

〔総説〕

海外から輸入される真菌症

——コクシジオイデス症——

宮 治 誠*

(平成4年11月30日受付)

要 旨

コクシジオイデス症は南北アメリカ大陸の半乾燥地帯に棲息する *Coccidioides immitis* の感染による風土病で、本菌の分節型分生子を吸入することにより発病する。通常かぜに似た症状を呈した後自然治癒するが、患者の約0.5%において全身感染へと移行し、そのうち約半数が死に至る。

病理組織学的特徴としては、激しい限局した化膿性炎症像は球状体の壁が破れ、内生孢子が組織内に放出された時に起こり、これら内生孢子が発育するに従って病巣は肉芽腫性病巣へと変っていく。*C. immitis* の有性世代は不明であるが本菌は子囊菌類に属する可能性が高い。*C. immitis* は通常の培地上では菌糸形の発育をし、生体内および特殊な培養法で培養すると内生孢子で充満された球状体を形成する。集落の発育は速く27°Cより37°Cの方が発育は良い。

C. immitis は真菌の中で最も危険性が高く、その取り扱いには厳重な注意が要求される。

Key words: Coccidioidomycosis, *Coccidioides immitis*, Imported fungi, Spherule, Arthroconidium

現在の交通機関の飛躍的な発達と日本の経済的発展に伴う人および物資の世界的規模での交流は今までわれわれに無縁と思われていた「輸入伝染病」の脅威を現実のものとし、これら病原性の強い微生物を取り扱わねばならない人々の安全性が重要な問題となってきた。一方深在性真菌症においては通常人から人、動物から人への感染は否定されており「輸入伝染病」の対象からはずされている。しかし真菌症にもここで述べるコクシジオイデス症 coccidioidomycosis¹⁻³⁾のような恐ろしい病気がある。本症は米国カリフォルニア、アリゾナ、ネバダ、ニューメキシコ、ユタ、テキサスの各州、メキシコ、ベネズエラ、アルゼンチン等の中南米諸国の特定地域(半砂漠地帯が多い)に棲息する *Coccidioides immitis* の感染によって発症する風土病で輸入真菌症(現在日本においてはコクシジオイデス症、ヒストプラスマ

症、ブラストミセス症、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5疾患が輸入真菌症の対象となっている)の中で最も危険な真菌症として知られている。本症は特にカリフォルニア州のサンホアキン溪谷 San Joaquin valley で患者が多発する為、この地方では溪谷熱 valley fever, 砂漠リウマチ desert rheumatism, サンホアキン熱 San Joaquin fever, 瘤 bump とも呼ばれている。

またコクシジオイデス症は別名コクシジオイデス肉芽腫 coccidioidal granuloma ともいわれている。

C. immitis は土中に棲息し、分節型分生子 arthroconidium を形成する。この分節型分生子は強風や土木工事により土埃と共に空中に舞い上がり、人がこれを吸い込むと肺に初発病巣が形成され、これら患者の約0.5%において病巣は全身に拡がっていく。毎年米国では約10

* 千葉大学真核微生物研究センター感染研究部門

Makoto MIYAJI: Mycosis Imported from Abroad—Coccidioidomycosis—

Department of Fungal Infection, Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University, Chiba 260.

Received November 30, 1992.

万人の患者が発生し、その内約70名が死亡していく。

このように日本の土壌中には棲息せず、南北アメリカ大陸に発生する風土病を「何故我々医療従事者が注目しなければならないのか」という理由はその感染様式と菌の同定作業にある。

まず感染様式であるが、本症は外国人（米国人からみて）が *C. immitis* の棲息地を旅行したり滞在することにより感染してしまうことが少ない。また汚染地域から遠く離れた所に住み、かつ汚染地域に全く足を踏み入れたことのない人にも時折発生が見られることである。原綿を扱う紡績工場の従業員に発生し、感染経路は汚染地域で生産された綿花に付着していた分節型分生子の吸入によると推測されている⁴⁾。昭和59年愛知県で発生した患者⁵⁾も原綿を扱う工場の従業員（海外渡航歴なし）であった。本症はまた、白人に比べ有色人種にかかりやすいとの報告が多い。分離菌の同定作業は一段と厳しい注意が要求される。*C. immitis*は国立予防衛生研究所、真核微生物研究センター等で制定されている微生物の危険度分類表⁶⁾において class 3b にランクされている（危険度はペスト菌に相当）。コクシジオイデス症の疑いのある患者が発生した時、最も注意しなければならぬ人は患者に接する医師や看護婦よりも患者の検体から培養される真菌を取り扱わねばならぬ研究者や検査技師なのである。その理由は同定の為運び込まれた糸状菌の発育しているシャーレの蓋を不用意に開ただけで分節型分生子は空中に舞い上がり室内を汚染してしまうからである。安全キャビネットが普及以前の米国では約200名の研究者、実験助手および臨床検査技師がこのような不注意で感染を受け、その内死亡例も少ない⁸⁾。

I. 菌 学

Coccidioides immitis Rixford et Gilchrist 1896の有性世代 teleomorph はまだ見いだされていないが、フリーズフラクチャーによる電子顕微鏡学的研究での結果では子囊菌類 ascomycetes に属する可能性が高い。

C. immitis は通常の培地上では菌糸形発育を、組織内および特別に処方された培地を用いた特殊な方法で培養すると内生孢子 endospore で満たされた球状体 spherule を形成する。集落の形態は菌株により多少異なる。発育は速く27°C より37°Cの方が発育が良い。サブロー・ブードー糖寒天培地での37°C、7日間培養では直径約45mmの集落を形成する。

集落は初め無毛で灰色、培養が進むにつれ白色綿毛状となる（図1）。しかし淡黄褐色を呈する菌株、表面が粉状を示す株もある。顕微鏡的には培養が進むにつれ菌

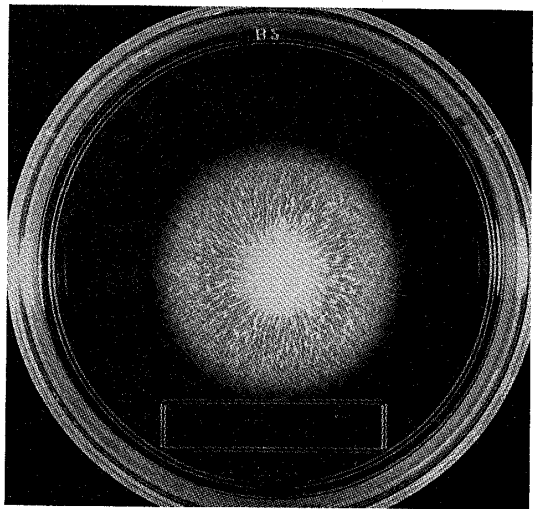


図 1. *Coccidioides immitis* の巨大集落
Sabouraud's dextrose (1%) 寒天培地、37°C、11日間培養。

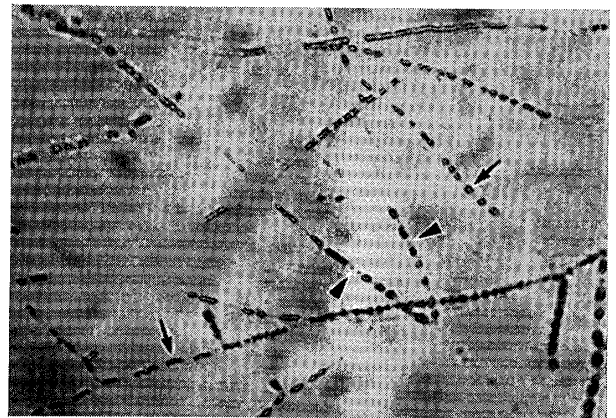


図 2. 試験管壁越しに観察された分節型分生子（矢印）。1%の割合で dextrose が加えられた brain heart infusion 寒天培地、37°C、10日間培養。矢頭は解離細胞を示す。

糸に多数の隔壁が形成され、細胞質が充実している分節型分生子と細胞質の内容が消失し、空になった解離細胞 disjunct cell が交互に連なるようになる（図2）。この様な状態になると空気の僅かな動きや振動で分節型分生子は解離細胞から離断し、空中に浮遊する。分節型分生子は1細胞性、矩形から樽形（2.5~3×4~6μm）で解離細胞から離断されるとその両端に解離細胞の壁の断端が縁飾り状に残される。自然界では条件が整うと分節型分生子は発芽し菌糸となる。

生体内に侵入した分節型分生子は球状に腫大していく。初期の球状体は内層と外層に分かれている（図3）。外層は細胞質より成り、内層は多糖体様物質で満たされる。球状体の成長が続いていくにつれ、細胞質膜と細胞壁内層が一緒になって中心部に向かって折れ込んでいき、

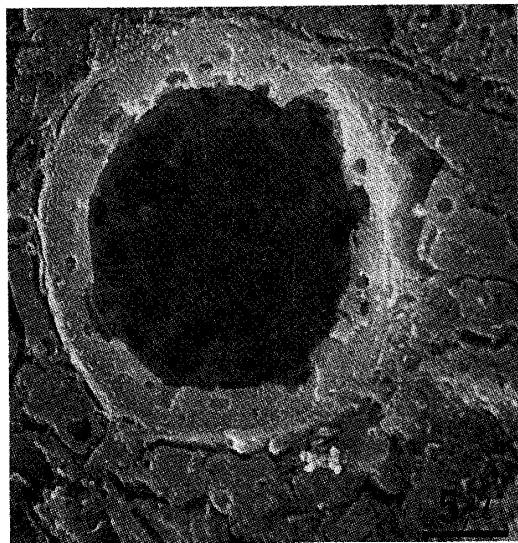


図 3. ごく初期の球状体。外層は細胞質、内部には多糖体様液状物質が詰まっていた。*Coccidioides immitis* 感染 3 日後のヌードマウス肝。

かつ分葉し、細胞質を多数の小室に分割していく。続いて個々の小室内に複数の内生孢子が形成され、成熟した球状体が完成する（図 4）。次に成熟した球状体の壁の一部が破れ、無数の内生孢子が組織内に放出される。これら内生孢子は組織内で腫大し球状体へと成長してい

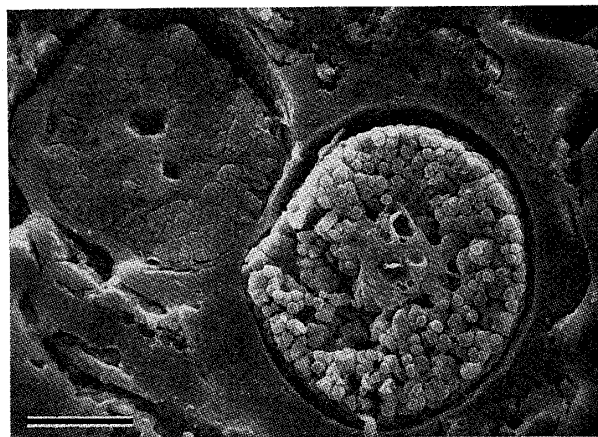


図 4. *Coccidioides immitis* 感染 5 日後のマウス肝内の球状体。右下方は成熟した球状体で左上方は発育中の球状体を示す。バーは 20 μ m を示す。

く。なおマウスの感染実験では分節型分生子が成熟した球状体となり、内生孢子が組織内に放出されるまでの期間は約 5 日である（図 5）。

II. コクシジオイデス症の病型^{2,3)}

病型は以下の 4 型に分けられる。

1) 原発性肺コクシジオイデス症 primary pulmona-

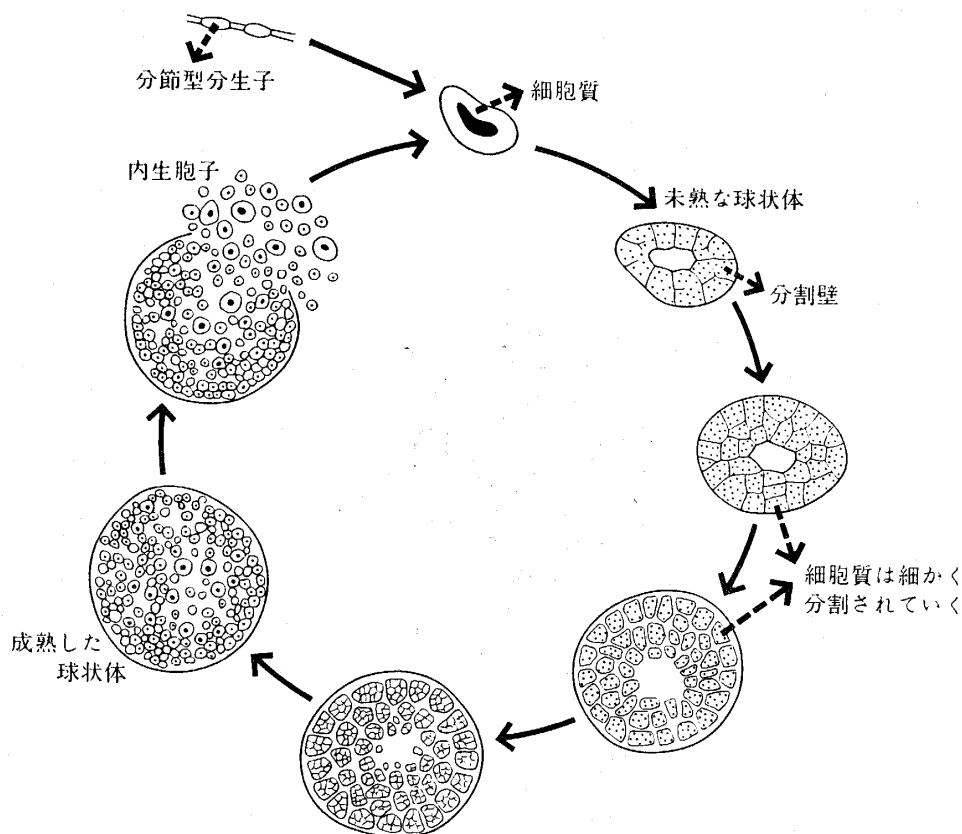


図 5. *Coccidioides immitis* の寄生環

ry coccidioidomycosis

分節型分生子の吸入後2週間以内にカゼに似た症状を起こす。汚染地域の住民の場合、ほとんどの患者は短期間に自然治癒するが、少数の患者は肺炎症状となる。又約10%の患者（女性に多い）は下腿にアレルギー性の皮膚症状（結節性紅斑あるいは多形浸出性紅斑）を併発する。

2) 原発性皮膚コクシジオイデス症 primary cutaneous coccidioidomycosis

刺傷あるいは外傷により感染する。潰瘍を形成し、慢性化すると花キャベツ状腫瘤となる。

3) 良性残存性肺コクシジオイデス症 benign residual coccidioidomycosis

症状のみられた原発性肺コクシジオイデス症の2~8%の患者の肺に結核に似た空洞が形成される。空洞壁は薄く囊腫状を呈し、液が溜まっている場合もある。周囲の炎症反応は軽く、非進行性で良性である。自覚症状はなく、X線像によってのみ見い出される。別名コクシジオイデス腫 coccidioidoma ともいう。

4) 播種状コクシジオイデス症 disseminated coccidioidomycosis

別名コクシジオイデス肉芽腫 coccidioidal granuloma, 進行性あるいは2次性コクシジオイデス症 progressive or secondary coccidioidomycosis ともいわれている。原発性肺コクシジオイデス症の約0.5%の患者が本症に移行し、その内約半数が死の転帰をとる。肺の初発病巣から血流あるいはリンパ流により全身に拡がっていく。

特に皮下リンパ節、又骨、関節なども内臓諸器官と同様侵されやすい。病状が進行していくと髄膜炎を併発する。

興味あることに白人より有色人種の方が罹患率が高い。また *C. immitis* は女性ホルモンにより発育が促進されるため、妊婦は十分な注意が必要である。

III. 組織反応^{11,12)}

コクシジオイデス症の病理組織学的特徴は化膿性炎症と肉芽腫性炎症であるが、どちらが主になるかは菌の寄生形態（球状体の発育段階）に左右される。激しい限局した化膿性炎症は内生孢子が球状体から組織内に放出される時に起こり（図5）、放出された内生孢子が球状体へと発育していくにつれ病巣は肉芽腫性へと変っていく。*C. immitis* が他の微生物感染と異なる点はごく少ない菌数（分節型分生子で10個以下、1個でも発症する可能性がある）で感染が成立することである。では何故このように少ない菌数で感染が成立するのか、われわれ

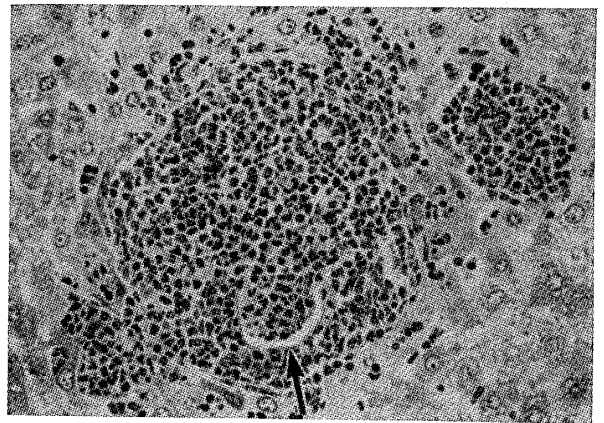


図 6. *Coccidioides immitis* 感染マウスの4日後の化膿巣。壁が破れ内生孢子を放出した球状体（矢印）に対し、激しい多形核白血球の浸潤が起きている。
PAS, ×200

の実験を基に考えてみたい。まず530個の分節型分生子を BALB/c マウスの尾静脈に接種すると13日目に全例死亡し、その主たる標的臓器は肝、脾、肺であった。以下肝に焦点をあてその組織反応について述べていく。接種された分節型分生子に対し肝の細胞反応は極めて弱い。腫大し、球状となり発育を続ける球状体に対し少数の細胞（主に多形核白血球）が反応するのみであった。この状態は球状体が成熟する4日目頃まで続く。しかし球状体の壁の一部が破れ、多数の内生孢子が肝の組織内に放出されると激しい多形核白血球の反応が起こり、境界明瞭な大きな化膿巣が形成された。この化膿巣内で内生孢子的の多くは多形核白血球により破壊されていくが、少数は生き残る。続いて感染後5日目頃より単核性細胞が化膿性病巣の周囲に集り始め、化膿性病巣を肉芽腫性組織で取り囲み、7日目頃より病巣は肉芽腫性へと変っていった。そして感染後10日目頃には内生孢子は肉芽腫性病巣内で破壊され、病巣は通常治癒過程に入っていく。ではなぜ530個の分節型分生子を接種されたマウスが全身感染へと進み、13日目に全例死亡していくのか、という疑問が残る。先にも述べたように分節型分生子をマウス尾静脈に注入した場合その主たる標的臓器は肝、脾、肺である。脾、肺においても肝におけると同様な組織反応が起こってくるが肝と異なりこれら臓器は組織の構造が密でないため、化膿巣とそれに続く肉芽腫性病巣が限局されにくく、病巣は拡がる傾向を示す。それ故これら臓器内で内生孢子は（数は少ないとはいえ）生き残る率も高くなる。

結論として530個という少ない菌数で感染が成立し全身感染へと移行していった原因の1つは接種された分節型分生子に対し生体側の反応は弱く、そのため分節型分

表 1. 本邦におけるコクジオイデス症

症例	年齢 (歳)	性	病変部位	診断	感染場所	転帰	治療	報告年
1	23,	男	皮下膿瘍 肺, 骨	培養 組織診	東京 海外渡航歴なし	死亡		1937
2	41,	男	肺	剖検	ソロモン諸島	死亡		1961
3	47,	男	肺門リンパ節 肺	組織診 培養*	愛知県(米国から の輸入原綿)	治癒	MCZ ¹⁾ , KCZ ²⁾	1984
4	25,	男	皮膚腫瘍	組織診 剖検	メキシコあるいは カリフォルニア州	軽快	KCZ	1984
5	38,	男	肺コイン状陰影	組織診	アリゾナ州	治癒	切除	1984
6	39,	男	肺門および頸部 リンパ節, 全身	組織診 培養*	アリゾナ州	悪化	AMPH ³⁾ , MCZ, FCZ ⁴⁾ , etc.	1988
7	23,	男	肺コイン状陰影	組織診	カリフォルニア州	治癒	切除	1988
8	17,	男	肺コイン状陰影	組織診	カリフォルニア州	治癒	切除	1988
9	35,	男	腹水 頸部リンパ節	組織診 培養*	カリフォルニア州	悪化	AMPH, MCZ	1992

* 千葉大学真核微生物研究センターで同定, 保存。

¹⁾ miconazole, ²⁾ ketoconazole, ³⁾ amphotericin B, ⁴⁾ fluconazole。

生子は球状体へと成長し, 組織内に多数の内生胞子の放出を許してしまうためと思われる。

IV. 本邦における症例³⁾

昭和12年榊原・水野により第1例が報告されて以来現在まで(平成4年10月) 9例の患者が報告されている(表1)。全員男子でその内2名が死亡している。感染経路は不明の者1名(第1例), 米国からの輸入原綿が原因と思われる者1名, ソロモン諸島での感染が疑われた1名, 残り6名はカリフォルニア州, アリゾナ州あるいはメキシコに滞在又は旅行により感染し, 帰国した人達であった。これら6例中3例は米国より帰国後, 自覚症状なく生活していたが健康診断等で肺にコイン状陰影を指摘され, 悪性腫瘍の疑いで手術摘出後, 病理組織標本中に球状体が見いだされ診断が確定された症例である。これら患者は治癒又は病気の進行が静止状態にあったと思われる。今後このようなケースで発見される患者は増えていくと思われる。播種性コクジオイデス症の患者は6例でその内訳は死亡例2, 治癒あるいは軽快がそれぞれ1名, 悪化中の者2名である。この2例は中枢神経系も侵されており, 予後が憂慮されている。

治 療³⁾

播種性コクジオイデス症の治療は大変困難である。アムホテリシン B amphotericin B, ミコナゾール miconazole の点滴静注あるいはフルコナゾール fluconazole, フルシトシン flucytosine (5-FC) の内服療法か, 単独あるいはアムホテリシン B, ミコナゾールとの併用が行

われる。なお真核微生物研究センターで保存されている日本での3株の分離株の最小阻止濃度はアムホテリシン B に対してはそれぞれ2.0, 1.0 μ g, ミコナゾールでは3株共1.0 μ g, フコナゾールでは32, 64, 64 μ g でフルシトシンは3株共128 μ g でも無効であった。

V. 終りに

コクジオイデス症は今後日本で遭遇する機会が増えていくことと思われる。第一線の臨床家は, 彼等の知識の中に加えておかなければならない疾患となろう。

SUMMARY

Imported mycoses are defined as diseases caused by fungi with strong virulence which do not exist in nature in Japan. At present, in proportion to Japanese economic development, the number of overseas tourists has rapidly increased, resulting in the gradual increase of the number of Japanese suffering from imported mycoses.

There are five imported mycoses in Japan, which are coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis marneffeii. Among them, coccidioidomycosis is the most serious disease.

In this paper, an outline of coccidioidomycosis is introduced.

文 献

- 1) Drutz DJ and Catanzaro A: Coccidioidomycosis Part I, Am Rev Respir Dis 117:

- 559~585, 1978.
- 2) Drutz DJ and Catanzaro A: Coccidioidomycosis Part II, Am Rev Respir Dis 117: 727~771, 1978.
 - 3) 宮治 誠: コクシジオイデス症—最も危険な輸入真菌症—. 日医新報 3573: 26-31, 1992.
 - 4) Gehlbach SH, Hamilton JD and Conant NF: Coccidioidomycosis. An occupational disease in cotton mill workers. Arch Intern Med 131: 254-255, 1973.
 - 5) 榑原 啓他: コクシジオイデス症 (Coccidioidomycosis) の1例. 日内会誌 73: 44-49, 1984.
 - 6) 宮治 誠, 田口英昭: 病原真菌の危険度分類とその取り扱い法, 病原真菌—同定法と感受性試験, 宮治 誠, 西村和子, 宇野 潤編集, 第1版, pp. 251-262, 広川書店, 東京, 1992.
 - 7) Johnson JE, Perry JE, Fekety FR, Kadull PL and Cluff LE: Laboratory-acquired coccidioidomycosis. Ann Intern Med 60: 941-956, 1964.
 - 8) Fischer JB and Kane J: Coccidioides immitis: A hospital Hazard. Can J Public Health 64: 276-279, 1973.
 - 9) Sun SH, Sekhon SS and Huppert M: Electron microscopic studies on saprobic and parasitic cycle of Coccidioides immitis. Sabouraudia 17: 265-273, 1979.
 - 10) Miyaji M, Nishimura K and Ajell L: Scanning electron microscope studied on the parasitic cycle of Coccidioides immitis. Mycopathologia 89: 51-57, 1985.
 - 11) Miyaji M and Nishimura K: Experimental fungal infection. In: Animal Models in Medical Mycology, Miyaji M (ed.), 1st ed., pp. 1-52. CRC Press, Florida, 1987.
 - 12) 宮治 誠: Coccidioides immitis 感染と組織応答. 真菌誌 30: 260-265, 1989.

一般試薬 写真薬品
臨床検査薬 輸入薬品

和光純薬工業(株)特約店

薬 研 社

代表取締役 関 昇

千葉市末広4丁目19-5
TEL 0472 (65) 4 1 4 1