



福県医発第2222号(地)
平成27年11月17日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報(2015年10月号)」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

U R L : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 田中泰之
会長 廣瀬真恵

病原微生物検出情報 月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

クリプトコックス症の概要 3, クリプトコックス症の世界的な状況 (*C. gattii* 感染症の状況を中心に) 4, 国内で初めて確定された *C. gattii* genotype VGIIa 株による感染例 5, HIV 感染におけるクリプトコックス症 6, non-HIV 患者における肺クリプトコックス症 7, クリプトコックス症の治療 9, 播種性クリプトコックス症と鑑別をすべき他の真菌症 10, エンテロウイルス D68 型が検出された小児 4 症例: 東京都 11, *B. melitensis* 感染症と診断されたソマリア人男性の 1 例 13, 2014 年 1 月～2015 年 8 月における手足口病患者からのエンテロウイルス検出状況: 高知県 14, コクサッキーウイルス B4 型が検出された集団胃腸炎: 大阪市 15, 2015 年メッカ巡礼目的のサウジアラビアへの渡航者の健康管理 16

Vol.36 No.10 (No.428)

2015 年 10 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

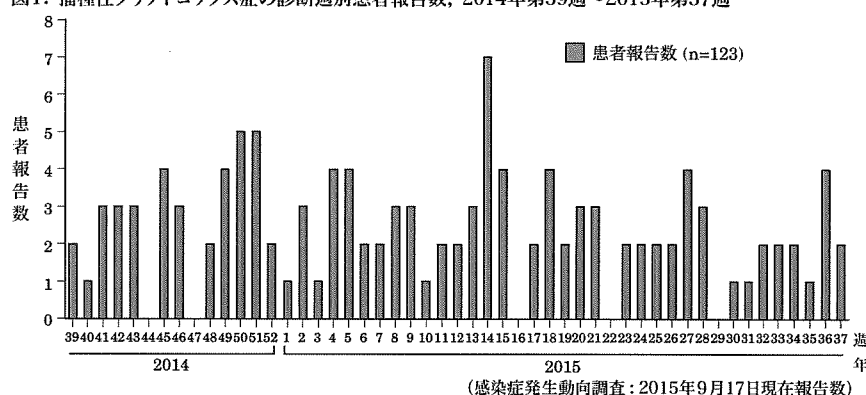
Tel 03 (5285) 1111

(禁
無
断
転
載)

本誌に掲載された統計資料は、1) 「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」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所、地方衛生研究所、厚生労働省食品安全部、検疫所。

＜特集＞ 播種性クリプトコックス症の発生動向, 2014 年第 39 週～2015 年第 37 週

図1. 播種性クリプトコックス症の診断週別患者報告数, 2014 年第 39 週～2015 年第 37 週



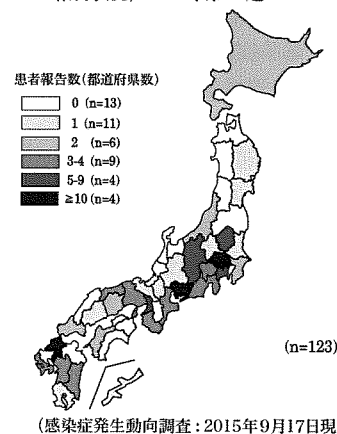
クリプトコックス症は、クリプトコックス属真菌による感染症で、ヒトは土壌など環境中の真菌の吸引により経気道感染する。皮膚の創傷部位からの感染もある。ヒト-ヒト感染はない。呼吸器や皮膚の感染部位から中枢神経系あるいは全身に播種した場合を、播種性クリプトコックス症という(本号 3 ページ)。

感染症法はこれを全例届出義務のある 5 類感染症に分類し、診断した医師は 7 日以内に最寄りの保健所に届け出なければならない(届出基準には、髄液、血液など無菌的臨床検体からの病原体検出および脳脊髄液のクリプトコックス荚膜抗原陽性が含まれるが、詳細は <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-05-140912-3.html> 参照)。

糖尿病、悪性腫瘍、血液疾患、腎疾患、膠原病、HIV 感染、ステロイド・免疫抑制剤投与などがリスク要因であるが、健常者の発症例もある。播種の要因や中枢神経系への高親和性の機構については完全には解明されていない。治療は抗真菌化学療法であるが、選択される抗真菌薬の種類および投与期間は、宿主の免疫状態や中枢神経系病変の合併の有無などによって異なる。健常者の感染例でも長期治療が必要となる(本号 9 ページ)。

原因真菌の *Cryptococcus* 属は、酵母様真菌で厚い荚膜を有し、*C. neoformans* と *C. gattii* に大別され、両者は遺伝子学的検査により鑑別する。*C. neoformans*

図2. 都道府県別播種性クリプトコックス症患者報告状況, 2014 年第 39 週～2015 年第 37 週



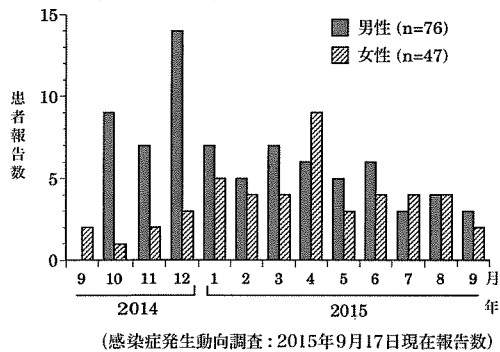
は世界的に広く生息し、ハト、ニワトリなどの鳥類の堆積糞で増える。*C. gattii* は、オーストラリアなど熱帯・亜熱帯地域で限局的に認められ、ユーカリなどの樹木から検出され、*C. neoformans* 感染に比べ重症例や健常者発症例が多い(本号 4 & 9 ページ)。

わが国では主な原因真菌は *C. neoformans* である。北米では、近年、致死率が高い *C. gattii* の環境菌由来の集団感染が報告されているが(本号 4 ページ)、日本では環境からの分離は報告されていない。しかし、流行地への渡航歴のない *C. gattii* 感染例が国内で診断・報告され、感染源が不明であったことから(本号 5 ページ)

(2 ページにつづく)

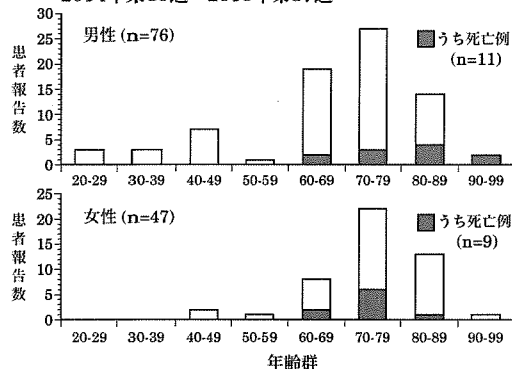
(特集つづき)

図3. 播種性クリプトコックス症患者の診断月別性別患者報告数, 2014年9月～2015年9月



(感染症発生動向調査: 2015年9月17日現在報告数)

図4. 播種性クリプトコックス症患者の性別年齢分布, 2014年第39週～2015年第37週



(感染症発生動向調査: 2015年9月17日現在報告数)

ジ), 国内での疫学調査の必要性が高まり, 2014 (平成26) 年9月19日に「播種性クリプトコックス症」は, 感染症法に基づく感染症発生動向調査の全数把握対象疾患 (5類感染症) に追加された。

感染症発生動向調査

全数報告となった2014年第39週～2015年第37週までに123例の届出があった (2015年9月17日現在報告数) (前ページ図1)。約1年間の患者報告数は人口100万当たり0.97であった。34都道府県より患者報告があり, そのうち報告数上位は, 東京都12例, 埼玉県11例, 愛知県10例, 福岡県10例, 神奈川県9例, 長野県7例, 大阪府7例, 栃木県5例であった (前ページ図2)。都道府県別人口100万当たり患者報告数上位は, 鳥取県 (6.97), 山梨県 (3.57), 長野県 (3.32), 和歌山県 (3.09), 宮崎県 (2.69), 栃木県 (2.53), 長崎県 (2.16), 福岡県 (1.96) である。季節性はなく, 毎月10例前後の報告数があった (図3)。

性別年齢分布: 患者123例のうち, 男性76例, 女性47例で (男女比1.6), 年齢中央値は74歳 (範囲: 20-99歳), 60歳以上が106例と全体の86% (男性の82%, 女性の94%) であった (図4)。届出時点で死亡していた例は20例 (16%) で, その年齢中央値は77歳 (範囲: 60-91歳) であった。

推定感染原因・感染経路: 患者123例のうち, 基礎疾患や免疫抑制剤の使用など免疫不全が記載されたもの

表. 発生動向調査届出票に記載された播種性クリプトコックス症患者の症状および所見

症状および所見	全体 (n=123)	免疫不全なし (n=18)	免疫不全あり (n=105)
発熱	74 (60%)	9 (50%)	65 (62%)
意識障害	53 (43%)	10 (56%)	43 (41%)
真菌血症	47 (38%)	4 (22%)	43 (41%)
頭痛	37 (30%)	8 (44%)	29 (28%)
呼吸器症状	30 (24%)	5 (28%)	25 (24%)
胸部異常陰影	25 (20%)	3 (17%)	22 (21%)
頂部硬直	16 (13%)	3 (17%)	13 (12%)
中枢神経系病変	13 (11%)	3 (17%)	10 (10%)
皮疹	11 (9%)	—	11 (10%)
痙攣	5 (4%)	3 (17%)	2 (2%)
麻痺	1 (1%)	—	1 (1%)
紅斑	1 (1%)	—	1 (1%)
眼内炎	—	—	—
骨病変	—	—	—
その他	11 (9%)	1 (6%)	10 (10%)

(感染症発生動向調査: 2015年9月17日現在報告数)

が105例 (85%) (男性68例 (89%), 女性37例 (79%)), ハトやニトリなどの鳥類の糞などとの接触が12例 (10%) (男性8例, 女性4例), 感染原因不明が13例であった (感染原因は重複を含む)。クリプトコックス症はAIDSの指標疾患の一つだが, HIV/AIDS感染が記載された症例は8例 (すべて男性, 年齢範囲: 31-50歳) であった。必ずしもHIV感染例の日和見合併症に多いという訳ではない (本号6 & 7ページ)。

症状: 発生動向調査届出票に記載された臨床症状・所見を表に示す。脳髄膜炎症状を呈する症例が多く, 発熱が60%で, 意識障害が43%で認められた。呼吸器症状・胸部異常陰影は, それぞれ24%, 20%であった。中枢神経病変の所見や痙攣などの重篤な症状の症例も報告された。

診断検査法: 血液や髄液などからの真菌の分離・同定が108例 (88%), ラテックス凝集法によるクリプトコックス抗原の検出が63例 (51%), 病理組織診断または髄液の細胞診断で荚膜を有する酵母細胞の証明が34例 (28%) であった (診断方法は重複を含む)。なお, 本調査では, *C. neoformans* と *C. gattii* の割合は不明である。

まとめ

従来の調査では, 国内での集団発生事例は認められていない。今後, 発生動向調査により, わが国における播種性クリプトコックス症の病像と疫学がより明らかにされ, リスク因子が同定され, 予防策の構築, 集団発生の早期探知, 感染拡大の防止が可能になることが期待される。

クリプトコックス属真菌に感染してから発病するまでの潜伏期間は, 数カ月～数年にわたるものもあり, クリプトコックス症は健康者においても重症化することが多いため, 医療従事者は本症を見逃さないように注意すべきである。また, コクシジオイデス症 (IASR 34: 1-2, 2013) など他の真菌症との鑑別も重要である (本号10ページ)。クリプトコックス症は治療が無効な場合が経験されるため, 今後は発症予防のためのワクチン開発や, より効果的な治療法の開発が必要である。

<特集関連情報>

クリプトコックス症の概要

1. クリプトコックス症の特徴

クリプトコックス症はクリプトコックス属真菌による感染症であり、健常者における侵襲性真菌感染症として国内で最も頻度が高い。クリプトコックス属真菌は主に肺や皮膚から感染して病巣を形成する。肺クリプトコックス症が多いが、播種性感染症を起こすことがある。特に中枢神経系に播種して、脳髄膜炎を起こすことが多い。腎疾患、膠原病、悪性腫瘍、糖尿病やステロイド投与などがクリプトコックス症のリスク因子であり、ヒト免疫不全症候群ウイルス (HIV) 感染はクリプトコックス脳髄膜炎のハイリスクとなる¹⁾。

2. クリプトコックス症の原因真菌

クリプトコックス属は担子菌類に属する酵母状の真菌で、細胞壁の外側に多糖体で構成される厚い荚膜を有するのが特徴である。髄液などの臨床検体を用いて、墨汁法による直接鏡検で荚膜保有酵母を確認することが診断に有用である^{1,2)}。クリプトコックス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*) 感染マウスの肺から分離した菌体の墨汁法による直接鏡検像を図に示す。*C. neoformans*はクリプトコックス症の主な原因真菌で、国内における症例のほとんどを占めている。感染源としてハトなどの鳥の糞との関与が示唆されており、環境中に浮遊する真菌を吸入して、あるいは、創傷のある皮膚などを介して感染する。これまでにヒト-ヒト間での感染は報告されていない。

クリプトコックス症の原因真菌として、*C. neoformans*の他にクリプトコックス・ガッティ (*C. gattii*) があげられる。発生地域としては、*C. neoformans*が世界中に認められるのに対し、*C. gattii*は熱帯や亜熱帯地域、特にオーストラリアやパプアニューギニアなどに限定的に認められていた。しかし近年、北米において*C. gattii*のアウトブレイクが発生し、発生地域の世界的な拡大傾向が懸念されている³⁾ (IASR 34: 4-5, 2013 参照)。国内においても限定的であるものの*C. gattii*によるクリプトコックス症例が報告されている⁴⁾ (本号5ページ参照)。



図. *C. neoformans* H99株を感染させたマウスの肺から分離した真菌の墨汁法による直接鏡検像

3. 症 状

健常者の肺クリプトコックス症例では無症状のことが多い。皮膚クリプトコックス症例では皮疹などの皮膚所見を認める。脳髄膜炎症例では、発熱や頭痛を認め、嘔気・嘔吐や項部硬直などの髄膜刺激症状、性格変化や意識障害などの神経症状を認めることもある。

4. 検査および診断

血液の一般生化学検査は特有の所見を認めないことが多い。脳髄膜炎症例では、髄液圧の上昇、髄液中の細胞数増加、糖の低下や蛋白増加などを認める。髄液の墨汁法による菌体確認や臨床検体からクリプトコックスが培養されれば、確定診断となる。補助診断として、荚膜多糖の主要成分であるグルクロノキシロマンタン抗原を検出する血清学的検査が有用である。しかし、播種性トリコスポロン症例でも擬陽性になることに留意する必要がある。肺クリプトコックス症の画像所見では、結節性または空洞性の病変を認めることがあり、肺腫瘍との鑑別が必要となる。病理学的検査において、細胞性免疫の低下していない症例では、肉芽腫性の病変を認めるが、病原因子と宿主の免疫状態により非典型的な所見を呈することがある。Alcian blue-PAS 染色ではクリプトコックスの荚膜成分が陽性となり、ヒストプラズマなど他の真菌との鑑別に有用となる¹⁾。

*C. neoformans*と*C. gattii*の鑑別には、L-canavanine glycine bromothymol blue (CGB) 培地を用いた簡易的同定法、またはリボゾーム RNA 遺伝子の ITS 領域、D1/D2領域、IGS 領域の塩基配列解析による同定法を用いる。

5. クリプトコックスに対する免疫機構

クリプトコックスに対する免疫応答としては、結核菌などの細胞内寄生菌と同様に細胞性免疫、特に1型のヘルパーCD4T細胞 (Th1細胞) による免疫応答が重要である。Th1細胞などによって産生されるinterferon- γ (IFN- γ) などのサイトカインにてマクロファージなどの食細胞が活性化されることにより、肉芽腫が形成され、真菌を封じ込めると考えられている⁵⁾。そのため、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 症例では、CD4T細胞数の減少により真菌の増殖を抑制することができなくなり、脳髄膜炎などの播種性クリプトコックス症の発症率が高くなることが知られている。

参考文献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン編集委員会, 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014, 共和企画, 東京, 2014
- 2) 山口英世, 病原真菌と真菌症 改訂4版, 南山堂, 東京, 2007
- 3) Galanis E, *et al.*, Emerg Infect Dis 16: 251-257, 2010
- 4) Okamoto K, *et al.*, Emerg Infect Dis 16: 1155-1157, 2010
- 5) 石井恵子, 川上和義, Medical Mycol J 55J: 107-114, 2014

国立感染症研究所真菌部

金城雄樹 梅山 隆 宮崎義継

大阪市立大学大学院医学研究科細菌学

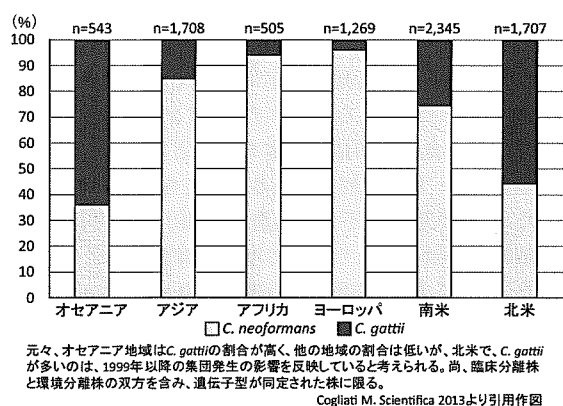
金子幸宏

<特集関連情報>

クリプトコックス症の世界的な状況 (*C. gattii* 感染症の状況を中心に)

クリプトコックス症は、酵母様真菌である *Cryptococcus* 属による感染症であるが、主に、中でも比較的病原性の高い *C. neoformans* および *C. gattii* による感染症を指すことが多い。正確な患者数は把握できていないが、日本では、90%以上が *C. neoformans* によるものである。*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、コアラに感染する病原体として知られていたが、1999年にカナダ・ブリティッシュコロンビア (BC) 州のバンクーバー島東海岸地方で集団発生が起これ、以降、バンクーバー市を含むBC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など、散発例も含めて多数の感染例が報告され、死亡例も報告されている¹⁻³⁾。

遺伝子タイプとして、*C. neoformans* はVNI~VNIV およびVNBの5つに、*C. gattii* はVGI~VGIVの4つに分類され、さらに、VGIIは、VGIIa~VGIIc等細かく分類される。オセアニアでは、VGIが主要株であるのに対して、北米ではVGII、特にVGIIaが主要株となっている。*C. gattii* は、*C. neoformans* よりも病原性が高く、致死率が高いことが知られているが、北米

図. 地理別の*C. neoformans*と*C. gattii*の比率

流行のVGIIaは、VGIなどの従来の*C. gattii*と比較しても、病原性が高いことが示唆されている。北米流行の中では少数派であるが、米国オレゴン州を中心に発生した新たな遺伝子型VGIIcの株は、VGIIaよりもさらに致死性が高い可能性が指摘されており、今後の動向が注目されている⁴⁾。

図にCogliatiが近年報告した世界的な分布を示す⁵⁾。環境分離株も含まれており、また、分離菌すべてにおける比率を示しているわけではないが、アジア全体をみても、*C. neoformans*の分離頻度が高く、アフリカおよび南米も同様の傾向にある⁵⁾。一方、オーストラリアを中心とするオセアニアでは、*C. gattii*が60%を超えている。遺伝子型をみると、*C. neoformans*の場合には、いずれの地域でもVNIが最も多いが、*C. gattii*の場合には、オセアニアではVGIが39%と最も多く、北米ではVGII、特にVGIIaが39%と多い。このように、オセアニアと北米とでは、遺伝子型の分布が異なっていることから、北米における*C. gattii*の比率には、前述の集団発生をもたらした系統的に近縁の株が地域的に拡大していることを意味していると考えてよいだろう。

また、2010年には発生地域への明らかな渡航歴のない日本人での発症例が報告されたが、バンクーバー島で集団発生したVGIIaと同一の株であることが確認され、何らかの形で日本に運び込まれた可能性も考えられ、発生地域の世界的な拡大傾向が憂慮されている^{6,7)} (本号5ページ参照)。日本における*C. gattii*による感染症の報告数は依然として少ないものの、北米での流行と2010年の日本での報告例を契機として、認知されるようになってきた。日本での既存分離株の遺伝子型解析の結果として、Umeyamaらは、VNIが42株、VNIIが2株、Miharaらは、35株中32株がVNIで、3株がVNIIであることを報告しており、*C. gattii*は含まれていないが、散発例としては、北海道から堀内らがVGIを、静岡からKawamuraらがVGIIbを報告している (表)⁸⁻¹²⁾。

播種性クリプトコックス症が2014年9月に感染症法の5類全数把握疾患に指定されて、一般検査室では同定の難しい*C. neoformans*と*C. gattii*との鑑別が正確に行われることが増え、*C. gattii*の日本での実情が解明されることが期待されている。

参考文献

1) Byrnes E, et al., J Infect Dis 199; 1081-1086, 2009

表. *C. neoformans*および*C. gattii*分離株の遺伝子型解析結果

報告者	年	地域	遺伝子型					文献
			<i>C. neoformans</i>		<i>C. gattii</i>			
			VNI	VNII	VGI	VGIIa	VGIIb	
Okamoto	2010	東京				1		6
堀内	2012	北海道			1			12
Umeyama	2013	日本	42	2				10
Mihara	2013	長崎	32	3				11
Kawamura	2014	静岡					1	8, 9
合計			74	5	1	1	1	

- 2) Galanis E, Macdougall L, Emerg Infect Dis 16: 251-257, 2010
 - 3) Springer DJ, Chaturvedi V, Emerg Infect Dis 16: 14-20, 2010
 - 4) Byrnes EJ III, *et al.*, PLoS Pathog 22; 6(4): e1000850, 2010
 - 5) Cogliati M, Scientifica (Cairo) 2013: 675213, 2013
 - 6) Okamoto K, *et al.*, Emerg Infect Dis 16: 1155-1157, 2010
 - 7) 国立感染症研究所真菌部, 高病原性クリプトコックス症 (*Cryptococcus gattii* によるクリプトコックス症: ガッティ型クリプトコックス症) に関する注意, <http://www.nih.go.jp/niid/ja/lab/476-bioact/485-bioact-cgattii.html>
 - 8) Kawamura I, *et al.*, Med Mycol J 55 (3): E51-54, 2014
 - 9) Nakashima K, *et al.*, Respir Case Rep 2 (3): 108-110, 2014
 - 10) Umeyama T, *et al.*, Jpn J Infect Dis 66 (1): 51-55, 2013
 - 11) Mihara T, *et al.*, Med Mycol 51 (3): 252-260, 2013
 - 12) 堀内一宏, 他, 臨床神経学 52 (3): 166-171, 2012
- 大阪市立大学大学院医学研究科細菌学 金子幸弘

<特集関連情報>

国内で初めて確定された *Cryptococcus gattii* genotype VGIIa 株による感染例について

はじめに

本邦におけるクリプトコックス症の原因菌は *Cryptococcus neoformans* であり, *C. gattii* を原因菌とする症例は極めて稀である。*C. neoformans* は全世界的に環境中に分布し, 特にハトの堆積糞から高頻度で分離することができる。一方で, *C. gattii* は, オーストラリアや南米などの熱帯や亜熱帯に限局し, 樹木 (特にユーカリ) から分離される。1999年に温帯であるカナダ・バンクーバー島でアウトブレイクが起こり, その後米国へと感染が広がった。本菌には4つの遺伝子型 (VGI~VGIV) が存在し, カナダ・バンクーバー島でアウトブレイクした株の遺伝子型は VGIIa である¹⁾。この遺伝子型は, 2007年に国内初の症例から分離された菌株 (JP01 株) と同一であった。

症 例

C. gattii VGIIa 株による国内で初めて確定されたクリプトコックス症例は, 東京大学附属病院 Okamoto らによって報告された²⁾。症例は44歳の日本人男性で, 3年前より高血糖を指摘されていたが, 未治療であった。HIV-1/2は陰性。頭痛, 右同名半盲で受診し, 頭部MRI検査で左後頭葉に4cm大の腫瘍が認められた。開頭腫瘍摘出術が行われ, 病理検査により酵母様

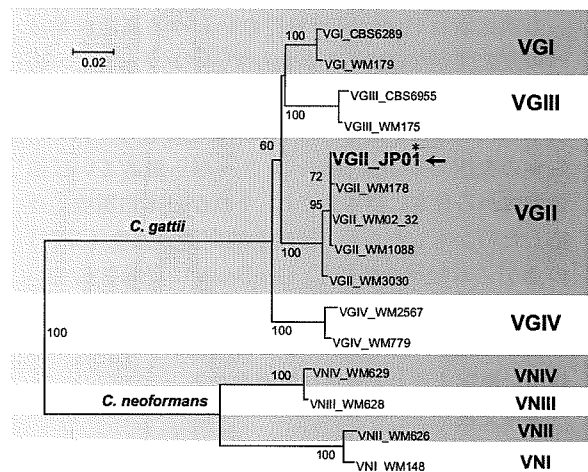


図. *Cryptococcus gattii*/*C. neoformans* 遺伝子型株の分子系統関係

真菌が観察され, さらに培養菌株は *C. gattii* であったことから脳クリプトコックス症と診断された。血清および脳髄液クリプトコックス抗原は, それぞれ >1:512, 1:64であった。リボソーム・アムホテリシン B (4 mg/kg/day) とフルシトシン (100mg/kg/day) が3週間投与され, その後, 経口フルコナゾール (400mg/day) に変更した。1年後のフォローアップで脳クリプトコックス症は再燃しておらず, また肺結節は消失した。当該患者の渡航歴は, 発症の19年前にグアム, 8年前にサイパンのみであり, 北米やオーストラリアなどの *C. gattii* 感染が報告されている国への渡航はない。加えて, 山間部での生活経験もない。

分離株の遺伝子型解析

C. gattii に限らず, グローバルな規模での分子疫学調査には複数のハウスキーピング遺伝子の DNA 塩基配列を解析する MLST (multilocus sequence typing) 法が標準的な方法である。*C. neoformans*/*C. gattii* では *CAP59*, *GPD1*, *LAC1*, *SOD1*, *URA5*, *PLB1* と *IGS* を用いる。*C. gattii* JP01 株を MLST 法で解析すると, VGII 型のさらに亜型 a, すなわち VGIIa と同定された (図)。これはカナダ・バンクーバー島で集団発生した遺伝子型と同一である。VGIIa 型は病原性が他の型よりも強いことが示唆されている。現在, VGII 株による感染例は世界中で報告されているが, 優位な遺伝子型は地域により異なる³⁾。ヨーロッパ, オーストラリアとアジアは, VGI 型が約70%と VGII 型が20~30%である。北米と南米は VGII 型が60~70%でこれに VGIII 型が続く。アフリカは VGIV 型が約90%を占めている。

国内初確定例はどこで感染したのか?

カナダ・バンクーバー島アウトブレイク株は, オーストラリアから持ち込まれたと考えられる。元々は低病原性であったが, バンクーバー島で種内交配が起こり, 高病原性株へと変化したと考えられている⁴⁾。

当該患者は *C. gattii* 感染症のいわゆる高浸淫地域への渡航歴がないにもかかわらず、バンクーバー・アウトブレイク株と同じ遺伝子型株に感染した。従って、日本国内で感染したと考えるのが妥当であろう。なんらかの原因で VGIIa 株がバンクーバー島あるいは他の地域から日本に持ち込まれ、それが日本の環境に適応したのかもしれない。国内初確定例分離株 (JP01) の全ゲノム配列を解析し、GenBank に登録されている配列と比較したところ、JP01 株に特徴的な配列 (遺伝子) を確認することができた (未発表)。これは感染経路を推定する上で有用な情報となる。

参考文献

- 1) Kidd SE, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 101 (49): 17258-17263, 2004
- 2) Okamoto K, *et al.*, Emerg Infect Dis 16 (7): 1155-1157, 2010
- 3) Chen SC, *et al.*, Clin Microbiol Rev 27 (4): 980-1024, 2014
- 4) Fraser JA, *et al.*, Nature 437 (7063): 1360-1364, 2005

明治薬科大学微生物学研究室
杉田 隆 張 音実

<特集関連情報>

HIV 感染におけるクリプトコックス症

1. 日本の HIV 感染症に伴うクリプトコックス症 (肺以外) の疫学動向

日本では、HIV 感染が診断された場合、特に AIDS 指標疾患を発症している際には、最初は診療経験の豊富な HIV 診療拠点病院へ紹介され、初期治療が開始されていることが多い。そこで、日本における HIV 関連日和見合併症の実態を把握する目的で、1995 年より厚生労働科学研究の中で全国の HIV 診療拠点病院を対象とした HIV 関連日和見合併症の発生動向調査が

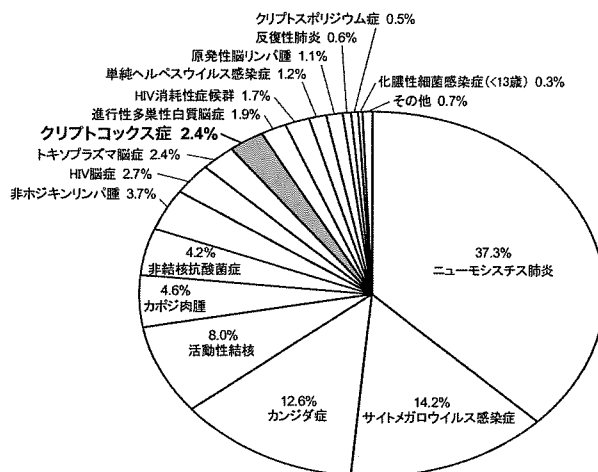


図1. AIDS指標疾患の発生頻度 (1995～2013年)

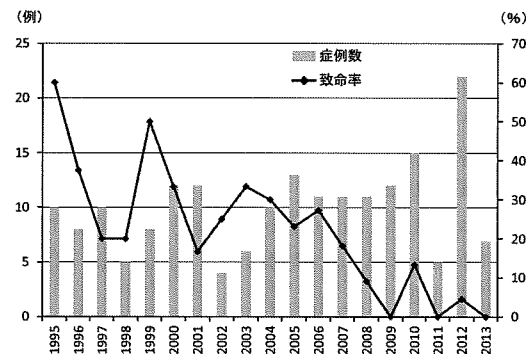


図2. クリプトコックス症の発生数と致死率の推移 (1995～2013年)

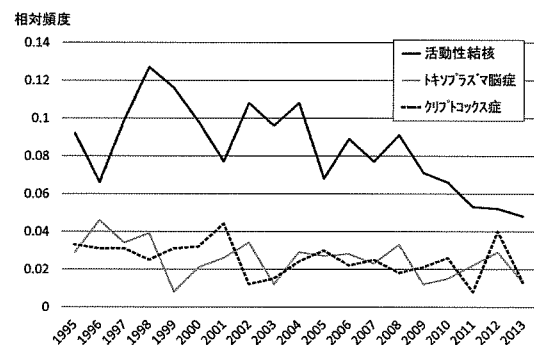


図3. クリプトコックス症の相対頻度の推移 (1995～2013年)

継続的に行われており、今日までに20年間のデータが蓄積されている¹⁾。

本調査は対象施設に対して調査票を郵送し、回答を返送していただくアンケート形式で年1回実施されており、各施設で前年の1月～12月の間に確定診断された AIDS 指標疾患 (23疾患) について、診断根拠と転帰、抗 HIV 治療 (ART) の有無などの情報を収集・集計している。なお、AIDS 指標疾患の動向調査であるため、クリプトコックス症については肺クリプトコックス症のみは集計対象とはなっていない。図1にこれまでに累計された AIDS 指標疾患の発生頻度を示した (1995～2013年)。頻度が高いのはニューモシスチス肺炎 (37.3%)、サイトメガロウイルス感染症 (14.2%)、カンジダ症 (12.6%) であり、クリプトコックス症は全体の2.4%を占めていた。図2にクリプトコックス症の発生数 (実数) と致死率の推移を示した。発生数は年ごとにばらつきが大きい。各年10例前後であり、症例数は横ばいからやや増加している傾向が読み取れる。一方で、転帰には劇的な改善が見られている。これまでの累計193例のクリプトコックス症の致死率は20.7%に達しているが、時系列でみると、2000年以前は50%近かった致死率が、その後急速に低下傾向となっており、2011年以降は5%未満で推移している。生命予後の改善はクリプトコックス症に限らず、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、結核などの他の主要疾患でも確認されており、ART の進歩による免疫能の改善と、各医療機関に

における各種日和見合併症に対するマネジメントの向上が示唆される結果となっている。日和見合併症全数における各疾患の相対頻度の推移を前ページ図3に示した。クリプトコックス症は1~4%の間で推移しており、頻度は決して高くないが、減少傾向はみられていない。

2. HIV 合併例における診断上の注意点

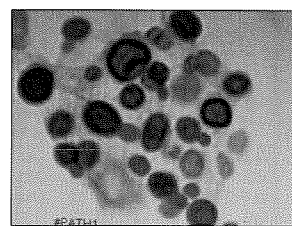
髄膜炎例では頭痛や発熱、意識障害を呈しうるが、免疫不全を反映して炎症反応に乏しいため、病初期には発熱以外の症状が軽微であり、髄膜刺激症状もみられないことが多い。一方で、死亡例の多くは診断の遅れが関連しており、特に意識障害を呈した症例でみられるため、HIV患者の原因不明の発熱では、常に本疾患の可能性を疑うことが早期診断の観点から重要である。髄膜炎例では血清および髄液のクリプトコックス抗原が99%以上で陽性になるとされており、特異度も高いため診断に非常に有用である。髄液検査では蛋白の増加と糖の減少、リンパ球有意の細胞増多がみられるのが典型的であるが、免疫不全の進行に伴い、これらの炎症反応は極めて軽微な場合もあり得るので、必ず墨汁法による菌体の確認と培養検査を提出する。頻度は少ないが、脳実質に病変を形成することもあり、頭部MRIを施行すべきである。Mettaらは51例のHIV患者のクリプトコックス髄膜炎についてレトロスペクティブに検討を行い、血液培養で65.2%、髄液培養で94.1%、髄液の墨汁法で79.1%が陽性であったと報告している²⁾。

著者(照屋)らの施設では、肺クリプトコックス症は他疾患、特にニューモシスチス肺炎などと合併する形で診断されることが多い。万一、見逃した場合には、そのまま髄膜炎へと進展するリスクが高いため、ニューモシスチス肺炎などの確定診断例であっても、画像所見で一部性状の異なる陰影を認める場合には、積極的に本症を疑って除外診断を進めていくことが重要である。

参考文献

- 1) 安岡 彰, 「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」, 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業, 平成26年度総括・分担研究報告書
- 2) Metta HA, *et al.*, Rev Argent Microbiol 34 (3): 117-123, 2002

国立国際医療研究センター病院
エイズ治療・研究開発センター
病棟医長 照屋勝治
市立大村市民病院
副院長 安岡 彰
長崎大学病院感染制御研究センター
助教 塚本美鈴



ニューモシスチス肺炎の確定診断例。右下葉に薄壁空洞あり。同部位の気管支洗浄液よりPAS陽性の真菌(+)。培養は陰性。血清クリプトコックス抗原は8倍であった

図4. ニューモシスチス肺炎と肺クリプトコックス症の合併例

<特集関連情報>

non-HIV 患者における肺クリプトコックス症

緒言

肺クリプトコックス症は主に細胞性免疫不全患者に発症する深在性真菌症であるが、クリプトコックス症の20%は基礎疾患を持たない健康人に発症する¹⁾。大多数はHIV/AIDSをはじめ、悪性腫瘍、腎疾患、膠原病、血液疾患、ステロイド・免疫抑制薬投与や臓器移植後などの基礎疾患を持つ患者に発症する。HIV/AIDSは最大の感染リスク因子であり、HIV/AIDS患者に合併した脳髄膜炎を含むクリプトコックス症の予後はきわめて不良である。従って、HIV/AIDS患者の多い諸外国では、HIV/AIDS患者を背景にしたクリプトコックス症の疫学、診断、治療に関する研究報告が多い。一方、本邦のように、HIV患者が少ない背景において、いわゆるnon-HIV患者におけるクリプトコックス症の疫学、臨床的特徴、治療の実態などは世界的に少ない。我々は、non-HIV患者における肺クリプトコックス症について、長崎大学病院とその関連病院の症例について解析を行い報告した²⁾が、本稿ではそのデータについて概説する。

解析方法

長崎大学病院および関連病院におけるnon-HIV患者に発症したクリプトコックス症自験例について、年齢、性別、基礎疾患、診断方法(抗原価、培養結果)、播種性の有無(脳髄膜炎など)、CT所見、治療内容、治療期間、転帰、予後、治療による抗原価の推移について、診療記録から解析した。クリプトコックス症の診断は培養検査陽性、あるいは病理組織学的にてクリプトコックスが証明された確定診断症例のみを対象とした。

結果

1997~2012年までに診断されたnon-HIV患者における肺クリプトコックス症は151例であった。解析対象の内訳は、男性80例、女性71例、平均年齢は54.0歳であった。基礎疾患を有する例が84例(男性:女性=38:46)、有しない例が67例(男性:女性=42:25)であった。基礎疾患としては糖尿病が27例(32.1%)と

表. non-HIV患者におけるクリプトコックス症の患者背景・基礎疾患の有無による相違

項目	基礎疾患							Wilcoxon test p value
	なし			あり				
	n	median	IQR	n	median	IQR		
年齢	67	41	31	84	63	18.5	<0.0001	
リンパ球数	54	1985.5	573.0	74	1429.0	1218.0	0.03	
好中球数	55	3245.0	2403.0	75	4680.0	4273.0	0.02	
IgG	32	1262.0	435.0	37	1343.0	891.0	0.31	
IgM	32	142.0	71.3	37	145.0	96.0	0.49	
IgA	31	249.0	142.0	37	275.0	169.0	0.39	
TP	48	6.90	0.70	65	6.40	1.40	0.0002	
Alb	42	4.39	0.54	60	3.60	1.29	<0.0001	
CD4/CD8	31	1.50	0.79	37	1.42	0.90	0.53	
CRP	40	0.21	0.33	49	0.84	3.60	0.001	
クリプトコックス抗原	56	16.00	124.00	63	32.00	252.0	0.35	
CD4 counts	17	874.80	282.20	19	637.00	915.2	0.99	

IQR: Inter Quartile Range

最も多く、血液疾患 (HTLV-Iキャリアを含む) が19例 (22.6%), 膠原病 (全身性エリテマトーデスや関節リウマチなど) が19例 (22.6%), 腎疾患14例 (16.7%), 悪性腫瘍11例 (13.1%), 慢性肺疾患11例 (13.1%) であった。また、ステロイド使用者は全体の37%に認められた。

臨床症状について基礎疾患を有しない患者67症例のうち、43例 (64.2%) は無症状で、胸部異常陰影を契機に診断された。有症状者では、咳嗽 (n=15; 22.3%), 喀痰 (n=4; 6.0%), 胸痛 (n=7; 10.4%), 発熱 (n=2; 3.0%) などが認められた。基礎疾患を有する84症例では、39症例 (46.4%) が無症状で、胸部異常陰影を契機に診断された。有症状者では、咳嗽 (n=15; 17.9%), 喀痰 (n=15; 17.9%), 胸痛 (n=3; 3.6%), 発熱 (n=20; 23.8%), その他の症状 (n=19; 22.6%) を認めた。基礎疾患を有する患者と有しない患者の検査所見による相違は、基礎疾患を有する患者は有しない患者に比較して、高齢、低栄養状態 (低タンパク、低アルブミン血症) でリンパ球数が低く、CRP値が高い傾向にあった (表)。151例中、122例に髄液検査が行われており、脳髄膜炎を合併した例は14例で、基礎疾患を有する症例が10例、有しない症例が4例であった。発熱 (57.1%), 頭痛 (35.7%), 食欲不振や嘔吐 (35.7%) が脳髄膜炎の主な症状として認められた。基礎疾患を有しない症例はすべて治療にて改善したが、基礎疾患を有する10例のうち6例は死亡した。予後不良因子としては、高齢、低栄養状態 (低タンパク、低アルブミン血症)、高い好中球数、CRP値があげられた。

肺クリプトコックス症のCT画像所見について、81症例 (基礎疾患あり: 基礎疾患なし=39: 42) について検討したところ、孤立性結節影23例、多発性結節影54例、浸潤影10例を認めた。これらの陰影の性状については、基礎疾患を有する場合と有しない場合で差は認められなかった。基礎疾患を有する例では有しない例に比較して、病変が右中葉により多く分布し、気管支透亮像と30mm以上の直径を有する病変が多く認められる傾向にあった。血清クリプトコックス抗原の抗原価と陰影の性状の相関を比較したところ、図のように、

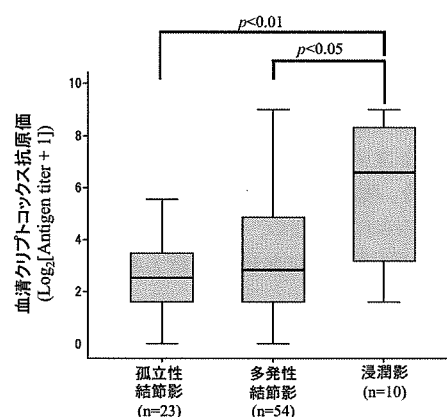


図. non-HIV患者におけるCT所見と血清抗原価の相関

浸潤影を呈する場合は、孤立性、あるいは多発性結節影を呈した例に比較して統計学的な有意差をもって高い値を示すことが示された。

治療について、ほぼ全例でアゾール系抗真菌薬を使用した。3例のみボリエン系抗真菌薬が使用されており、脳髄膜炎を呈した症例を含む3例を除いて、基礎疾患を有する症例で6カ月、基礎疾患を有しない症例では3カ月で治療を終了していた。

治療について、基礎疾患を有しない場合は、83.6%でアゾール系抗真菌薬が使用され、内訳は、fluconazole (n=21; 31.3%), itraconazole (n=4; 5.9%), voriconazole あるいはmiconazole (n=10; 15.0%), これらのアゾール経口真菌薬+5-fluorocytosineの併用 (n=15; 22.4%), amphotericin B (n=3; 4.5%) が使用されていた。一方、基礎疾患を有する場合は、fluconazole (n=30; 35.7%), アゾール系抗真菌薬+5-fluorocytosineの併用 (n=17; 20.2%), itraconazole (n=6; 7.1%), voriconazole あるいはmiconazole (n=10; 11.9%), amphotericin B±5-fluorocytosine (n=4; 4.8%) が使用されていた。治療期間について、基礎疾患を有しない患者でアゾール系抗真菌薬を使用した場合は、平均90日間 (範囲60-110日) 使用され、基礎疾患を有する場合は、3例を除いて、平均6カ月間使用されていた。治療効果と血清クリプトコックス抗原価の変化について、上記の治療期間でほぼすべての症例で血清クリプトコックス抗原価は低下したが、陰性化しない症例も認められた。

考 察

本邦におけるnon-HIV患者における肺クリプトコックス症について、疫学、臨床的特徴、治療の実態などについて解析した。non-HIV患者におけるこのような臨床解析は報告が少なく貴重な報告と思われる。HIV/AIDS以外では、糖尿病、血液疾患、関節リウマチなどの膠原病がその感染危険因子となり、ステロイドの投与歴も重要なリスクとなることが判明した。また、脳髄膜炎を合併しやすい因子や予後予測因子についても新しい知見を得た。さらに、CT所見では、異常所見の大きさ (陰影の大きさ) に応じて、血清クリ

プトコックス抗原価が高くなることや、浸潤影を呈する方が抗原価が高い傾向にあることも証明された。これは、病変部におけるクリプトコックスの菌量（抗原量）と相関があるものと推察される。治療について、基礎疾患、脳髄膜炎の有無に応じて、どちらも認められない場合は、アゾール系薬の3カ月投与、基礎疾患を有し、脳髄膜炎を有しない場合は、アゾール系薬の6カ月の投与が行われ良好な治療成績を認めた。米国 IDSA のガイドラインでは、non-HIV 患者における治療期間は6～12カ月を推奨されている³⁾が、本研究から、少なくとも基礎疾患を有しない場合は、3カ月の治療期間でも十分であることを示しており、この治療については、本邦のガイドライン「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」においても推奨されている⁴⁾。今後も、症例の集積を待って、日本からのエビデンス発信を行っていくことが望ましいと思われる。

参考文献

- 1) Pappas PG, *et al.*, Clin Infect Dis 2001 Sep 1; 33 (5): 690-699
- 2) Kohno S, *et al.*, J Infect Chemother 2015 Jan; 21 (1): 23-30
- 3) Perfect JR, *et al.*, Clin Infect Dis 2010 Feb 1; 50 (3): 291-322

4) 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

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

感染免疫学講座 臨床感染症学分野 泉川公一

<特集関連情報>

クリプトコックス症の治療

クリプトコックス症を治療する際、原則として臨床診断あるいは確定診断された症例に対して標的治療が行われるが、選択される抗真菌薬の種類および投与期間は、宿主の免疫状態や中枢神経系病変の合併の有無などによって異なる。表にその概略を示す。

A. 脳髄膜炎を有する場合

1) 免疫不全状態の場合 (HIV 感染者および固形臓器移植患者): 従来から初期治療におけるフルシトシン (flucytosine; 5-FC) の併用は予後を改善することが知られており¹⁾, 2 週間のアムホテリシン B (amphotericin B; AMPH-B) (0.7～1mg/kg/日) の点滴静注と, 5-FC (100mg/kg/日) 経口投与の併用に引き続き, フルコナゾール (fluconazole; FLCZ) (200～400mg/日) 経口あるいは点滴静注投与による強化・維持治療が行われる。HIV 患者を対象とした最近の無作為化試験では,

表. クリプトコックス症に対する抗真菌薬治療 (米国感染症学会ガイドライン)

脳髄膜炎合併の有無	患者群		治療薬	投与期間	エビデンスレベル
+	HIV 感染者	初期導入	AMPH-B (0.7～1.0mg/kg/日)+5-FC (100mg/kg/日) L-AMB (3～4mg/kg/日)+5-FC (100mg/kg/日) AMPH-B (0.7～1.0mg/kg/日)またはL-AMB (3～4mg/kg/日)	2週間 2週間 4～6週間	A-I B-II B-II
		初期導入の代替療法	AMPH-B+FLCZ FLCZ+5-FC FLCZ ITCZ	— — — —	B-I B-II B-II C-II
		強化療法	FLCZ (400mg/日)	8週間	A-I
		維持療法	FLCZ (200mg/日)	1年以上	A-I
		維持療法の代替療法	ITCZ (400mg/日) AMPH-B (1.0mg/kg/日)		C-I C-I
	固形臓器移植患者	初期導入	L-AMB (3～4mg/kg)+5-FC (100mg/kg/日)	2週間	B-III
		初期導入の代替療法	L-AMB (6mg/kg/日)もしくはAMPH-B (0.7mg/kg/日)	4～6週間	B-III
		強化療法	FLCZ (400～800mg/日)	8週間	B-III
		維持療法	FLCZ (200～400mg/日)	6～12カ月間	B-III
	上記以外の免疫不全および免疫正常者	初期導入	AMPH-B (0.7～1.0mg/kg/日)+5-FC (100mg/kg/日) AMPH-B (0.7～1.0mg/kg/日) L-AMB (3～4mg/kg/日) AMPH-B (0.7mg/kg/日)+5-FC (100mg/kg/日)	4週間以上 6週間以上 4週間以上 2週間	B-II B-II B-III B-II
		強化療法	FLCZ (400～800mg/日)	8週間	B-III
		維持療法	FLCZ (200～400mg/日)	6～12カ月間	B-III
—	軽～中等症の肺クリプトコックス症患者 (免疫抑制患者および免疫正常者)		FLCZ (400～800mg/日)	6～12カ月間	B-III
	重症の肺クリプトコックス症 (免疫抑制患者および免疫正常者)		脳髄膜炎感染症の治療に準じる	12カ月間	B-III
	髄膜、肺への感染なし	クリプトコッカーマあり	脳髄膜炎感染症の治療に準じる	12カ月間	B-III
		単一部位感染 (真菌血症なし、免疫抑制なし)	FLCZ (400mg/日)	6～12カ月間	B-III

AMPH-B, amphotericin B; 5-FC, flucytosine; FLCZ, fluconazole; L-AMB, liposomal amphotericin B; ITCZ, itraconazole

文献4を改変引用

AMPH-B 1mg/kg/日 4週間に5-FC 100mg/日を2週間併用すると、AMPH-B単独群やFLCZ 800mg/日併用群と比較し、生命予後が優れると報告されている²⁾。リボ化AMPH-B (L-AMB) と5-FC併用に関する報告は少なく、エビデンスレベルとしてはまだ低いが、腎機能障害が認められる症例では特にその使用が考慮される。小規模研究ではあるが、L-AMB 4mg/kg/日のAMPH-B 0.7mg/kg/日に対する優位性について報告されている³⁾。一方、固形臓器移植患者では免疫抑制剤としてカルシニューリン阻害薬が使用されている場合が多く、AMPH-Bとの併用で腎機能障害が出現する危険性が高いため、初期治療としてL-AMBと5-FCの併用に引き続き、FLCZ 200～800mg/日の強化・維持療法が推奨されている⁴⁾。初期治療薬の投与期間は、症例ごとの治療反応性を臨床的に評価し、適宜変更すべきであり、治療開始2週間後の髄液培養は、治療効果判定や予後予測などに有効であるといわれている⁵⁾。

2) 1) 以外の免疫不全状態および免疫正常の場合：患者の基礎疾患が極めて多彩（悪性腫瘍、膠原病、腎疾患、血液疾患、ステロイド長期使用など）であるため、抗真菌薬の投与期間や投与量は、個々の症例によって変更を要するが、通常4週間以上のAMPH-BまたはL-AMBと5-FCの併用投与に引き続き、FLCZによる8週～12カ月間の強化・維持療法が推奨されている⁴⁾。

B. 脳髄膜炎を有しない場合

症状が軽症～中等症の肺クリプトコックス症では6～12週のFLCZ 400mg/日が、重症の肺クリプトコックス症およびクリプトコッカーマを有する場合は、脳髄膜炎と同様の治療を12週間行う⁴⁾。本邦のガイドラインでは、脳髄膜炎の合併のない軽症～中等症の肺クリプトコックス症において、基礎疾患のない患者ではFLCZ 200～400mgを3カ月間、何らかの基礎疾患があれば6カ月間の投与が推奨されている⁶⁾。

C. *Cryptococcus gattii* 感染症の治療

C. gattii は *C. neoformans* に比べ、健康人に多く発症し、脳髄膜炎などの中枢神経系感染症を合併する頻度が高く、重症化しやすいことで知られている。また *in vitro* では薬剤感受性であるにもかかわらず、抗真菌薬治療に対し臨床的抵抗性を示すことも多い。*C. gattii* 感染症治療のエビデンスは少なく、米国感染症学会のガイドラインでは *C. neoformans* に準じた抗真菌薬の選択が推奨されている⁴⁾。培養陽性で診断した *C. gattii* 感染症86例（中枢神経系感染症の合併73例、肺病変のみ10例）の最近の後方視的研究によると、AMPH-Bと5-FCの併用投与を中枢神経系感染症が合併した場合は6週間、肺病変に限定した場合には2週間と、短期間の継続で比較的良好な臨床効果が得られたとの報告もある⁷⁾。難治例に対する組換えインターフェロン (IFN)- γ の有効性については明らかではない。

参考文献

- 1) Brouwer AE, *et al.*, Lancet 2004; 363: 1764–1767
- 2) Day JN, *et al.*, N Engl J Med 2013; 368: 1291–1302
- 3) Chen SC, J Antimicrob Chemother 2002; 49: 57–61
- 4) Perfect JR, *et al.*, Clin Infect Dis 2010; 50: 291–322
- 5) Van der Horst CM, *et al.*, N Engl J Med 1997; 337: 15–21
- 6) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン作成委員会編, 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014, 東京
- 7) Chen SCA, *et al.*, Clin Infect Dis 2013; 57: 543–551

国立感染症研究所真菌部 中村茂樹

<特集関連情報>

播種性クリプトコックス症と鑑別をすべき他の真菌症について

クリプトコックス症の播種性病変部位としては中枢神経系、皮膚などが代表的である。中枢神経系病変を併発し、鑑別として重要な真菌症としてはヒストプラズマ症、コクシジオイデス症などがあり、皮膚病変の鑑別として重要な真菌症としてはブラストミセス症、フザリウム症が挙げられる。その他全身播種病型としてのカンジダ症、トリコスボロン症も鑑別として挙げられよう。

1. ヒストプラズマ症

ヒストプラズマ症は米国中央～北東部のミシシッピ渓谷からオハイオ渓谷のほか、中南米、東南アジア、オーストラリア、ヨーロッパ（カプスラーツム型ヒストプラズマ症）、中部および南部アフリカ（特にウガンダ、ガボン、コンゴなど）（ズボアジ型ヒストプラズマ症）を流行地とする輸入真菌症である。なお、明らかな海外旅行歴を持たないヒストプラズマ症患者が報告され、国内発症の可能性が指摘されていることに留意する。ヒストプラズマ症自体は健康者でも発症しうる疾患であるが、感染者が特に乳幼児や高齢者、高用量ステロイド使用者、生物学的製剤使用者、AIDSなどの免疫低下宿主であった場合、播種性ヒストプラズマ症へと進展しやすい。播種病変の部位としては皮膚・粘膜（潰瘍病変など）のほか、骨髄、肝、脾などが多い。中枢神経病変は播種性病変の5～20%を占める。

2. コクシジオイデス症

米国南西部のアリゾナ州、カリフォルニア州南部、ニューメキシコ州南部などの半乾燥地帯のほか、中南米諸国を流行地を持つ輸入真菌症である。極めて感染力が高い疾患として知られ、健康者での発症報告が多い輸入真菌症のひとつである。AIDSや血液悪性疾患、臓器移植患者などの免疫抑制薬使用患者などは播種性コクシジオイデス症発症のリスク因子であるが、妊婦、有色人種も播種性病型の発症リスクとなる。初期の感染が沈静化してから数年後に突如として播種性

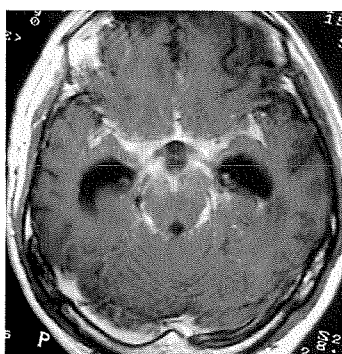


図1. コクシオイドス髄膜炎患者の頭部造影MRI写真。脳底部を中心に髄膜の高信号を認める



図2. 皮膚プラストミセス症の顔面写真
鼻頭部にがんとの鑑別を要する隆起病変を認める
(Courtesy of Dr. David A. Stevens, Sta. Clara Valley Medical Center, Stanford University)

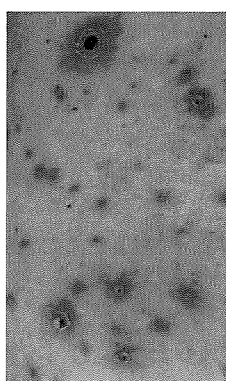


図3. 血液悪性疾患に合併した播種性フザリウム症の皮膚病変

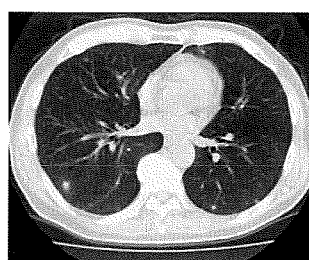


図4. カンジダ血症の経過中に出現した肺びまん性多発結節影

の40%を占めるとされている。

4. フザリウム症

主として植物病原菌として知られるフザリウム属による感染症である。外傷などからの経皮感染(角膜感染も含む)、経気道的感染が主たる感染経路として想定されている。治療中の血液悪性疾患患者などの免疫不全宿主では播種性フザリウム症を発症しうる。播種性病型では血液培養の陽性率が高く、血中 β -D-グルカンの高値を呈する例が多く報告されている。また、皮膚病変を伴うことも特徴である(図3)。

5. その他

血流カンジダ症の経過中に肺にびまん性結節影を呈することがあり、ときにクリプトコックス症との鑑別を要することがある(図4)。また、トリコスポロン症では全身播種を来しやすいことに加えて、血清クリプトコックス抗原が陽性となることがあるので、診断に慎重さが求められることがある。

千葉大学真菌医学研究センター
臨床感染症分野

渡辺 哲 亀井克彦

病変が出現することがあるので注意が必要である。中枢神経病変(髄膜炎が中心)は播種性病変の30~50%を占める(図1)。他に、骨、軟部組織への播種病変が多い。

コクシオイドス症は、感染症法において4類感染症全数把握疾患に指定されている。感染症発生動向調査に基づくデータでは、1999年4月~2015年第36週現在で38例の報告があり、千葉大学真菌医学研究センターの調査では、1937年を最も古い症例として2015年8月までに77例が報告されている。すべて輸入例である(IASR 34: 1-2, 2013および感染症発生動向年別集計・週報 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr.html>; 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情報 <http://clinical-r.pf.chiba-u.jp/mycosis/01.html>)。

3. プラストミセス症

流行地は米国北東部のオハイオ渓谷、ミシシッピ川流域、五大湖周辺などである。一部ヒストプラズマ症の流行地域と重複することに注意する。河川・湖沼流域の湿潤した土壤に棲息する。これまでにわが国における輸入真菌症としての報告はないが、釣りやキャンプ、ラフティングなどのレジャー客などの健康者での発症も報告されている。播種性病変としては皮膚、骨関節、泌尿生殖器の頻度が高い。AIDS、血液悪性疾患、骨髄・臓器移植患者等の免疫抑制薬使用患者などの他、高齢者、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者、担癌患者、黒人では重症化しやすい。皮膚病変は播種性病変の40~80%を占め、皮膚がんとの鑑別も要する所見を呈する(図2)。顔面や頭部に多い。中枢神経播種の頻度は5~10%であるが、AIDS患者では播種性病変

<速報>

エンテロウイルスD68型が検出された小児4症例——東京都

エンテロウイルスD68型(EV-D68)は1962年に発見された呼吸器感染症を呈するウイルスである。日本では2010年と2013年に100例以上の報告があり、2014年に広島県でEV-D68による弛緩性麻痺の報告があった¹⁾。海外では、2014年8月に米国ミズーリ州とイリノイ州でEV-D68による呼吸器疾患のアウトブレイクが発生し、2015年1月までに全米から1,153名の検査陽性患者が報告され、因果関係は確定していないが、14名の死亡例から同ウイルスが検出されている。また、米国コロラド州ではEV-D68による呼吸器疾患のアウトブレイクに関連した12名の弛緩性麻痺あるいは脳神経機能異常を呈した小児患者が報告されている^{2,3)}。2015年9月、東京都立小児総合医療センターへ気管支喘息様症状による呼吸障害で入院する患者が著しく増加した。これらの喘息様症状を呈した患者で通常の呼

吸器ウイルスがPCRで検出されなかったため、EV-D68 アウトブレイクを疑い検体を採取した5名のうち4名からEV-D68が検出された。その詳細を報告する。

症例1: 11歳1か月齢の女児。気管支喘息の既往なし。2015年9月3日朝から咳嗽を認めた。夜に38℃発熱あり。翌4日未明に呼吸苦を主訴に救急外来を受診した。来院時の呼吸回数24回/分、経皮的酸素飽和度87%であった。呼吸困難と低酸素のため、気管挿管を施行され小児集中治療室（以下PICU）へ入院となった。気管支拡張薬吸入への反応が良好であったため、気管支喘息の治療を行った。全身性ステロイド薬、マグネシウム薬、β刺激薬を持続静注で投与した。気管挿管期間は8日間、入院期間は18日間であった。RSウイルス（以下RSV）A型、同B型、ヒトメタニューモウイルス（以下hMPV）、アデノウイルス、コロナウイルス、ボカウイルス、パラインフルエンザウイルス3型、インフルエンザウイルスA型、同B型に関して気管内分泌物を用いてPCR検査、マイコプラズマに関してLAMP法検査を施行したが、すべて検出感度未満であった。同検体を用いて東京都健康安全研究センター（以下健安研）で行ったPCRでEV-D68が陽性となった。

症例2: 7歳1か月齢の男児。幼児期以前に気管支喘息の診断がなされていたが、近年、喘息のコントロールが良好で治療薬の投与なし。2015年9月6日に咳嗽、鼻汁で休日診療所を受診し、気管支喘息発作と診断された。翌7日未明に呼吸困難が強く就眠できず救急外来を受診した。来院時の呼吸回数36回/分、経皮的酸素飽和度92%、陥没呼吸を認め気管支喘息発作の診断で入院となった。入院時RSVおよびhMPV抗原迅速検査は陰性であった。気管支拡張薬吸入、全身性ステロイド薬投与の治療を行い、6日間の入院加療で退院となった。健安研にて鼻咽頭ぬぐい液を用いてPCR検

査を行いEV-D68が陽性となった。

症例3: 5歳3か月齢の男児。気管支喘息の既往なし。2015年9月7日夕方から38℃の発熱、腹痛、嘔吐を認めた。夜間の呼吸は苦しそうであった。翌8日に腹痛が持続するため近医小児科に受診し、胃腸炎の診断がなされた。同日夜に症状が持続するため救急外来を受診した。来院時の呼吸回数60回/分、経皮的酸素飽和度96%、陥没呼吸があり、診察で喘鳴が聴取された。胸部単純レントゲン写真では右側下肺野に透過性低下を認め、気管支拡張薬の吸入を行い呼吸状態が改善したため一旦帰宅となった。翌9日には夜間呼吸困難で救急外来を再受診し、ウイルス性肺炎および気管支喘息発作の診断で入院となった。RSV、hMPV迅速検査は陰性であった。入院し、気管支拡張薬吸入、全身性ステロイド薬投与の治療を行い、1日で退院となった。鼻咽頭ぬぐい液を用いて健安研で行ったPCRでEV-D68が陽性となった。

症例4: 2歳8か月齢の男児。気管支喘息の既往があり、発作時に吸入薬を使用してきた。2015年9月6日に咳嗽を認め、翌7日未明、呼吸困難が強く救急外来に受診した。来院時の呼吸回数60回/分以上で経皮的酸素飽和度85%、著しい陥没呼吸を認めた。気管支喘息発作の診断でPICUにて人工呼吸管理となった。気管支拡張薬吸入、全身性ステロイド薬、マグネシウム薬、β刺激薬持続静注を行った。気管挿管期間は5日間、入院期間は13日間であった。RSVA型、同B型、hMPV、アデノウイルス、コロナウイルス、ボカウイルス、パラインフルエンザウイルス3型、インフルエンザウイルスA型、同B型に関して気管内分泌物を用いてPCR検査、他にマイコプラズマに関してLAMP法検査を施行したが、すべて検出感度未満であった。同検体を用いて健安研で行ったPCRでEV-D68が陽性となった。

EV-D68 同定方法および株の系統樹解析

EV-D68の検出には、VP1領域を対象にしたCODEHOP PCR法^{4,5)}を用いた。試料（鼻咽頭ぬぐい液、気管洗浄液等）からRNAを抽出した後、RT-seminested PCRによりVP1遺伝子を増幅し、PCR-ダイレクトシーケンスに次いでBLAST解析を行った。この結果、4症例すべてからEV-D68が検出された。得られた塩基配列についてMEGA5を用いた分子系統樹解析（MCLモデルによるNJ法）を行った（図）。その結果、検出されたEV-D68はすべてLineage2に帰属した上で、T98AとM148Vのアミノ酸変異が認められるサブクラスターに含まれた^{6,7)}。さらに、2株（1500809/1500810）は2013年のフィリ

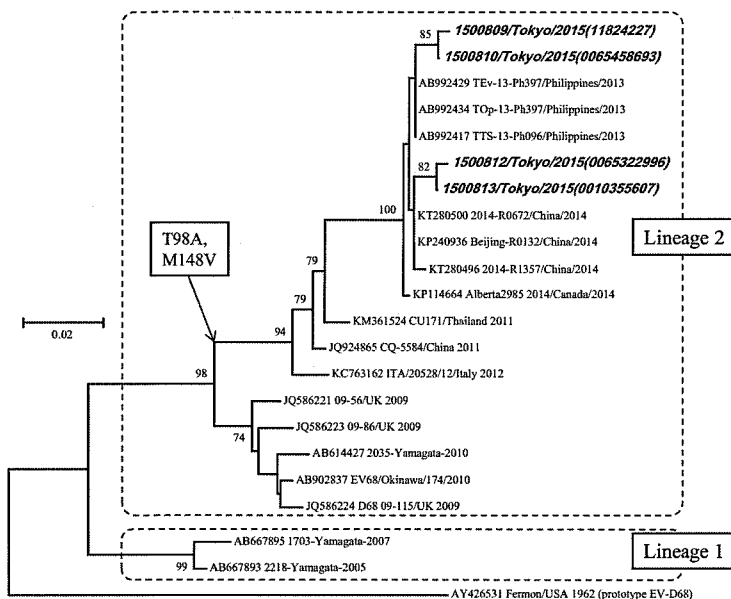


図. EV-D68 VP1領域の塩基配列を用いた分子系統樹

ピン株を中心に形成されるクラスターに含まれ、残りの2株(1500812/1500813)は2014年の中国株を中心に形成されるクラスターに含まれた。なお、ウイルスの分離試験については、現在、継続中である。

最後に

今回経験したEV-D68の4症例は、気管支喘息の既往の有無にかかわらず閉塞性呼吸障害を来している。東京都立小児総合医療センターを受診した事例の中では、弛緩性麻痺や脳神経異常を呈した症例の報告はないものの、今後の動向に注意する必要がある。

参考文献

- 1) 島津幸恵, 久恒有里, 池田周平, 他, エンテロウイルスD-68型が検出された小児・乳児の4症例—広島県, IASR 35: 295-296, 2014
- 2) Midgley CM, Jackson MA, Selvarangan R, *et al.*, Severe respiratory illness associated with enterovirus D68 - Missouri and Illinois, 2014, Morb Mortal Wkly Rep 63: 798-799, 2014
- 3) Messacar K, Shreiner TL, Maloney JA, *et al.*, Lancet 385: 1662-1671, 2015
- 4) Nix WA, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 2698-2704, 2006
- 5) IASR 30: 12-13, 2009
- 6) Imamura T, *et al.*, Rev Med Virol 25: 102-114, 2015
- 7) Furuse Y, *et al.*, J Clin Microbiol 53: 1015-1018, 2015

東京都立小児総合医療センター
 感染症科 伊藤健太 堀越裕歩
 総合診療科 舟越 優 寺川敏郎
 集中治療科 清水直樹
 東京都健康安全研究センター
 鈴木 愛 千葉隆司 秋場哲哉
 岩下裕子 貞升健志

<国内情報>

Brucella melitensis 感染症と診断されたソマリア人男性の1例

このたび我々は発熱と関節痛、背部痛で当院に受診し、*Brucella melitensis* 感染症と診断されたソマリア人男性を経験したので報告する。

症例 51歳男性 ソマリア人

2015年6月17日から2カ月程度滞在予定で来日したが、入国時から腹部膨満と左側腹部痛があったために職場の医務室を受診して対症的に内服加療を受けていた。6月25日頃から体熱感と関節痛が増悪し、38℃台の発熱が続くとして、近医でレボフロキサシン500mgを処方され、6月27日当院紹介受診となった。来院時発熱と左背部痛および左腰背部叩打痛を認め、ソマリアからの渡航者のためギムザ染色およびマラリア迅速

検査(BinaxNOW® Malaria)を施行したがいずれも陰性であった。問診では本患者はソマリアでラクダの肉や乳、チーズなどを摂取する機会があったことがわかった。採血ではWBC 12,200/ μ l (Neut 62.4%), CRP 8.96 mg/dlと高値、尿検査では尿中亜硝酸一、尿白血球反応2+であったが、尿中にグラム陰性小桿菌が多数確認され、超音波検査でも左水腎症を認めた。CT検査では左腎結石、左腎盂腎杯の拡張があり、左腰背部痛は腎盂腎炎によるものと考えられた。以上より当初は一般細菌による腎盂腎炎として尿・血液培養施行の上でレボフロキサシン500mgの処方を継続し帰宅となっていた。6月29日に再受診の際には解熱し症状は消失傾向であったが、採血でCRP 9.93 mg/dlと改善を認めていなかった。

6月27日に当院にて提出されていた血液・尿培養からはいずれも小型のグラム陰性桿菌が検出されていたが、検出に時間がかかり、院内微生物検査室でのIDテスト・HN-20ラピッド(日水製薬株式会社)を用いた同定でも確定し得なかった。渡航歴および生活歴からブルセラ症を疑い、国立感染症研究所に菌株を提出したところ、PCR検査にて*B. melitensis*と診断され、抗体検査は*B. abortus*抗体80倍(ブルセラ・アボルタス菌液:農業・生物系特定技術研究機構製)、*B. canis*抗体20倍(ブルセラ・カニス菌液:化学及血清療法研究所)であった。*B. abortus*の菌液は*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*に対する抗体とも反応するため、PCRの結果も踏まえて*B. melitensis*感染症の診断を得た。治療はDoxycycline (200mg/day)に加えてGentamicin (5mg/kg)の治療を導入し、経過良好である。また、本症例に関して検査技師4名がエアロゾル吸入曝露者としてDoxycyclineおよびRifampicinの3週間の予防内服を必要とし、医師4名が6週間の検温による健康観察を必要とした。

ブルセラ症は家畜を中心として世界でも最も知られている人獣共通感染症の一種であり、地中海沿岸の国々を始めとして、中東、中南米、アジアの一部などを中心に発生の報告がある。日本では感染症法で届出疾患となった1999~2014年まででも30例の報告のみであり、国内では極めて稀な疾患とされる。ブルセラ属菌においてヒトへの感染性を示すと言われているのは*B. melitensis*(自然宿主:ヤギ, ヒツジ, ラクダ), *B. abortus*(ウシ, ラクダ, バイソン), *B. suis*(ブタ, げっ歯類), *B. canis*(イヌ)の4種類である¹⁾。

ブルセラ症は極めて多彩な症状をきたす疾患とされており、1~4週間の潜伏期の後に発熱、倦怠感を中心として肝腫大、脾腫、関節痛、リンパ節腫脹などで発症する。合併症としては骨関節症状が最も多く、神経症状、消化器症状、感染性心内膜炎、睪丸・副睪丸炎、肺炎、皮膚症状なども報告されている。また、不十分な治療、不適切な抗菌薬使用などから5~15%の

症例に再発をされると言われる²⁾。

泌尿生殖器症状として発症するブルセラ症の報告は2～20%前後³⁾とされ、男性はほとんどが辜丸・副辜丸炎であった⁴⁾。本症例は男性での腎盂腎炎として発症しており、ブルセラ症としては稀と考えられた。

治療は一般的にはDoxycycline (200mg/日) の6週間の内服に加え、最初の14～21日間はStreptomycin (1 g/日) 筋肉注射を併用することが推奨される。Streptomycin の代わりにGentamicin (5 mg/kg) を7日間併用するという方法もある。

菌体に汚染された未殺菌の乳製品、肉などの摂取の他に、動物の解体、菌体を含んだエアロゾルの吸入などから感染すると言われており、獣医師、畜産農家、検査技師などはリスクが高い。ブルセラ菌は検査室感染の多い菌として知られ、アウトブレイクの報告も散見されており、現在本邦ではブルセラ症検査マニュアル⁵⁾が作成されている。培養でも検出が遅れることが多いとされ、当初よりブルセラ症が疑われる場合は、検査室での培養を予め延長しておく必要がある。

また、ブルセラ症の検査室内でのアウトブレイクに関しては、原因として多くの場合、当初からブルセラ症を疑わなかったことにあるとされている。流行地への渡航歴がある、またはハイリスクの曝露のある職業の患者において原因不明の発熱、関節痛などを主訴に来院し、培養検体からグラム陰性小桿菌が遅れて検出された場合には、本疾患としての感染対策を考慮すべきという報告⁶⁾もあり、医療従事者のリスクという点からも早期から鑑別に入れる必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 今岡浩一, モダンメディア55巻3号, 2009
- 2) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition
- 3) Bosilkovski M, *et al.*, Int J Infect Dis, 2007 Jul; 11(4): 342-347, Epub 2007 Jan 22
- 4) Qehaja-Buçaj E, *et al.*, The Internet Journal of Infectious Diseases, 2014 Volume 14 Number 1
- 5) ブルセラ症検査マニュアル, 国立感染症研究所 http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/brucellosis_2012.pdf
- 6) Brucellosis - USA: (NY) imported, laboratory

Exposures, ProMED-mail 2015-07-21 21:00:48,
Posted by Ackelsberg J, on Fri 17 Jul 2015

国立国際医療研究センター病院
国際感染症センター

武藤義和 山元 佳 橋本武博 片浪雄一
忽那賢志 竹下 望 早川佳代子 金川修造
大曲貴夫 加藤康幸
国立感染症研究所獣医学部 今岡浩一

<国内情報>

2014年1月～2015年8月における手足口病患者からのエンテロウイルス検出状況 — 高知県

高知県では、2014年7月～2015年8月において手足口病患者からCoxsackievirus A16 (CA16) を主とするエンテロウイルスが多数検出されているのでその概要を報告する。

患者発生状況：高知県では、2014年感染症発生動向調査による手足口病の定点当たりの患者数が第43週から全国平均を上回り始め、第49～52週にかけては注意報値(2.0)を連続して超えた。2014年は夏かぜの一つと言われる手足口病の発生ピークが冬季(第50週)にみられるというこれまではない状況となった。2015年に入り、発生届出数は増減を繰り返しながら全国平均に及ばないものの序々に増加しつつある(2015年8月末)(図1)。2014年末の流行は、県中部と中西部の検査定点から保育施設において乳幼児の間で地域流行があったと報告があり、冬休み前～冬休み中に県中部から中西部において乳幼児の間で中規模の流行があったことが推測される。

ウイルス検出状況：2014年1月～2015年8月において、高知県内の病原体定点医療機関から搬入された手足口病(疑いを含む)患者から採取された検体(咽頭ぬぐい液または便) 107検体についてエンテロウイルスを検索した。検体からのエンテロウイルスの検出は、検体からRNAを抽出後、5'非翻訳領域でスクリーニングRT-PCRを実施し¹⁾、陽性のものについてVP1領域(CODEHOP-snPCR)またはVP4-2領域を目的としたNested PCRによってDNAを増幅し、ダイレクトシーケンシング法で塩基配列を決定した²⁾。決定でき

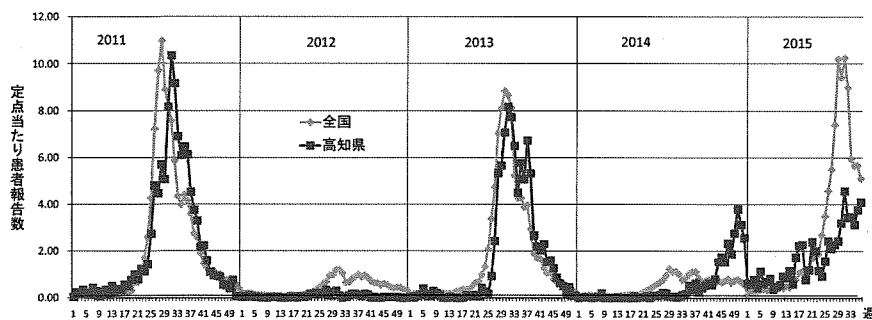


図1. 手足口病定点当たりの患者報告数(2011年第1週～2015年第36週)

表1. 手足口病患者からのウイルス検出

	2014年	2015年 ～8月末
検体数	48	59
エンテロウイルス 検出数 (%)	32 66.7%	45 76.3%
その他のウイルス 検出数 (%)	14 29.2%	11 18.6%
検出 内訳 ウイルス	CA6	0
	CA10	0
	CA16	26
	Echo18	0
	EV71	5
	EV NT	1
	その他の ウイルス	14

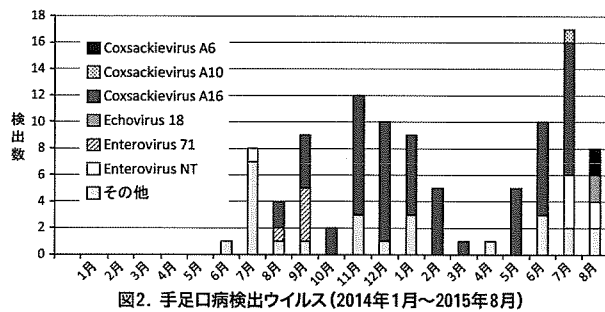


図2. 手足口病検出ウイルス(2014年1月～2015年8月)

た塩基配列はNCBI BLAST検索を用いた相溶性検索によって血清型別の同定を行った。また、エンテロウイルスが検出されなかった検体については、Rhinovirus, Human herpesvirus 1～7型の遺伝子検査を行った。

高知県内において、2014年7～9月の間に手足口病患者(疑いを含む)から検出されたエンテロウイルスはEnterovirus 71 (EV71) (5検体)とCA16 (6検体)であったが、それ以降2014年10～12月の流行期を含め2015年7月までに検出されたエンテロウイルスはCA16が90%以上を占め[CA16 (54検体), CA10 (1検体), Enterovirus NT* (4検体)], 手足口病の主起因ウイルスとなっている。8月に入ってCA6 (2検体), Echovirus 18 (2検体), Enterovirus NT (2検体)が検出された(前ページ表1, 図2)。CA16は2011年の7～9月の間に11検体検出されて以降検出されていなかった。

8月末になっても手足口病の届出数は依然注意報値を超えており、また、9月に入ってからCA9, CA6が数件検出され始めており、今後もエンテロウイルスの動向を注視していきたい。

*Enterovirus NT: VP1, VP2-4領域でシークエンスを行うことができなかったものを5'非翻訳領域でシークエンスを行い、エンテロウイルスと同定されたもの。

参考文献

- 1) 谷脇 妙, 他, 高知衛研報 54: 29-34, 2008
- 2) 病原体検査マニュアル(無菌性髄膜炎)

高知県衛生研究所

戸梶彰彦 谷脇 妙 依光昇子

<国内情報>

コクサッキーウイルスB4型が検出された集団胃腸炎について — 大阪市

胃腸炎の集団感染は発生頻度が高く、世界における子供の死亡の二大要因の一つを占めている^{1,2)}。胃腸炎の原因には、ウイルス・細菌・原虫などが考えられるが、ウイルスによるものが最も頻繁に報告されている^{2,3)}。ウイルス性胃腸炎を引き起こす病原体として、ノロウイルス、サポウイルス、ロタウイルス、腸管アデノウイルス、アストロウイルスがよく知られている⁴⁾。本稿では、コクサッキーウイルスB4型(CVB4)が検出さ

れた胃腸炎集団感染事例について報告する。

2015年5月、大阪市内のX保育所(児童数101名、職員数25名)において胃腸炎集団感染が発生した。患者は28名、年齢は0～5歳(中央値3歳6か月)で、発症日は5月26日～5月29日に集中(53.6%, 15/28)していた(図)。臨床症状として嘔吐(75.0%, 21/28), 下痢(39.3%, 11/28)などの胃腸炎症状の他に、発熱(10.7%, 3/28)が認められた。患者28名中5名の糞便検体を採取し、ウイルス学的検査においては実施したロタウイルスA, 腸管アデノウイルス, ノロウイルス, サポウイルス, アストロウイルス, パレコウイルスについて、すべて陰性であった。そこで、既報のエンテロウイルス(EV) 5' UTRを標的にしたReal-time RT-PCR法⁵⁾にてEVの検出を試みたところ、5検体中4検体でEVが検出された。次に、VP1, VP4を標的にした核酸検査^{6,7)}を実施し、5検体中3検体で核酸の増幅が確認された。PCR産物の塩基配列の決定およびBLAST解析の結果、CVB4が同定された。検出されたCVB4の塩基配列は患者間で100%一致した。EVが検出された4検体中2検体は、Vero細胞を用いた分離培養検査も陽性となり、感染性を有するCVB4の存在が確認された(表)。

コクサッキーウイルスに関連した胃腸炎集団感染事例としては、CVA1⁸⁾, CVB2⁹⁾, CVB3^{10,11)}, CVB5¹²⁾が報告されている。CVB4は、無菌性髄膜炎、上気道炎、心筋炎など多様な疾患を引き起こす¹³⁾。散発的に発生した入院症例を解析した結果、CVB4が検出された患者の17.7% (11/62) で下痢, 32.3% (20/62) で嘔吐を起こしていたとの報告があるが¹⁴⁾、調査した限り、胃腸炎の集団感染事例からCVB4が検出された報告は無い。本事例では、検出されたCVB4の塩基配列が患者間で100%一致した点、同時期にCVB4による地域流行が確認されていない点から、CVB4が本事例に関与

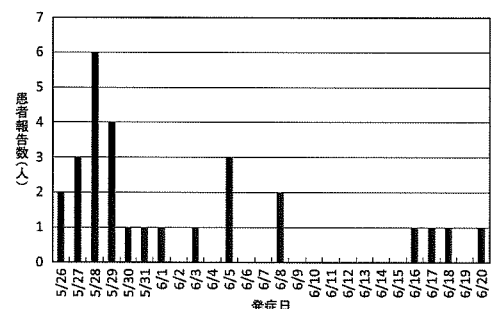


図. 発症日別患者報告数

表. 患者情報とエンテロウイルス検査結果

No.	患者情報				エンテロウイルス検査結果			
	年齢	発症日	検体採取日	症状	Real-time RT-PCR(Ct値)	RT-nested PCR VP1	RT-nested PCR VP4	ウイルス分離 (Vero細胞)
1	2歳	5月26日	6月3日	嘔吐	+	(29.9)	—	+(CVB4)
2	4歳	5月28日	6月2日	嘔吐	+	(32.7)	+(CVB4)	+(CVB4)
3	0歳	5月28日	6月1日	下痢	+	(34.9)	+(CVB4)	—
4	0歳	6月1日	6月1日	下痢	—	—	—	—
5	1歳	6月5日	6月8日	下痢、嘔吐	+	(37.0)	—	—

※検出されたCVB4のVP1, VP4の塩基配列は患者間で100%一致。

した可能性があると考えられた。

なお、関係保健福祉センターでは、感染拡大防止のため、施設内の消毒や患者の吐物・糞便の適切な処理、および手洗いなどの衛生指導を行っており、その後、当該施設における患者は終息している。

本事例に関して疫学調査等の情報収集にご協力いただいた関係保健福祉センター各位に深謝いたします。

参考文献

- 1) United Nations Children's Fund, Pneumonia and diarrhea, Tackling the deadliest diseases for the world's poorest children, 2012
- 2) Elliott EJ, BMJ 334: 35-40, 2007
- 3) Harada S, *et al.*, J Med Virol 81: 1117-1127, 2009
- 4) Sanela S, *et al.*, J Clin Microbiol 45: 1389-1394, 2007
- 5) Kaida A, *et al.*, Jpn J Infect Dis 67: 469-475, 2014
- 6) 国立感染症研究所, 無菌性髄膜炎 病原体検査マニュアル
- 7) Nix WA, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 2698-2704, 2006
- 8) Townsend TR, *et al.*, Lancet 1: 820-823, 1982
- 9) 春木, 他, IASR 15: 169, 1994
- 10) Felici A, *et al.*, Arch Gesamte Virusforsch 11: 592-598, 1962
- 11) Oishi I, *et al.*, Biken J 22: 21-24, 1979
- 12) 西沢, 他, IASR 11: 125, 1990
- 13) Crowell RL, *et al.*, Curr Top Microbiol Immunol 223: 1-11, 1997
- 14) Lee CJ, *et al.*, PLoS One 9 (2): e87391, 2014

大阪市立環境科学研究所

上林大起 改田 厚 阿部仁一郎 久保英幸
山元誠司 入谷展弘 西尾孝之

大阪市保健所

伯井紀隆 森 宏美 西 貴美 安井典子
榊田晴美 細井舞子 青木理恵 坂本徳裕
廣川秀徹 半羽宏之 松本健二 吉村高尚

<外国情報>

2015年メッカ巡礼 (Hajj) 目的のサウジアラビアへの渡航者の健康管理

サウジアラビア保健省は、2015年の巡礼 (Hajj と Umra) シーズンに向け、入国時の要件と勧告を出した。

黄熱: 黄熱のリスクのある国や地域 (アフリカ諸国や南アメリカ諸国) からの全渡航者は、渡航10日前までに接種した黄熱ワクチンの接種証明書が必要である。証明書のない場合は、ワクチン接種日もしくは感染推定期間最終日のうち早い方から6日間は厳格なサーベイランス下におかれる。

髄膜炎菌性髄膜炎: 巡礼もしくは季節労働の目的で

の全渡航者は、渡航前3年以内～10日前までの4価多糖体 (ACYW) ワクチン接種証明書が必要となる。渡航者の国の保健当局は2歳以上の小児および成人に対して4価多糖体 (ACYW) ワクチン1回接種を保障すべきである。さらにアフリカ髄膜炎ベルト諸国からの渡航者 (12歳以上の小児および成人) はシプロフロキサシンの予防内服が必要となる。

ポリオ: ポリオウイルスの土着株による国内伝播が継続している国 (アフガニスタン, ナイジェリア, パキスタン) や、輸入野生型ポリオウイルスまたはワクチン由来ポリオウイルスの伝播が過去12カ月以内に認められた国 (カメルーン, ソマリア), ポリオウイルス感染のリスクのある国や地域 (赤道ギニア, エチオピア, イラク, シリア・アラブ共和国, ヨルダン川西岸地区・ガザ地区, イエメン, 2015年5月16日現在) からの渡航者は、入国ビザを取得するために年齢, ポリオワクチン接種歴にかかわらず、過去12カ月以内～渡航4週間前までの生ワクチンもしくは不活化ワクチン接種証明書が必要である。同時に、サウジアラビア入国時に1回の経口生ポリオワクチンの接種を行う。ポリオ根絶国であっても、渡航者からの輸入感染の可能性がある国では (例: インド, インドネシア), 渡航者へのポリオワクチン接種を推奨する。

季節性インフルエンザ: 国外からの巡礼者, 特に重症化リスクのある5歳未満の小児, 妊婦, 高齢者, 基礎疾患のある者は、サウジアラビア入国前に直近の (2015年南半球の) 季節性インフルエンザワクチン接種を行うことが推奨される。

健康教育: 各国の保健当局は、巡礼者に対して感染症の症状, 感染経路, 合併症の知識や予防の重要性について情報提供を行うこと。

食べ物: 巡礼者によるサウジアラビアへの生ものの持ち込みは禁止される。缶詰 (密閉されたもの) や点検可能な容器に入れられたもので、滞在期間に必要な一人分の量のみ持ち込みが許可される。

国際的アウトブレイクへの対応: 65歳以上の高齢者, 慢性疾患を持つ者, 免疫不全者, 悪性疾患患者, 終末期患者, 妊婦, 12歳以下小児は、安全のため巡礼参加の延期を勧告する。また、全巡礼者は、呼吸器感染症の伝播を防ぐため、以下に示す一般的な衛生的対応を行うよう助言している。手指衛生, 咳エチケット, 眼・鼻・口を手で触らない, 人混みでのマスク着用, 体調不良者との直接的な接触や持ち物の共有を避ける, 個人の身体の清潔を保つ, 動物 (特にラクダ, 病気の動物) との接触を避ける, ラクダの生乳や尿を飲まない, 不適切に調理された肉を摂取しない, 等である。

ワクチンで予防可能な疾患に対して適切なワクチン接種を行うことが全渡航者に強く求められている。

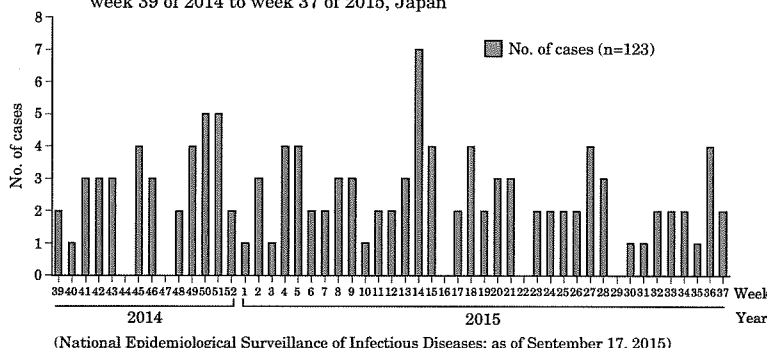
(WHO, WER, 90 (31): 381-392, 2015)

(抄訳担当: 感染研・金井瑞恵, 島田智恵)

Cryptococcal infections—a review	185	Differential diagnosis of disseminated cryptococcal infection from other fungal infections	192
Cryptococcal infection in the world— <i>C. gattii</i> and other <i>Cryptococcus</i> infections	186	Detection of enterovirus D68 from 4 pediatric cases, September 2015—Tokyo	193
The first clinical case of <i>Cryptococcus gattii</i> genotype VGIIa infection in Japan	187	A Somali male diagnosed with <i>Brucella melitensis</i> infection, June 2015	195
Cryptococcal infection among HIV-infected patients in Japan, 1995–2013	188	Detection of enteroviruses from hand, foot and mouth disease patients from January 2014 to August 2015—Kochi Prefecture	196
Pulmonary cryptococcal infection among non-HIV infected patients, 1997–2012	189	Gastroenteritis outbreak from which coxsackievirus B4 was detected, May 2015—Osaka City	197
Treatment of cryptococcal infection	191		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Disseminated cryptococcal infection in Japan (2014 Week 39–2015 Week 37)

Figure 1. Weekly number of reported disseminated cryptococcal infection cases,
week 39 of 2014 to week 37 of 2015, Japan

Cryptococcal infection is caused by infection of a fungi belonging to the genus *Cryptococcus*, usually present in the soil or other environments. The route of infection is inhalation or via a skin injury. No person-to-person infection has been reported. Infections spreading systemically and/or to the central nervous system (CNS) are classified as disseminated cryptococcal infection (see p. 185 of this issue).

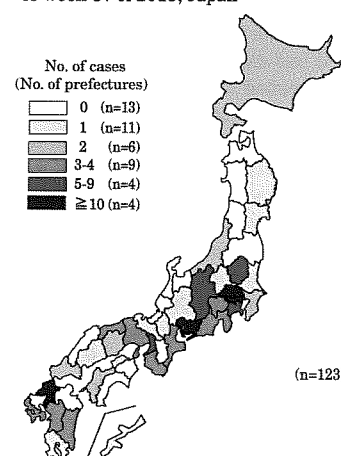
Disseminated cryptococcal infection is a category V infectious disease under the Infectious Diseases Control Law. All cases shall be notified within 7 days after the diagnosis. The notification criteria, including detection of *Cryptococcus* in the cerebrospinal fluids, blood or otherwise sterile clinical specimens and/or presence of *Cryptococcus* capsular antigen in the cerebrospinal fluids, are found in <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/36/428/de4281.pdf>.

Although disseminated cryptococcal infection can occur among otherwise healthy persons, risk factors include diabetes, malignant tumors, hematological diseases, renal diseases, collagen diseases, HIV infection, and use of steroid and other immunosuppressants. Factors that lead to systemic infection or the mechanism of the pathogen's high affinity to CNS have not been well elucidated. Antifungal chemotherapy is used for treatment, but often requires a long period of time, even for healthy persons (see p. 191 of this issue).

Fungi belonging to the genus *Cryptococcus* have a thick capsule. There are two species, *C. neoformans* and *C. gattii*, which are differentiated genetically. *C. neoformans* is distributed worldwide and grows in bird droppings. *C. gattii* is localized in tropical and subtropical regions such as Australia, and detected from trees such as *Eucalyptus camaldulensis*. Compared with *C. neoformans*, *C. gattii* infections tend to be more severe and occur more frequently among otherwise healthy persons (see pp. 186 & 191 of this issue).

In Japan, *C. neoformans* infection cases have been reported frequently. While *C. gattii* infections, associated with high case fatality and linked to environmentally-derived regional clusters, have been reported in recent years from North America (see p. 186 of this issue), environmental *C. gattii* colonization has not been reported in Japan. However, with the report of a *C. gattii* infection case with no known travel history to an endemic region and no known suspected infection source (see p. 187 of this issue), disseminated cryptococcal infection was added as a notifiable category V infectious disease, under the Infectious Diseases Control Law on 19 September 2014; the aim was to facilitate epidemiological investigation of cryptococcal infections, including those caused by *C. gattii*.

Figure 2. Reported number of disseminated cryptococcal infection cases, by prefecture, week 39 of 2014 to week 37 of 2015, Japan



(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Monthly number of reported disseminated cryptococcal infection cases by gender, September 2014-September 2015, Japan

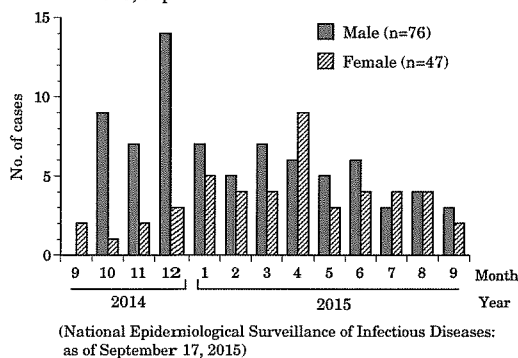


Figure 4. Age distribution of disseminated cryptococcal infection cases by gender, week 39 of 2014 to week 37 of 2015, Japan

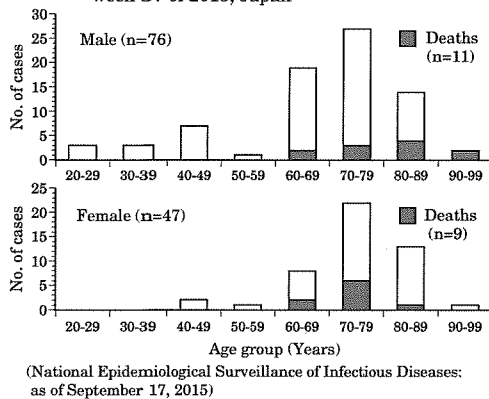


Table. Clinical signs and symptoms of disseminated cryptococcal infection cases reported, as recorded on the notification form

Clinical signs and symptoms	Total (n=123)	Immune competent (n=18)	Immunocompromised (n=105)
Fever	74 (60%)	9 (50%)	65 (62%)
Disturbance of consciousness	53 (43%)	10 (56%)	43 (41%)
Fungemia	47 (38%)	4 (22%)	43 (41%)
Headache	37 (30%)	8 (44%)	29 (28%)
Respiratory symptom	30 (24%)	5 (28%)	25 (24%)
Abnormal chest roentgenogram	25 (20%)	3 (17%)	22 (21%)
Stiff neck	16 (13%)	3 (17%)	13 (12%)
Central nervous system lesion	13 (11%)	3 (17%)	10 (10%)
Rash	11 (9%)	—	11 (10%)
Convulsion	5 (4%)	3 (17%)	2 (2%)
Paralysis	1 (1%)	—	1 (1%)
Erythema	1 (1%)	—	1 (1%)
Endophthalmitis	—	—	—
Bone lesion	—	—	—
Other	11 (9%)	1 (6%)	10 (10%)

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of September 17, 2015)

National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID)

From week 39 of 2014 when disseminated cryptococcal infection became a category V infectious disease till week 37 of 2015, 123 cases were reported from 34 of the 47 prefectures (prefectures with the largest number of reported cases were Tokyo 12; Saitama 11; Aichi 10; Fukuoka 10; Kanagawa 9; Nagano 7; Osaka 7; Tochigi 5) (as of 17 September 2015) (Fig. 1 & Fig. 2). The reported annual incidence per 1,000,000 population was 0.97 (prefectures with the highest reported annual incidence were Tottori 6.97; Yamanashi 3.57; Nagano 3.32; Wakayama 3.09; Miyazaki 2.69; Tochigi 2.53; Nagasaki 2.16; Fukuoka 1.96). No seasonality was observed for disseminated cryptococcal infections (Fig. 3).

Sex and age distribution: Among the 123 cases, 76 were male and 47 were female (male to female ratio: 1.6). The median age was 74 years (range: 20-99 years). Cases 60 years or older (106 cases) occupied 86% of all cases (82% among male cases and 94% among female cases) (Fig. 4). Twenty cases (16%; 11 males and 9 females) had died at the time of notification; the median age was 77 years (range: 60-91 years).

Suspected infection route and underlying health conditions: Among the 123 cases, 105 cases (85%), consisting of 68 males (89% of male cases) and 37 females (79% of female cases), had underlying conditions or were immunocompromised. Twelve cases (10%) (8 males; 4 females) had history of contact with the feces of birds such as pigeon or chicken. Thirteen cases had no known risk factors. Seven cases had more than one suspected risk factor listed. Though cryptococcal infection is an indicator of AIDS, there were only 8 cryptococcal infection cases with HIV/AIDS (all males; age 31-50 years) (see pp. 188 & 189 of this issue).

Clinical picture: The table lists the reported cases' clinical signs and symptoms, as recorded on the notification form. Sixty percent of the cases had fever. Other reported clinical signs and symptoms included disturbance of consciousness, fungemia, central nervous system lesion, respiratory symptoms, abnormal chest roentgenogram, etc.

Laboratory diagnosis: Among the 123 cases, 108 cases (88%) were diagnosed by detection of *Cryptococcus* in blood and/or cerebrospinal fluid specimens, 63 cases (51%) by detection of *Cryptococcus* capsular antigen by latex agglutination, and 34 cases (28%) by histological and cytological detection of encapsulated yeast cells in cerebrospinal fluid (some cases were diagnosed by more than one method). Under the current surveillance system, the respective proportion of infections caused by *C. neoformans* and *C. gattii* is unknown.

Summary

Japan has so far not experienced a cluster of epidemiologically-linked cryptococcal infection cases. The newly established surveillance system under NESID will further elucidate the epidemiology and the clinical picture of disseminated cryptococcal infections in Japan. It is hoped that potential risk factors may be identified, preventive measures may be developed, and early outbreak detection and intervention strategies may be established.

Latency of *Cryptococcus* ranges from several months to several years. As cryptococcal infection may become serious even among otherwise healthy persons, it is critically important that clinicians suspect cryptococcal infections at an early stage, while differentiating it from other fungal infections such as *Coccidioides* (IASR 34: 1-2, 2013) (see p. 192 of this issue). As cryptococcal infection treatment may occasionally fail, development of vaccines and new therapeutics are needed.

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infectious, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.