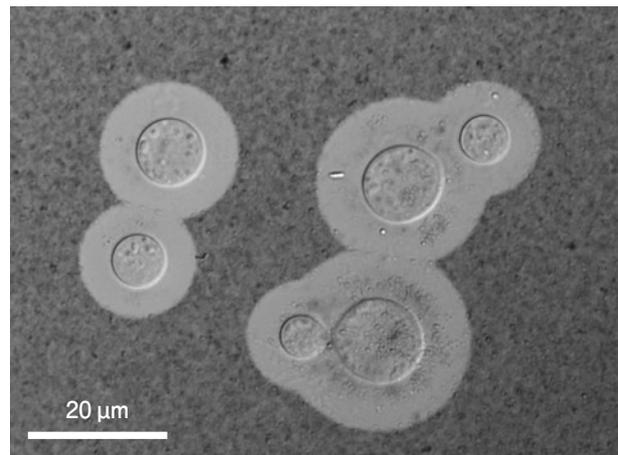


写真 1 墨汁法によるクリプトコックスの観察

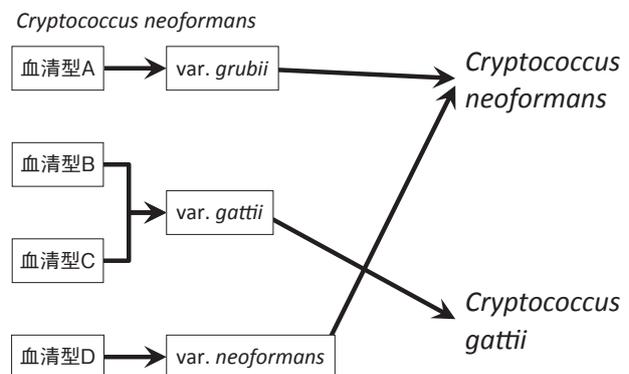


図 2 クリプトコックス属の菌種名の変遷

の5型の遺伝子型に分類され、VNI、VNII、VNBは血清型A、VNIVは血清型D、VNIIIは血清型ADに相当する<sup>4)</sup>。*C. gattii*はVGI～VGIVの4型の遺伝子型に分類される<sup>4)</sup>。最近の遺伝子型別法の主流はMLST (Multi-locus sequence typing) による疫学解析であり、後に詳細を解説する。

*C. neoformans*は世界的に広く分布しており、世界各地のクリプトコックス症例から分離されている。わが国のクリプトコックス症のほとんどの症例も*C. neoformans*が原因菌である。土壌に存在する菌が、鳩など鳥類の糞中で増殖し、乾燥した糞とともに空中に飛散した孢子・酵母細胞を人が吸入することで感染に至ることが知られている。一方、*C. gattii*は以前はオセアニアや、熱帯から亜熱帯地域を中心に生息し、感染症例発生地域は限局されていたが、近年はそれ以外の温暖な地域でも臨床例が報告され、その様相が変化してきており、後に述べる北米のような温暖～寒冷地域におけるアウトブレイクも報告されている。*C. gattii*のリザーバーは樹木とされ、特にオーストラリア産ユーカリが生息樹木とされている<sup>5)</sup>。*C. neoformans*と同様に空中に飛散し、浮遊した孢子の吸入により感染すると推測されている。

## II. クリプトコックス症の症状

表1に届出基準での臨床的特徴を示す。病型としては、主に、肺クリプトコックス症、クリプトコックス脳髄膜炎、播種性クリプトコックス症がある。糖尿病やエイズ、ステロイドや免疫抑制剤の投与など、基礎疾患がある患者では、肺の病変から血行性に播種性感染を起こしやすく、特に親和性の高い中枢神経系に至り、脳髄膜炎などを引き起こす。基礎疾患が無い患者では典型的な脳髄膜炎症状が無く診断のきっかけが難しい場合がある。症状がある場合にも程度も様々で、頭痛・性格変化などの中枢神経系症状を示す<sup>6)</sup>。

## III. 疫学

### 1. 北米における*C. gattii*感染症のアウトブレイク

1990年代から、カナダ・ブリティッシュコロンビ

ア州のバンクーバー島東海岸地方で、*C. gattii*感染症の集団発生が起り、1999年以降、健常者を含む100名以上が感染し、死亡例が報告されている<sup>7)</sup>。当初はバンクーバー島だけのアウトブレイクであったが、その後、米国西海岸のワシントン州・オレゴン州・カリフォルニア州にも広がった<sup>8)</sup>。以前は、オセアニアや東南アジアに生息していた*C. gattii*によるヒトへの感染はまれで、予後も比較的良好とされていたが、北米アウトブレイク型の*C. gattii*感染症は罹患率や死亡率が高い。わが国でも*C. gattii*による感染例が2015年1月現在、著者の把握する範囲で5例報告されているが、北米型の遺伝子型を有する臨床分離株も報告されており、今後注意を要する。

### 2. 日本国内におけるクリプトコックス臨床分離株の疫学

わが国におけるクリプトコックス症の疫学は明らかではなく、発生動向を把握する目的もあって、播種性クリプトコックス症が感染症法5類全数把握疾患となった。日本で分離されたクリプトコックス属臨床分離株の分子疫学情報に関する報告は少ないため、全国の医療機関11施設において分離培養され保管されていた44株に対し、ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology) の標準法に準じてMLSTによる疫学的解析を行った。各分離株よりゲノムDNAを抽出し、7つの遺伝子もしくは領域 (*CAP59*, *GPD1*, *LAC1*, *SOD1*, *PLB1*, *URA5*, *IGS1*) の特定領域をPCRで増幅し、塩基配列を決定し、MLSTデータベースを利用して解析を行った<sup>9)</sup> (*C. neoformans* および *C. gattii* のMLSTデータベースは、以前は複数存在していたが、現在はシドニー大学のWieland Meyer博士が管理するMLSTデータベース<sup>10)</sup> に統一されている。このサイトでは*C. neoformans*/*C. gattii*だけでなく、*Scedosporium aurantiacum*、*Scedosporium apiospermum*、*Pseudallescheria boydii*、*Pneumocystis jirovecii* のMLSTデータベースとしても機能しており、医真菌関係者にとって有用なデータベースである。)。ISHAM標準法に基づくMLSTによる全国的なクリプトコックス属分子疫学調査の結果は、44株中36株(82%)の臨床分離株が同じMLSTタイプ群に属し、地域分布にも目立った差は認められなかった。このことは、クリプトコックス症のアウトブレイク時の疫学追跡

調査の際には ISHAM 標準の MLST 法が必ずしも有効に働くとは限らないことを示す。地域内では稀な遺伝子型の分離株が検出された場合のみ、ISHAM 標準法が疫学追跡調査として有力な技術になる可能性が示された。今後も、有効な分子疫学調査が可能となる方法を構築するなどの基盤を強化することが必要であろう。

#### IV. 診断・検査法

届出基準としての検査方法を表 2 に示す。それぞれの検査方法について以下に解説する。

##### 1. 分離・同定による病原体の検出

届出基準での検査材料は、「血液、腹水、胸水、髄液その他の通常無菌的であるべき検体」となっている。症例によっては、気管支鏡を用いた気管支肺胞洗浄液・肺生検や経皮肺生検などによって採取した検体を用いられることもある。尿から分離されることもある。尿などの届出票に記載されている検査材料以外の検体から分離された場合は、「その他 ( )」に記入する (図 1)。採取した検体をサブロー・デキストロース寒天培地もしくはポテト・デキストロース寒天培地に接種・塗布し、30℃で培養する。2～5日で白色もしくはクリーム色の粘液状のコロニーの発育 (写真 2) が観察されれば、同定検査へと進める。コロニーを掻き取って墨汁に懸濁し、莢膜を観察することも可能であるが、莢膜が非常に薄く観察が困難な場合がある。

最終的な菌種同定は遺伝子検査による。液体培養後にゲノム DNA を抽出し、図 3 に示す ITS (internal



写真 2 平板培地上のクリプトコックスのコロニー

(写真 2 は巻末のカラーページに掲載しています)

transcribed spacer) 領域、26S リボゾーム DNA の D1/D2 (domain1/domain2) 領域、IGS (intergenic spacer) 領域を PCR により増幅する。PCR 酵素と反応系を最適化すれば、ゲノム DNA の抽出過程を経ずに、極少量の菌体を直接 PCR 反応液に添加しても増幅 DNA 断片を得ることは可能である。増幅された DNA の塩基配列を解析し、真菌の塩基配列データベース Mycobank<sup>11)</sup> で検索することにより菌種を同定する。

##### 2. 病理組織学的診断 (組織診断または細胞診断で莢膜を有する酵母細胞の証明)

莢膜を有する酵母細胞の証明によってクリプトコックス症の確定診断となる。墨汁法 (写真 1) が検出のためには簡便で多用されており、グロコット染色などの特殊染色でも莢膜を有する酵母の検出は可能である。

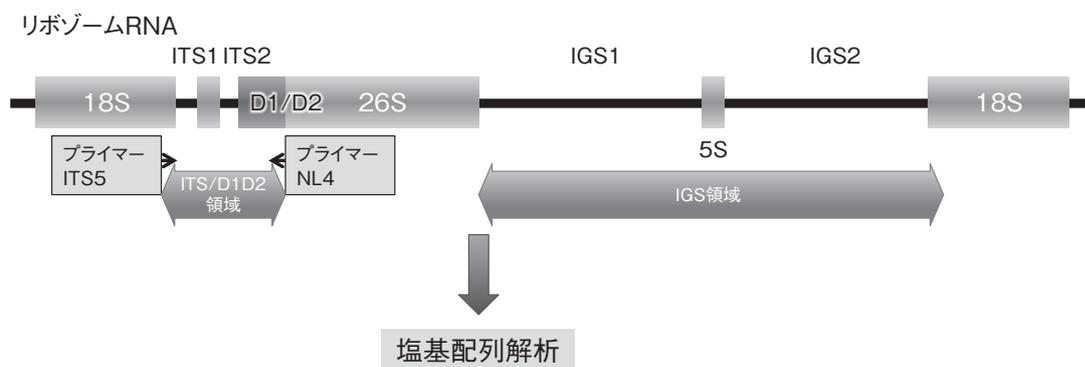


図 3 真菌の遺伝子検査に用いるゲノム領域

### 3. ラテックス凝集法によるクリプトコックス莢膜抗原の検出

ラテックス凝集法により、グルクロノキシロマンナン (glucuronoxylomannan) 抗原を検出するキットを用いて検出する。感度・特異度共に真菌の抗原検出キットの中でも優れているので、届出基準としての検査方法に採用されている。キットとしては、セロダイレクト® ‘栄研’ クリプトコックス (栄研化学) およびバストレックス クリプト プラス (バイオ・ラッド ラボラトリーズ) が利用できる。トリコスポロン症で擬陽性を示すこともあるので注意を要する。

## V. 治療法

*C. neoformans* と *C. gattii* による真菌症に治療法の違いはないが、*C. gattii* による感染症では抗真菌薬に対する反応が鈍い場合もあり、予後が悪いことが指摘されており、*Cryptococcus* 属が分離された場合は菌種まで同定した方が望ましい。「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」では、クリプトコックス脳髄膜炎標的治療の第一選択薬は、L-AMB 2.5～6 mg/kg/回 1日1回点滴静注 4週間 + 5-FC 25 mg/kg/回 1日4回経口投与 2週間あるいは、AMPH-B 1 mg/kg/回 1日1回点滴静注 4週間 + 5-FC 25 mg/kg/回 1日4回経口投与 2週間としている<sup>12)</sup>。脳髄膜炎の初期治療ではポリエーとフルシトシンを併用することが重要である。2010年の米国感染症学会 (IDSA) のガイドラインでは、適切な治療を4週間行っても病変部の縮小が認められない場合は切除を検討した方が良いとされている<sup>13)</sup>。

## おわりに

感染症法5類全数把握疾患に平成26年9月より指定された播種性クリプトコックス症について、届出に必要な知識、背景について解説した。届出が義務化されたことにより、播種性クリプトコックス症の詳細な実態の把握が可能になることが期待される。そのためにも、届出票には詳細な情報まで記載する

ことをお願いしたい。*C. gattii* 感染例はわが国では未だ数例と少ないが、渡航歴の無い症例や、標準的な治療に抵抗し重症化した症例があるので、培養陽性となった場合は、積極的に *C. neoformans* と *C. gattii* の鑑別を行うことを考慮されたい。自施設で困難な場合は、保健所や地方衛生研究所を通して国立感染症研究所に同定を依頼することも可能である。

## 文 献

- 1) Okamoto K, Hatakeyama S, Itoyama S, et al. *Cryptococcus gattii* genotype VGIIa infection in man, Japan, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2010; **16**(7): 1155-1157.
- 2) Index Fungorum, <http://www.indexfungorum.org/>
- 3) Horiuchi K, Yamada M, Shirai S, et al. A case of successful treatment of brain and lung cryptococcosis caused by *Cryptococcus gattii*. *Rinsho Shinkeigaku.* 2012; **52**(3): 166-171.
- 4) Ngamskulrungron P, Gilgado F, Faganello J, et al. Genetic Diversity of the *Cryptococcus* Species Complex Suggests that *Cryptococcus gattii* Deserves to Have Varieties. *PLoS ONE.* 2009; **4**(6): e5862.
- 5) Springer DJ, Chaturvedi V. Projecting global occurrence of *Cryptococcus gattii*. *Emerg Infect Dis.* 2010; **16**(1): 14-20.
- 6) Bratton EW, Hussein El N, Chastain CA, et al. Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis: HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant. *PLoS ONE.* 2012; **7**(8): e43582.
- 7) Galanis E, MacDougall L, Kidd S, et al. Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999-2007. *Emerg Infect Dis.* 2010; **16**(2): 251-257.
- 8) Datta K, Bartlett KH, Baer R, et al. Spread of *Cryptococcus gattii* into Pacific Northwest region of the United States. *Emerg Infect Dis.* 2009; **15**(8): 1185-1191.
- 9) Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, et al. Determination of epidemiology of clinically isolated *Cryptococcus neoformans* strains in Japan by multilocus sequence typing. *Jpn J Infect Dis.* 2013; **66**(1): 51-55.
- 10) Meyer W, 「Fungal MLST database」, <http://mlst.mycologylab.org>
- 11) International Mycological Association, 「Mycobank」, <http://www.mycobank.org/>
- 12) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 東京: 協和企画; 2014.
- 13) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010; **50**(3): 291-322.