



2014年12月10日放送

「重症クリプトコックス症～*C. gattii* 感染症を中心に～」

国立感染症研究所 真菌部部长
宮崎 義継

はじめに

最近クリプトコックス症についての公衆衛生学的な重要性が、遅まきながら認識され、平成26年9月より感染症法の5類全数把握疾患と規定されました。届出における定義は、クリプトコックス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場合や、脳脊髄液のクリプトコックス莢膜抗原が陽性となった場合です。

本日は、これに関連して重症のクリプトコックス症についてクリプトコックス・ガッティ感染症を中心に話します。

クリプトコックス症とは

クリプトコックス症は、普通の生活をしているヒトに感染して、一般の外来で診断される真菌感染症で、全身に播種すれば死亡することがある疾患です。市井感染としてみられる深在性真菌症のうち、わが国では最も頻度が高い事が知られています。なお、深在性真菌症とは、血流感染や、播種により全身に拡がった真菌症、または、もともと内臓に病変が認められる真菌症を意味しており、白癬などの表在性真菌症と区別されています。診断のきっかけは、肺や皮膚の病変、脳髄膜炎を疑う症候であることが多いようです。

クリプトコックス症の原因真菌は、わが国では殆どが *Cryptococcus*

表1 主なクリプトコックス属

- ***Cryptococcus neoformans***
 - ・serotype: A, AD, D
 - ・わが国では95%がserotype A(残りはD, AD)
 - ・感染源=ハト、ニワトリの糞で汚染された土壌
 - ・比較的強毒株
 - ・(serotype A=*C. neoformans* var. *grubii*)
 - ・(serotype D=*C. neoformans* var. *neoformans*)
- ***Cryptococcus gattii***
 - ・serotype: B, C
 - ・分離はオーストラリアを中心とした熱帯、亜熱帯地域(特定種のユーカリの木に生息、コアラは親和性が高い)
 - ・British Columbia (Canada)でアウトブレイク、
 - ・米国西海岸へ拡大

neoformans であることが知られていますが、オセアニアや東南アジアでは *C. gattii* も原因菌種として以前から認知されています。以下、*Cryptococcus neoformans* をネオフォルマンズ、*Cryptococcus gattii* を単にガッティと云うことにします。(表1)

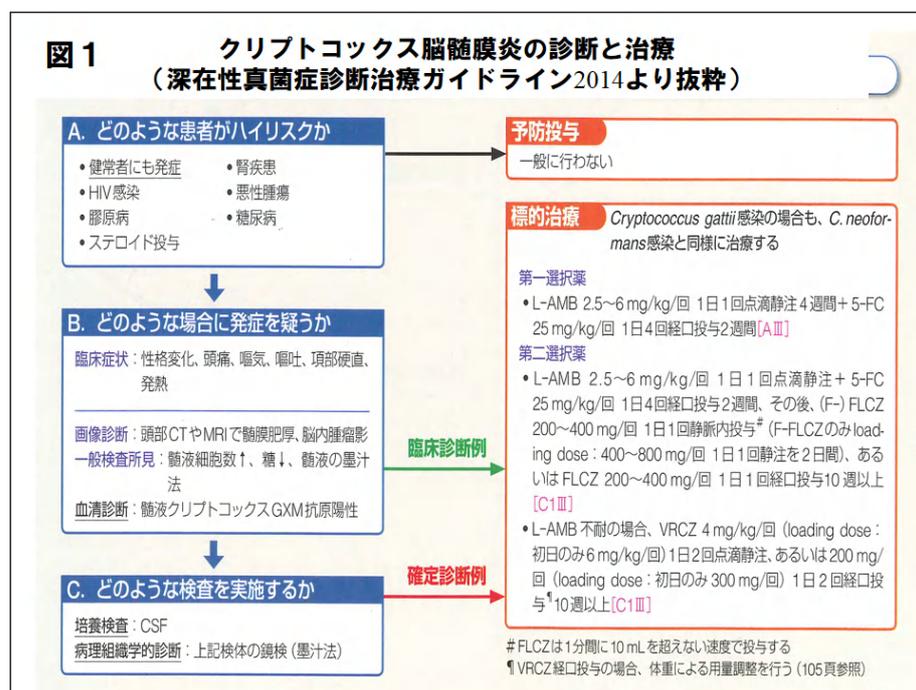
診断と治療

診断については、病変部より採取された検体から、原因真菌が分離できれば診断は確定します。脳脊髄液では墨汁法により直接鏡検で確認できる場合もあります。菌種の最終的な同定は遺伝学的に行われています。

真菌が培養されない場合でも有効性の高い補助診断法として、いわゆる莢膜抗原といわれるグルクロノキシロマンナンを検出する方法があり、検査キットも市販されています。症状等がクリプトコックス症に合致し、かつ、グルクロノキシロマンナンが陽性であれば臨床的にクリプトコックス症と診断します。ガッティ感染例でもグルクロノキシロマンナンは陽性になりますので診断に有用ですが、ガッティ感染例における感度や特異度が *C. neoformans* 感染例とどの程度異なるかについての詳細な検討は今後の課題となっています。

治療にはアムホテリシン B 製剤やフルシトシン、アゾール系抗真菌薬などが有効です。

脳髄膜炎やその他の播種性病変をみた場合には、アムホテリシン B 製剤とフルシトシンを併用して初期治療を行うことにより予後が改善することが示されていますので、併用療法が原則となります。その後、アゾール系薬にスイッチして維持療法を行います。(図1)



感染経路

感染経路については、土壌や樹木などの生活環境中に生息する真菌が空中を飛散し、ヒトが経気道的に吸入することでまず呼吸器感染症を発症するか、あるいは、皮膚等に

感染すると考えられます。

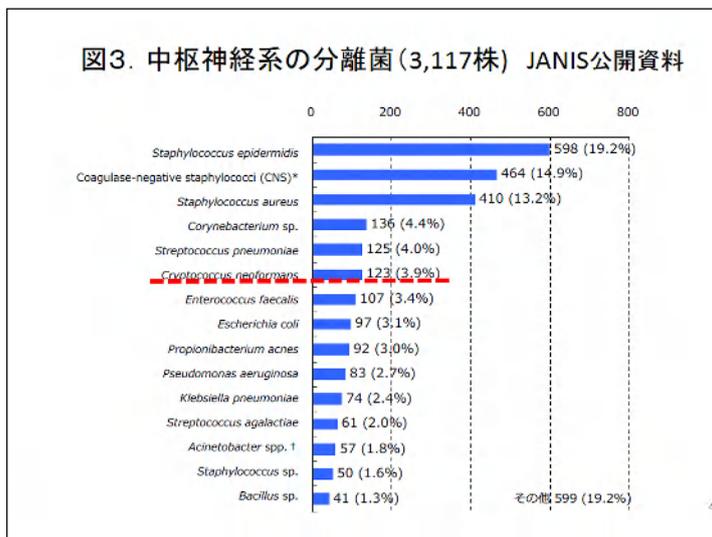
鳩や鶏など鳥類の堆積糞から、クリプトコックス属真菌が分離される場合があることが知られていて、鳥類の飼育歴や接触歴が聴取されています。海外では籠で飼っていたインコの糞から真菌に感染したと考えられる症例の報告もあります。しかし、鳥類の腸管にクリプトコックス属が定着しているわけではなく、環境に存在する真菌が堆積糞に飛散してきて糞中で増殖するものと理解されています。実際に発症した患者さんでは、鳥類との接触歴が無いことも普通です。

一旦、肺などに感染した真菌は血行性に播種する場合があります。播種性の病態として脳髄膜炎が多くみられますが、皮膚、骨、副腎等にも播種することがあります。重症という視点から、クリプトコックス症を考えると脳髄膜炎をはじめとする播種性クリプトコックス症が最も重要かと思います。(図2)



わが国の重症クリプトコックス症の疫学

国内では厚生労働省の院内感染対策サーベイランスから中枢神経感染症の原因菌の頻度が公開されています。例えば2013年1月から12月の髄液検体 分離菌 3,117 株のうち 123 株 (3.9%) が *neoformans* と報告されています。菌種が判明しているものでは黄色ブドウ球菌 410 株 (13.2%)、肺炎球菌 125 株 (4.0%) に次ぐ頻度であり、クリプトコックス脳髄膜炎が日本における中枢神経系の感染症としてきわめて重要な疾患であることがわかります。(図3)



また、クリプトコックス症はエイズの指標疾患の一つですので、エイズに合併したクリプトコックス症例数がエイズ動向委員会から公表されていて、2000年以降は年間数例程度です。HAART導入以前にはエイズ患者に高頻度にみられていましたが、近年では

HIV 感染が制御されるようになり、HIV 感染者のクリプトコックス症例数は以前と比較して少なくなっています。

このような疫学調査から考えると、わが国では非 HIV 患者に起こるクリプトコックス症が一般の医療機関で診断、治療されることが多いと推定されます。

現在、クリプトコックス症のうちガッティが占める割合についてですが、2013 年に国内でヒトのクリプトコックス症の原因菌種を調査した結果では、90%以上が *neoformans* で、3%程度がガッティでした。

次に、いま、なぜ、ガッティが問題視されているかについてです。それは、ガッティ感染であることが、播種し重症化にいたる独立した因子であることが疑われているからです。重症クリプトコックス症となる一般的な因子としては、基礎疾患が重篤であったり、免疫抑制剤を使用しているなどの要因が知られていますが、そこに、新たにクリプトコックス・ガッティという菌種が重症化の危険因子として注目されているわけです。

C. gattii 感染症の背景と日本の現況

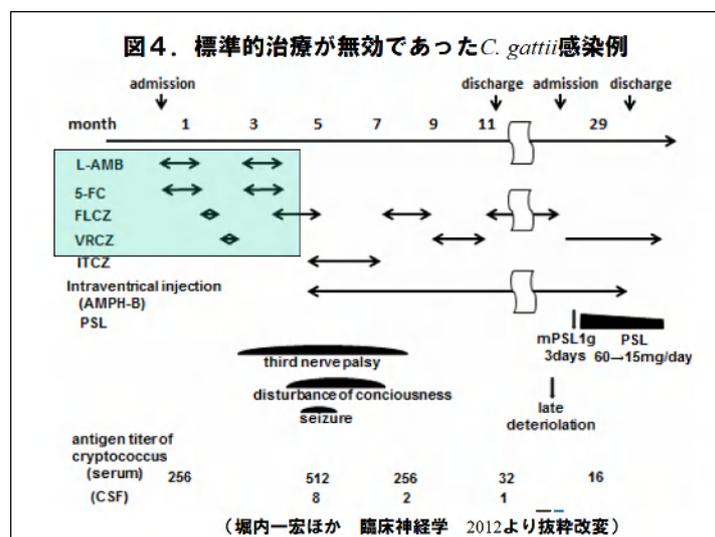
従来から、東南アジアやオセアニア等ではヒトのガッティ感染症が知られており、これらの国々への旅行の際に感染したと推定されるガッティ症例がわが国でも報告されていました。

ところが、ご存知のように 1999 年頃から北米のカナダにおいて、それまで北米には生息してないと考えられていたガッティが emerging pathogen としてアウトブレイクを起こし調査が行われました。

主に遺伝子型の VGIIa、VGIIb、VGIIc に属する株が原因であったため、これらは、まとめて通称で、北米アウトブレイク株とも云われます。現在はバンクーバーから米国の西海岸へ拡大し、米国 CDC から 20%程度の高い致死率が報告されています。2010 年にわが国の患者さんから北米アウトブレイク株と同一遺伝子型のガッティ感染例が報告されました。この患者さんは流行地への渡航歴は明確では無かったため感染経路について疑問が生じ、国内感染の可能性も否定できないと考えられていました。

この 2010 年以降、2014 年 8 月末現在で 5 例のガッティ感染症が国内で確定されています。

その中のある患者さんの経過を紹介します。明らかな免



疫低下の因子は無く、肺と大脳に病変が確認されました。肺病変からクリプトコックスが分離され、クリプトコックス症の治療が開始されています。中枢神経系に病変が存在していたため、アムホテリシンB製剤とフルシトシンの併用が行われましたが、神経症状の増悪が認められ治療効果が不十分と判断されました。つまり、この患者さんでは重篤な基礎疾患が無いにもかかわらず、標準的治療が無効でした。(図4)

また、別の患者さんは一度も海外渡航の経験がありませんでしたが、分離されたガッティは北米アウトブレイク株と同一の遺伝子型でした。このことから、ガッティの国内感染が疑われている状況です。

まとめ

クリプトコックス症は、わが国で誰にでも起こりうる深在性真菌感染症のうち最も頻度が高いものですが、重症のクリプトコックス症は、死亡に至ることのある重篤な疾患であることや、北米では高病原性とされるガッティによるアウトブレイクが認められ高い致死率が報告されている状況などから、わが国でも全数把握疾患となりました。2010年以降、わが国の確定されたガッティ感染症は5例程度ですが、今後、全数把握により実態が明らかになり、もしアウトブレイクがみられるような場合には速やかな対策が可能と考えられます。

一般的な診断法や治療法は確立していますが、ガッティ感染例ではきわめて重篤な症例も存在するため、疫学調査や適切な治療法などに関する検証が進められることが期待されます。