

○ モノネガウイルス (*Mononegavirales*) 目

フィロウイルス (*Filoviridae*) 科

オルソエボラウイルス (*Orthebolavirus*) 属

マイナス鎖一本鎖 RNA エンベロープを有する。

長さは時に 10 μm (通常 974nm~1086nm) にも及び、*filo* = *thread-like* の名称の所以となる。
直径は 80 nm。

○ エボラ出血熱 *Ebola hemorrhagic fever*

1976 年 スーダン 284 人が発症 致命率 53 %

(*Sudan ebolavirus* – *Orthebolavirus sudanense*)

1976 年 ザイール 318 人が発症 280 人死亡 (致命率 88 %)

(*Zaire ebolavirus* – *Orthebolavirus zairense*)

この内、病院スタッフ 17 人中 13 名が罹患、11 名死亡。

1935 年ザイールのヤンブクにヤンブク教会が建てられ、

1976 年当時、120 のベットを有し、6,000~12,000 人/月の外来患者を診察していた。

毎朝 5 本のシリンジと 5 本の針を開け、温水ですすいで使い回していた。

[症状]

2~19 日の潜伏期の後、発熱 (39 °C 以上)、頭痛、倦怠感、筋肉痛、咽頭痛などで発症。5~6 病日には皮膚、消化管出血が起こり始め、重症例では大量の下血を伴う。多くは 9 日以内にショック症状を呈して死亡する。エボラに特有の症状はない。感染者の 1 %未満であるが 1 年以上にわたり持続感染が認められる。

[治療]

回復期患者血漿の輸注も過去に行われたが、中和抗体を含まず無効と考えられている。最近ワクチンが開発され、流行地や感染確率が高い状況での接種が認められている。また、2 つの組み換えモノクローナル抗体 (REGN-EB3 と mAb114) の有効性が FDA により承認された。

[その他のフィロウイルス]

1989 年 フィリピンから米国に搬入されたカニクイザルから

Reston ebolavirus (– *Orthebolavirus restonense*) 分離 … ヒトには無症候であった。

1994 年 西アフリカ チンパンジーより女性学者が感染

Cote d'Ivoire ebolavirus (– *Orthebolavirus taiense*) 分離 … 1 例のみのヒト感染は軽度の熱性疾患。

2008 年 ウガンダで 37 名死亡。新種の *Bundibugyo* (ブンディブギョ) *ebolavirus* (– *Orthebolavirus*

bundibugyoense) が分離、命名された

致死率 116 名中 39 名死亡、34%

その他、人への感染例の無い (コウモリから分離) *Orthebolavirus bombaliense* がある。

オルソマールブルクウイルス (*Orthomarburgvirus*) 属

○ マールブルグ病 Marburg virus disease

Marburg virus (*-Orthomarburgvirus marburgense*)

1967年 ウガンダから輸入されたアフリカミドリザルの腎細胞

初代培養をしていた実験技術者が

ドイツのマールブルグ

ユーゴスラビアのベオグラード

} の2ヶ所で同時期に発症

31名中7名 (23%) が死亡した。

2004~2005年アンゴラでは374名中329名死亡 (88%)

○ まとめ ○●○○○

エボラ、マールブルグ共に宿主野生動物はオオコウモリが想定されている。

B型肝炎ウイルスに対する処理と同じ処理ができれば院内感染は生じない。

エボラウイルスでは少数例ではあるが、数年にわたる持続感染が報告されている (感染源になる可能性)。

○ ブニヤウイルス (*Bunyavirales*) 目

従来のブニヤウイルス科はハンタウイルス属、ナイロウイルス属などを含んでいたが、2017年、分類の見直しにより、ブニヤウイルス目が創設された。2022年時点で14の科(アレナウイルスなどが新たに加わる)を含む。

L, M, S の3つの分節に分かれたマイナス鎖RNAを持つ。

フレボウイルスはマイナス領域と一部プラス領域とからなる ambisense RNA を持つ。

ハンタウイルス属は齧歯類の糞尿を経気道的に吸い込むことにより感染。

ハンタウイルス (*Hantaviridae*) 科 *Hantavirus* 属

- ハンターウイルス型 **Hantaan* virus** 中国、朝鮮半島

* Hantaan … 川の名前

(- *Orthohantavirus hantaanense*)

1950–1952年の朝鮮戦争に際して約2,000人の兵士が罹患、腎症候性出血熱 **hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS** で致命率 6.6% であった。

中国では毎年10万人以上の患者が発生している(致命率 5~15%)。

- ドブラバ型 **Dobrava virus–*Orthohantavirus dobravaense***

東欧で数百人/年 (致命率 5~10%)

- ソウルウイルス型 **Seoul virus –*Orthohantavirus seoulense*** 世界中

我国では1960~1970年に大阪梅田地区で発生、119人中2人死亡。

実験用ラットから感染(126人)の事例もある。致命率 1%。

- プーマラウイルス型 **Puumala virus –*Orthohantavirus puumalaense*** 北欧

1930年代から流行性腎炎の報告があり、Puumala virus が分離された。

軽症で死亡例はほとんどない。

- 肺症候性ハンタウイルス **Hantavirus pulmonary syndrome: HPS** アメリカ大陸

1993年 突如米国で発生した。**Sin Nombre virus (-*Orthohantavirus sinnombreense*)** が分離され、南北アメリカ大陸に広く分布していることが分った。致命率は40%。

○ まとめ ○●○○

ハンタウイルスは **ネズミ** に終生持続感染している。

臨床症状は、腎症候性出血熱型 (**Hantaan virus, Dobrava virus, Seoul virus, Puumala virus** 他2種) と

肺症候性型 (**Sin Nombre virus, 他8種**) の2つに分かれる。

腎症候性出血熱型 **HFRS** ; 発熱、低血圧、乏尿、タンパク尿、血尿 等

肺 症 候 型 **HPS** ; 発熱、低血圧、呼吸困難(肺水腫)、消化器症状 等

リバビリンは **HFRS** に有効性が示されているが、**HPS** に対しては顕著な有効性は示されていない

ナイロウイルス (*Nairoviridae*) 科

- クリミア・コンゴ出血熱 **Crimean-Congo hemorrhagic fever : CCHF virus**

— *Orthonairovirus haemorrhagiae*

1944–45年 クリミア地方の熱性疾患と 1956年アフリカ・コンゴの熱性疾患が同一のウイルスであることが明らかとなり、CCHF ウイルスに名称が統一された。

[感染経路]

- ① 感染マダニに咬まれる。マダニ → マダニ へ垂直伝播する。
- ② 感染者の血液や吐物などに接触する。
- ③ 感染動物との接触。野生動物の他にウシ、ヤギ、ウサギ、ヒツジ等
↳ 新疆ウイグル地区では 60% が抗体陽性であった

[症状]

潜伏期は2–9日。発熱、頭痛、筋肉痛に次いで、四肢や体幹の紫斑ならびに消化管出血（⇒胃潰瘍と診断され、開腹されることがある）が出現する。

肝機能不全、腎機能不全を伴う。

致命率は10–40%。

フェヌイウイルス (*Phenuiviridae*) 科

バンダウイルス (*Bandavirus*) 属

- 重症熱性血小板減少症候群 **Severe fever with thrombocytopenia syndrome; SFTS**

SFTS virus (—*Bandavirus dabieense*) (2011年) ダニ媒介性の新しいウイルス (4類感染症)

2009年3月～7月にかけて、中国湖北省、河南省の山岳地域で、原因不明の疾患として存在が明らかとなった。我が国では2013年1月に感染患者が報告された。その後の調査で西日本を中心に発生が見られ、中国とは遺伝子解析の結果若干の違いが認められたことから、我が国固有の発生と考えられている。2015年までの届け出では、西日本を中心に161例中41例死亡(致死率25%)であったが、2018年、2019年では178例中死亡は9例、年齢の中央値は75歳。中国での死亡率は10数パーセントと考えられている。第1例目は年齢50歳代女性、第7病日目に大量の下血で死亡。死因を特定する所見無し。

フタトゲチマダニ、キチマダニ、ヒゲナガチマダニ他、で陽性が確認されている。

フレボウイルス (*Phlebovirus*) 属

- リフトバレー熱 **Rift Valley fever virus—*Phlebovirus riftense***

東アフリカ・リフトバレー地方のヒツジからRVFウイルスが分離された。

ヒツジやウシに流産を起こさせる疾患として古くから知られていた。

1977～1978年 エジプトで少なくとも20万人が罹患し、600人が死亡した。

致命率は1%以下。

- エジプトの流行では、① 脳炎（軽症で後遺症を残さない）
② 網膜炎（ときに中心部視野欠損）
③ 出血熱 黄疸を伴う場合がある（致命率 5 – 10 %）

のいずれかの型をとった。

ウイルスは、カによって媒介される。ホルマリン不活性ワクチンがある。

○ スナバエ熱 sandfly fever

Sandfly fever virus は 3 つのウイルスを含む。

Phlebotomus napoliense

Phlebotomus siciliaense イタリアのシチリア島パレルモで見いだされた

Phlebotomus toscanaense イタリアのトスカーナ州モンテ・アルゲンタリオで分離された（1971）

地中海沿岸諸国から中東、インドにかけて分布する。

サシチョウバエによって媒介される非致死性の疾患。

発熱と強い倦怠感が 2 – 4 日続き、軽快する。

地域住民は小児期に感染して免疫となっている。

ペリブニヤウイルス (*Peribunyaviridae*) 科

Orthobunyavirus 属

○ ラクロスウイルス脳炎

ラクロスウイルス La Crosse virus – *Orthobunyavirus lacrosseense*

カルフォルニア脳炎よりカルフォルニア脳炎ウイルスが分離されたが、1960 年ウィスコンシン州 La Crosse で急性脳炎患者より La Crosse virus が分離されると、従来のカルフォルニア脳炎の大部分はこのウイルスによるものであることがわかってきた。なお、カリフォルニア脳炎は 16 種のウイルスが関わっている。

疫学調査は年間 30 万人の感染者が夏季に出て、発症は小児の場合 1000 人に 1 人、年間平均 100 人が、ラ・クロッセ脳炎となる。

致死率は 1348 例中 4 例； 0.3 %。

ベクターはカで宿主動物はリスである。

(フラビウイルスから+鎖一本鎖 RNA ウイルス)

○ アマリロウイルス (*Amarillovirales*) 目

フラビウイルス (*Flaviviridae*) 科

ブニヤウイルス科、トガウイルス科とともに吸血性の昆虫で媒介されるウイルス群。

ただし、昆虫と関係のない C 型肝炎ウイルスが含まれる。

+ 鎖一本鎖 RNA のゲノムを持ち、エンベロープを持つウイルス中一番小さい (40 ~ 50 nm)。

オルソフラビウイルス (*Orthoflavivirus*) 属

Dengue virus (—*Orthoflavivirus dengue*) デング熱

デングウイルスには、1~4 型の 4 つの血清型がある。

デング熱は { デング熱
デング出血熱 } の 2 つの病態を示す。

○ **デング熱 dengue fever** 潜伏期 3~7 日

50~80% が不顕性感染

ウイルス感染者の大多数は一過性の熱性疾患であるデング熱である。頭痛、発熱、結膜充血、筋肉痛、関節痛を伴い、発疹が発症 3-6 日後 (解熱時期) より胸部、体幹から始まり、四肢、顔面へ広がる。発疹は見られない場合もある。血小板減少が認められ、白血球数減少も半数で見られる。

1 週間 ~ 10 日程度で症状は消失し、回復する。

致命率は 0.1% 以下。

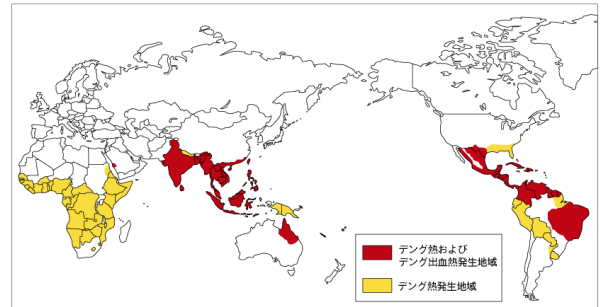
○ **デング出血熱**

デング熱として発症し、平熱に戻りかけた時期に血漿漏出と出血傾向を主な症状とする重篤な病状を示すことがあり、デング出血熱と呼ばれる。

東南アジアの 3~5 歳の小児に多くみられる。

皮膚、消化管からの出血がひどく、致命率は 5-10%。

図1. デング熱・デング出血熱の発生地域 (WHO, CDC資料より作製)



Zika virus (—*Orthoflavivirus zikaense*) ジカ熱

潜伏期 3~12 日

ジカウイルスはウガンダのジカ森林のアカゲザルより分離された。

ヤブ蚊、ネッタイシマカ などによって媒介される。

デング熱より症状は一般に軽い。

80% が不顕性感染といわれている。

[症状] 4 類感染症

斑状丘疹性発疹、関節痛・関節炎、結膜充血が半数以上の症例に認められ、筋肉痛・頭痛 (45%)、後眼窩痛 (39%) というものであった。その他にめまい、下痢、腹痛、嘔吐、便秘、食欲不振などをきたす場合もある。

ブラジルでは妊婦がジカウイルスに感染することで胎児が感染し、小頭症児が多発し

ジカウイルス感染症の症例が報告された地域

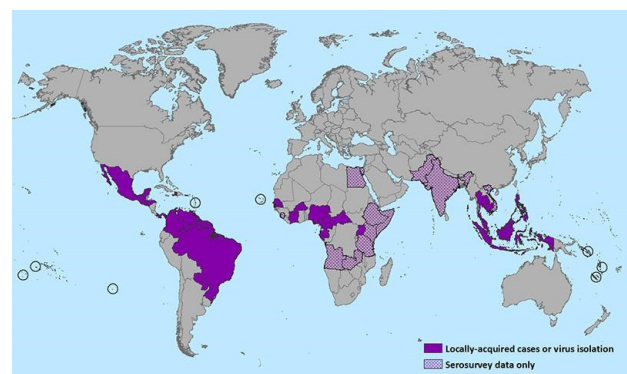
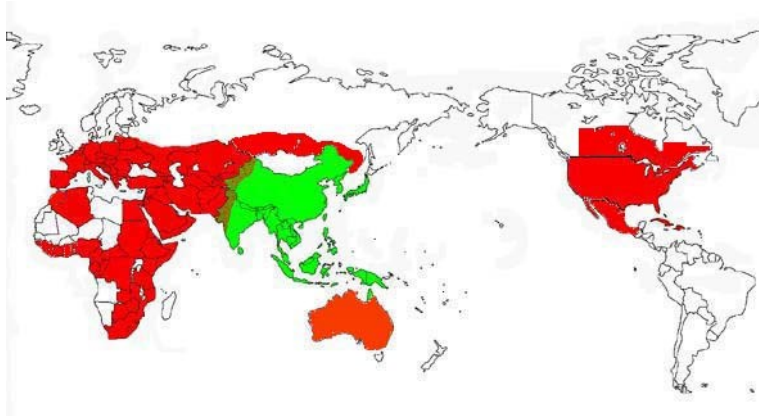


図. ウエストナイルウイルスの分布地域 (日本脳炎ウイルスの分布地域との比較)



ウエストナイルウイルスの分布地域 (赤)、
日本脳炎ウイルスの分布地域 (緑)
インド西部は、両方が分布する地域である。
オーストラリア (オレンジ色) のクンジンウ
イルスは、遺伝子解析上は、ウエストナイル
ウイルスと考えられる。メキシコは、2002
年に感染馬が確認された。

国立感染症研究所感染症情報ホームページ(<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/WNVhomepage/WN.html#2003news>)より

Yellow fever virus (—*Orthoflavivirus flavi*) 黄熱 潜伏期 3～6 日

黄熱は数百年前に奴隷船に乗って新世界へ渡った。

都市型と森林型に区別される。

都市型； ヒト ～ ヒト ～ ネットアイシマカ によって媒介される。

森林型； サル ～ カ ～ サル のサイクルで流行する。

〔症状〕

軽症例；発熱、頭痛、吐気などで発症後 1～3 日で改善をみる。

重症例；古典的 3 徴候は黄疸、

致命率は、20%。 出血（鼻出血、歯肉出血、消化管・子宮出血）、
蛋白尿（腎炎でさらに乏尿、無尿となる）である。

〔予防〕 1937 年 Theiler により開発された 17D ワクチンがある。1 回の接種で 10 年間効果あり。

ヘパシウイルス (*Hepacivirus*) 属

Hepatitis C virus —*Hepacivirus hominis* 潜伏期 6～8 週間

初感染後、急性肝炎を発症する割合は少ない。また、初感染者の 20～30%はウイルスが排除される。残りの 70%程が慢性肝炎に移行する。約 20 年の経過の後、慢性肝炎者の 30～40%が肝硬変となり、肝硬変の 7%が毎年肝がんに移行すると考えられている。我が国の肝がんの 8 割が C 型肝炎由来である。我が国では、遺伝子型の 1b 型が 70～85%、2a 型が 10～15%、2b 型が 5%を占める。

母子感染

妊婦が HCV RNA 陽性の場合、母子感染率は約 10%である。感染児は生後 0～3 ヶ月の間に HCV RNA 陽性となるが、母子感染児の約 30%は 3 歳までに HCV RNA 陰性となるので、3 歳までは治療を行わない。

帝王切開により感染率は低下するが、帝王切開が母子に与える危険性と感染児の自然経過を勘案すると、
帝王切開は適応とは考えられない

母乳による感染率の上昇は観察されないため、母乳は原則禁止しない。ただし、他人の子供には与えない。

[治療]

IFN ベース治療を推奨しない (2017. 12)。

プロテアーゼ阻害剤 (グレカプレビル glecaprevir GLE) と NS5A 複製複合体阻害剤 (ピブレンタスビル pibrentasvir PIB) の合剤(マヴィレット配合錠)が全てのゲノタイプに使用可能。

かつては PEG-IFN α と ribavirin の 48 週投与を行い、治療終了後 6 ヶ月間 HCV RNA が陰性であることをウイルス学的著功 sustained virological response: SVR と言った。

ゲノタイプ 1b 型はインターフェロン単剤治療に抵抗性であったが、PEG-IFN α と ribavirin 療法により 50% がウイルス RNA 陰性となった。2 剤併用療法により、2 型は 90% がウイルス RNA 陰性となった。難治性の 1b 型に対して 2 剤に加えてプロテアーゼ阻害剤 (テラプレビル Telaprevir、シメプレビル Simeprevir) を加えた 3 剤併用療法となり、さらに近年、ウイルス機能に直接作用する薬剤を Direct Acting Antivirals (DAAs) と称し、プロテアーゼ阻害剤、ウイルスゲノム複製複合体形成阻害剤、RNA 依存性ポリメラーゼ活性阻害剤が開発された。

2015 年 9 月、genotype1 型に対してソホスブビル Sofosbuvir (RNA 依存性ポリメラーゼ活性阻害剤) と レジパスビル Ledipasvir (ウイルスゲノム複製複合体形成阻害剤) が第 1 推奨となった。

◆Prion (proteinaceous infectious particle) disease

遅発性ウイルス感染症 slow virus infection

{ 非通常性ウイルス unconventional virus
既知ウイルス

不溶性かつタンパク分解酵素抵抗性の異常型であるプリオンタンパク質の中樞神経組織への沈着に基づく致死性の神経変性疾患。

病気を動物に伝達することが可能

→伝達性海綿状脳症 transmissible spongiform encephalopathy : TSE

○Scrapie scrape:体を擦りつける 1700 年代よりヨーロッパで知られる。

ヒツジの母親より子ヒツジが感染を受け 2 - 5 年で発病。

発病すると 1 ヶ月～半年で死亡する。

○Kuru

パプア・ニューギニアのフォア族の 160 の村落 (人口 35000 人) の 1% が毎年発病していたと言われている。食人習慣があった。この習慣の廃止により発生はなくなった。

Gajdusek はチンパンジーに患者脳組織を接種、発症させることに成功した。

○プリオン仮説

1982 年 Prusiner Prion protein: PrP が感染因子の本体。PrP は 253 アミノ酸からなり、N 末の 22 アミノ酸がシグナルペプチドとして除去され、C 末も 20 アミノ酸が除去されて、約 210

アミノ酸となり C 末に GPI アンカーが付加され細胞膜に結合する。Cellular PrP (**PrP^C**)の立体構造が変化して異常型プリオン蛋白 (**PrP^{Sc}**: Sc は scrapie を意味する) となる。

○Creutzfeldt-Jakob disease: CJD

世界中で患者が散発的に発生する初老期痴呆症。年間人口 100 万人に 1 人。60 歳代に発症のピークがあり、発症後 1-2 年で死亡する。家族性に発生する Gerstmann-Straüssler-Scheinker disease(GSS),致死性家族性不眠症 fatal familial insomnia(FFI)があるが本質的には CJD と同じ。

特発性 (孤発性) sporadic CJD 76.6% (1999-2015)

遺伝性 GSS FFI vCJD 18.6%

獲得性 kuru variant CJD iatronic CJD 3.5%

特発性、遺伝性など疫学上の分類の違いに関わらず、PrP^{Sc} の組織は感染性を持つ

完全不活化 3%SDS 100°C 5 分

不完全不活化 { 1M NaOH 1hr 以上
(0.1%以下) 134°C 18 分以上

◇真菌感染症◇

◎形態

○糸状菌 filamentous fungi

Aspergillus fumigatus 子囊菌門 Aspergillus とは、フラスコ状の意味

Trichophyton rubrum 子囊菌門 いわゆる白癬菌

Mucor spp 接合菌門 ムコール症

○酵母 yeast (酵母とは分類を表す名称ではなく生活環上の一形態を表す)

Saccharomyces cerevisiae (パン酵母、ビール酵母) 子囊菌門

Candida albicans 子囊菌門 カンジダ症 菌糸状のものは仮性菌糸である

Cryptococcus neoformans 担子菌門 クリプトコッカス症

Trichosporon asahii 担子菌門 トリコスポロン症

真菌は、有性生殖時 anamorph と無性生殖時 teleomorph で名称が異なるものがあり、

例えば、Cryptococcus neoformans (無性世代)、Filobasidiella neoformans (有性世代) となる

○二形性真菌 dimorphic fungus 酵母と菌糸と両方の形態をとるもの

Coccidioides immitis 子囊菌門 米国、メキシコなどの土壌

Histoplasma capsulatum 子囊菌門 南北アメリカ、東南アジア、オセアニア、アフリカ

Sporothrix schenckii 子囊菌門 深部皮膚真菌症

Candida albicans も菌糸状になるが本来の菌糸ではなく、仮性菌糸で酵母の変形とされている

○孢子 有性孢子と無性孢子がある

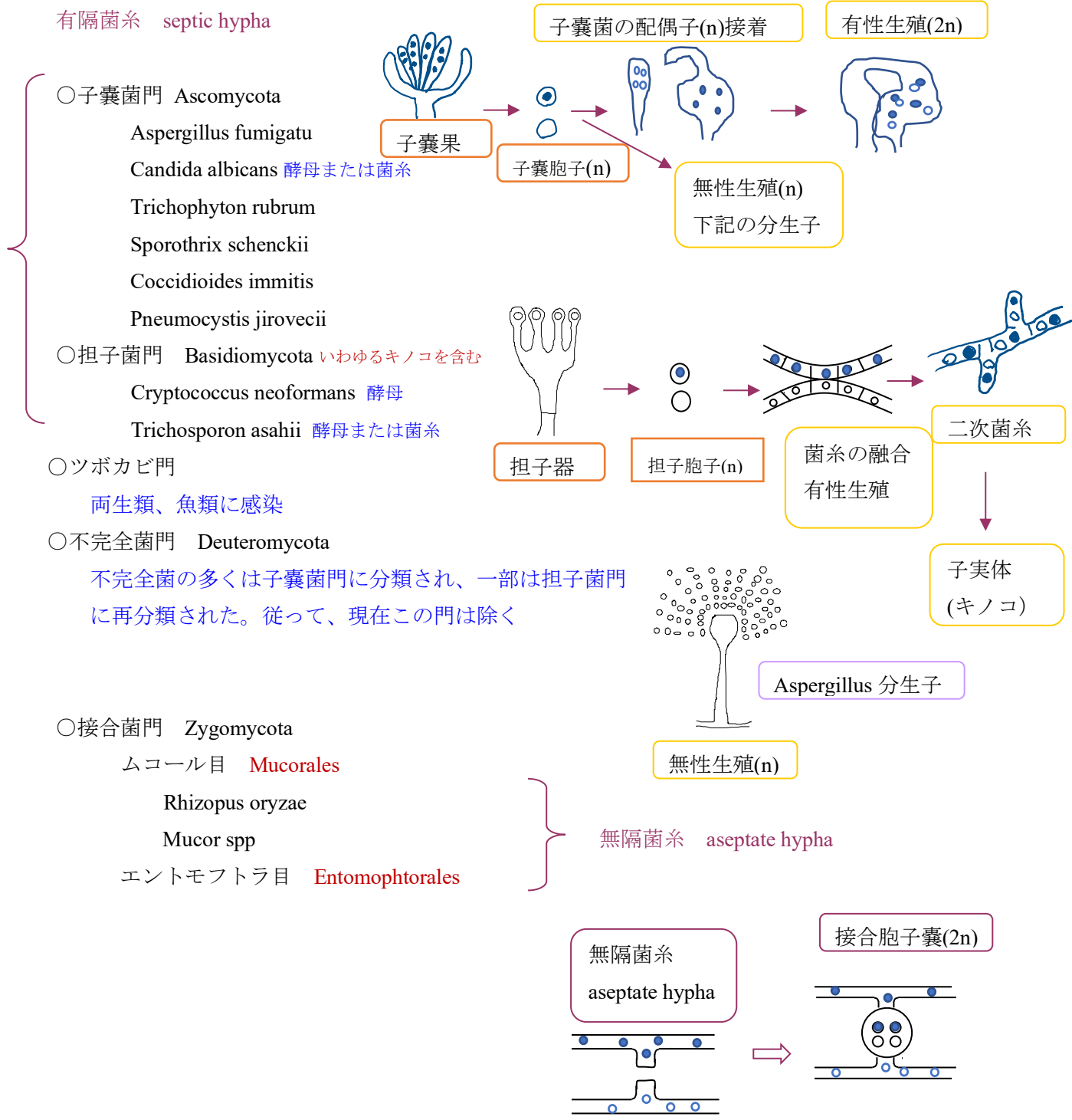
有性孢子：子嚢孢子、接合孢子、担子孢子

無性孢子：分生子、孢子嚢孢子、厚膜孢子

	細菌	真菌	ヒト
核膜	—	+	+
細胞内小器官 (ミトコンドリアなど)	—	+	+
細胞膜	リン脂質	リン脂質 エルゴステロール	リン脂質 コレステロール
細胞壁	ペプチドグリカン	β -D-グルカン マンナン、キチン	—

◎分類

かつて真菌の学名は有性時代（テレオモルフ）を優先するという規約があったが、数多くの真菌が無性時代（アナモルフ）で名づけられている。現在は、実用性を考慮してそれぞれの真菌でどちらを優先するか議論されている。



◇真菌症

真菌感染症は感染部位により

表在性真菌症

深部皮膚真菌症

深在性真菌症 の3つに大別される

また病態により

感染症

アレルギー性疾患

アフラトキシン等のマイコトキシンによる中毒、がある

◎表在性真菌症

○皮膚糸状菌 *Dermatophytes* 足白癬、爪白癬、股部白癬など

Trichophyton rubrum

Microsporum canis

Epidermophyton floccosum

白癬 *tinea* の60–80%を *T. rubrum* が占め、*T. mentagrophytes* が10–30%、以下 *M. canis*、*E. floccosum* の順となる。近年レスリング、柔道で *T. tonsurans* による頭部白癬が広がっている（ブラック・ドット・リングワーム）

○皮膚および粘膜カンジダ症 口腔カンジダ症、消化管カンジダ症

Candida albicans

◎深在性皮膚真菌症（深部皮膚真菌症）

Sporothrix schenckii 土壌、草木より軽微な外傷から感染、二形性真菌の一つ

（*S. schenckii* と同定された300株を調べたところ、2019年に291株が *Sporothrix globasa* との報告）

慢性肉芽種性疾患。近年は年間10例程度の発生。発症年齢は10歳以下の小児と50～70歳の中高年に多い。小児では顔面に多く、成人では上肢に多いが、夏に露出する下肢にも認められる。治療：第1選択はヨウ化カリウムの8週間投与、また、抗真菌薬としてはイトラコナゾールの12週間投与などがある。37℃で生育しないので温熱療法がある



（長崎大学 竹中基、ラジオ NIKKEI「マルホ皮膚セミナー」2020年より）

◎深在性真菌症

日和見感染症（カンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコッカス症、ムコール症）と原発性感染症（コクシディオイデス症、ヒストプラズマ症）に分かれるが、我国ではほとんどが日和見感染症で **compromised host** に生じる。現在、発生頻度はアスペルギルス症が第1位でカンジダ症が第2位で、両者が大部分を占める。

○Candida albicans

有性生殖の能力が実験により示され子囊菌に分類される予定。

カンジダ症の50%が **C. albicans** であるが、その他に **C. tropicalis**, **C. parapsilosis**, **C. glabrata** などがある。

口腔、腸管、皮膚の常在真菌で、**compromised host** に内因性感染症を引き起こす。

カンジダ血症（診断：血液培養でカンジダを検出、診断補助として1,3-β-D-グルカンなど）死亡率40%

発熱性好中球減少症（**febrile neutropenia**）の原因の1つ。

中心静脈栄養（**IVH**）時に見られやすく、カテーテルを抜去する。

播種性病変として最も多いのは肝脾カンジダ症

カンジダ血症では眼内炎（脈絡網膜炎）がしばしば続発するので眼底検査が必要。

肺カンジダ症

口腔内に常在する菌を誤嚥することによる肺炎は、他の菌との重複感染を起こし、しばしば重症化する。カテーテル→カンジダ血症→肺への播種ではびまん性の肺炎像を示す。

○Aspergillus fumigatus

土壌等環境に常在し、院内感染では建物等の取り壊しに際して、分生子が飛び、それを **compromised host** が吸引することにより発病する。血液検査：1,3-β-D-グルカン、ガラクトマンナン、アスペルギルス沈降抗体など

アスペルギルスには麹カビ **A. oryzae** による清酒などある一方、**A. flavus** が産生するアフラトキシン（ピーナツのカビで発がん性）などがある

① 肺アスペルギローマ **Pulmonary Aspergilloma**

結核、気管支拡張症などによって生じた空洞で分生子が菌糸塊になったもの。

② 侵襲性肺アスペルギルス症 **Invasive Pulmonary Aspergillosis**

宿主免疫の低下により、急激に全肺をして全身性播種により患者を死に至らしめる。

③ アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 **Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis**

多くは小児期にアスペルギルスを抗原とする気管支喘息で発症するとされている。

✓有性時代

○Cryptococcus neoformans（テレオモルフ：Filobasidiella neoformans）

クリプトコッカス症 **cryptococcosis** はハトの糞に汚染された土壌の菌を吸入して発症する。

中枢神経系に対して強い親和性を持つが、初感染は通常肺に起こる。発症せず不顕性感染となることも多い。原発性肺クリプトコッカス症の50%以上は無症状。症状のある場合は咳嗽、胸痛、発熱、頭痛など。慢性化すると肉芽腫を形成し、免疫低下患者などでは血行性にクリプトコッカス髄膜炎を引き起こす。

厚い莢膜を持ち、パーカー・インク染色で髄液中に容易に観察される。血清クリプトコッカス抗原検査は有用である。

○ ムコール症（接合菌症）

接合菌による感染症の総称。土壌等、環境に生息する。

ムコール目とエントモフトラ目のいずれかに属する。

ムコール目（Mucorales）わが国では以下の5つが多い

- ☑ Absidia corymbifera ヌミケカビ
- ☑ Mucor ramosissinus ケカビ
- ☑ Rhizopus oryzae クモノスカビ パンの黒カビは *Rhizopus stolonifer*
- ☑ Rhizomucor pusillus
- ☑ Cunninghamella bertholletiae

エントモフトラ目（Entomophthorales）主にアフリカ、東南アジア、中南米

Basidiobolus Ranarum

Conidiobolus coronatus

経気道的に感染し、病気の型としては鼻脳型と肺型が多い。免疫能低下（白血病、糖尿病、臓器移植、ステロイド投与など）での日和見感染として発症する

○ Trichosporon asahii（トリコスポロン症）

環境またはヒト腸管に生息する。夏型過敏症肺臓炎の原因真菌である。免疫能低下者の播種性トリコスポロン症は予後不良

○ Pneumocystis jirovecii

AIDS患者でのニューモシスチス肺炎が典型例である。

◎真菌の検査法

検体中の真菌の検査法としては、白癬では10～20%KOHで皮膚のケラチンを分解して菌糸を観察する。真菌特異的な染色法としてGrocott染色、PAS染色がある。クリプトコッカスなどの酵母では墨汁染色も行われる。グラム染色でもグラム陽性として検出できる

真菌細胞壁多糖の1つである1,3-β-Dグルカン（カンジダ血症、アスペルギルス症）、D-アラビニトール（カンジダ血症など）、マンナン（カンジダ症）、ガラクトマンナン（アスペルギルス症）、グルクロノキシロマンナン（クリプトコッカス症）などの検出法もある。

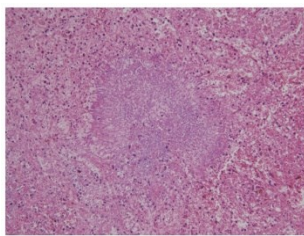
注意点

- 1) 接合菌（ムコール）、クリプトコッカスは1,3-β-Dグルカンをほとんど持たない
- 2) セルロース素材の透析膜使用患者では1,3-β-Dグルカン陽性となる

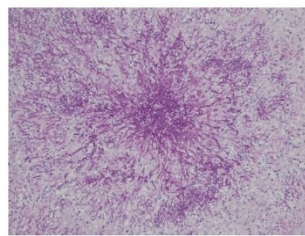
その他特異抗体やDNAを用いたPCRなども使用される。

PCRによる検出では常在真菌の混入の否定が難しく、また、種レベルでは遺伝子配列がまだ分かっていないものがある。

培養はSabouraud培地などが用いられる。



(a)



(b)

Trichosporon

a)HE 染色

b)PAS 染色

対物 20 倍

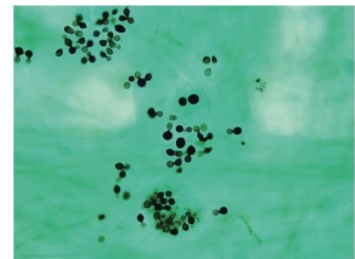
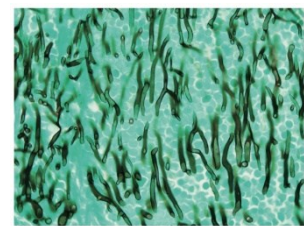
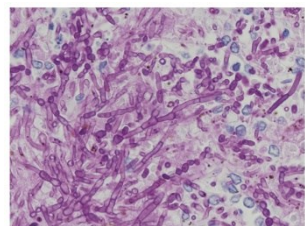


Fig. 4. 喀痰中にみられたクリプトコッカス（グロコット染色, 対物 100 倍）



(a)



(c)

Trichosporon

a)Grocott 染色

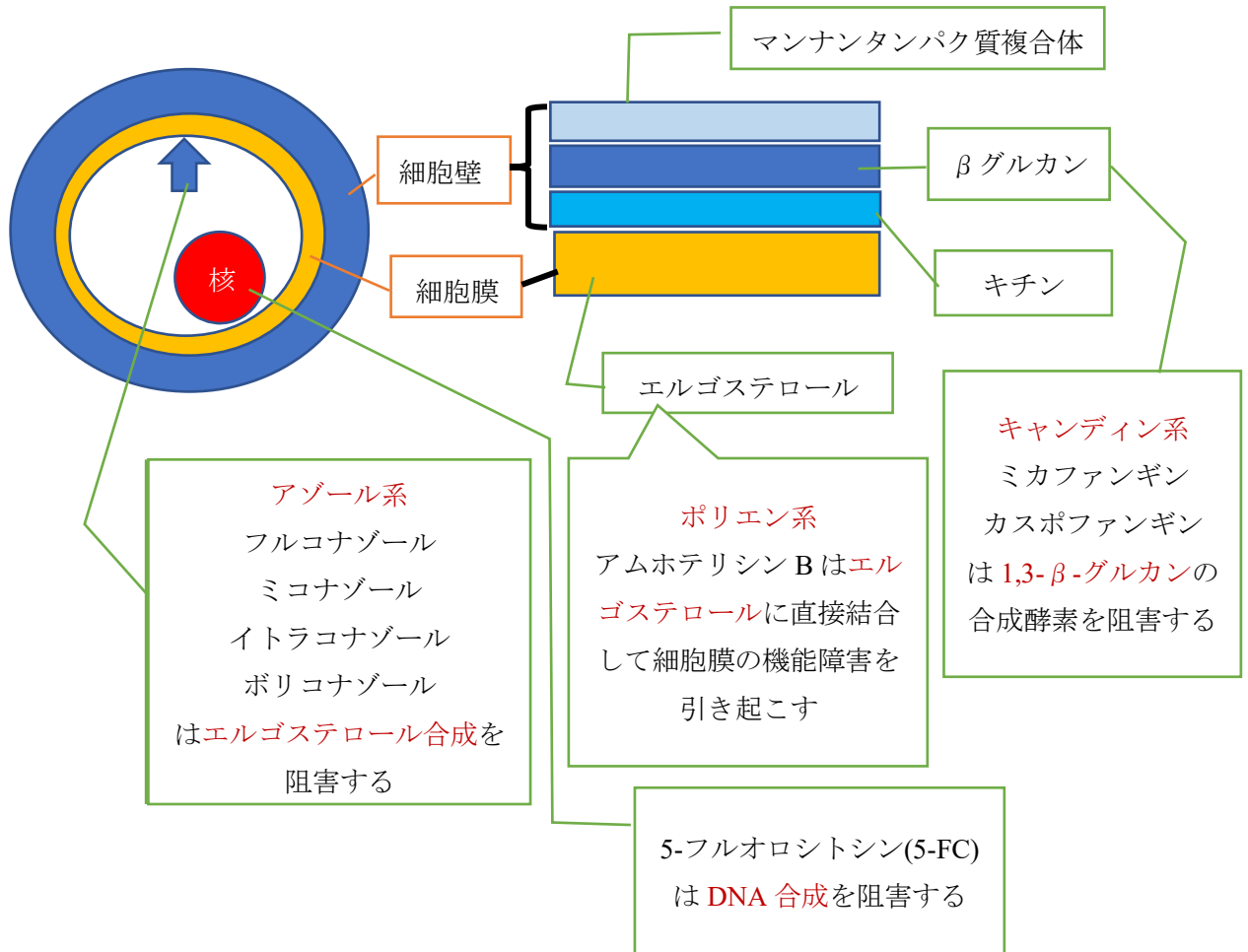
c)PAS 染色

対物 100 倍

(若山、篠崎、渋谷 Med. Mycol. J 2013; 54: 27-37. より)

◎化学療法

真菌はヒトと同じ真核生物なので使用できる化学療法剤は限られている。化学療法剤は真菌細胞膜成分のエルゴステロール ergosterol を標的にするものが多い。



○抗真菌抗生物質

○アムホテリシン B amphotericin B (AMPH-B)

ポリエン系抗生物質でこれに属する抗生物質としては他にナイスタチンがある。ほぼすべての真菌に効果がある。真菌細胞膜のエルゴステロールに直接結合して膜透過性機能を妨げる。ヒトのコレステロールにも親和性があるため、毒性は強い（腎毒性）。安全性を向上させたリポソーム製剤であるリポソーマルアムホテリシン B が 2006 年に承認された。

耐性真菌は *Candida lusitanae*、 *Fusarium spp* (第1選択 VRCZ?)、 *Aspergillus terreus*

○ナイスタチン

消化管より吸収されないので消化管カンジダの経口剤（使用量が減り販売中止）。皮膚用薬のクロマイ-N 軟膏はナイスタチンを含む。

○グリセオフルビン griseofulvin 2008 年生産終了

内服用の抗生物質。皮膚糸状菌（白癬）のみに使用。作用機序は微小管障害による有糸分裂阻害。

○抗真菌化学療法剤

○アゾール系抗真菌剤（イミダゾール環またはトリアゾール環を持つ）

エルゴステロール合成酵素の阻害剤（*ステロール-14 α -デメチラーゼ: (P450_{14MD}) に対する阻害）で、ヒトにはほとんど毒性がない。アスペルギルスはトリアゾール系のイトラコナゾール、ボリコナゾールが有効。アゾール系真菌薬は CYP3A4 の関与による他の薬剤との併用禁忌が多く、注意が必要。*シトクロム P450 アイソザイムの1つ

（イミダゾール系）

ミコナゾール miconazole 内服、静注、外用

（トリアゾール系）

イトラコナゾール itraconazole (ITCZ) 内服、静注 アレルギー性気管支肺アスペルギルスの抗真菌剤
フルコナゾール fluconazole (FLCZ) 内服、静注 Candida 用の抗真菌剤

ただし、Candida glabrata の一部、および全ての Candida krusei で耐性

ホスフルコナゾール fosfluconazole 静注

ボリコナゾール voriconazole (VRCZ) 内服、静注 Aspergillus 用の抗真菌剤 Fusarium にも効果あり

○キャンディン系（点滴用のみ）Candida 用の抗真菌剤

ミカファンギン、カスポファンギンの2剤がある。1,3- β -グルカンの合成酵素を阻害する。

カンジダ症の重篤例ではミカファンギン、カスポファンギン、中等症ではホスフルコナゾール、敗血症ではリボソーマルアムホテリシン B を考慮する。

1,3- β -グルカンをほとんど持たないムコール（接合菌）やクリプトコッカス属には無効。

○5-フルシトシン 5-flucytosine (5-FC)内服

抗癌剤 5-FU は DNA 合成阻害剤である。5-FC は真菌細胞内のシチシンデアミナーゼにより 5-FU に変換される。ヒトはこの酵素を持たない。耐性菌が出現しやすい欠点があり、単剤の使用は避ける。妊婦には禁忌。

クリプトコッカス髄膜炎にリボソーマルアムホテリシンと併用して使用

○テルビナフィン (Terbinafine)

爪白癬用のアリルアミン系抗真菌薬。エルゴステロール合成経路の阻害。

○Coccidioides immitis

輸入感染症である。四類感染症全数把握疾患に指定された唯一の真菌症。

コクシジオイデス症は米国西南部（カリフォルニア、アリゾナ等）、メキシコ、アルゼンチン、ベネズエラの半乾燥地域の風土病で、菌は土壤中に生息。土木工事等で舞い上がった分節胞子を吸入することにより発症する。

毎年発生する患者の0，5％が進行性全身性コクシジオイデス症となり、その約半数が死亡する。

米国はミシシッピ州、オハイオ州を中心に *Histoplasma capsulatum* によるヒストプラズマ症、中南部および南東部に多い *Blastomyces dermatitidis* によるブラストミセス症などの健康な人も発症する真菌症がある。

治療

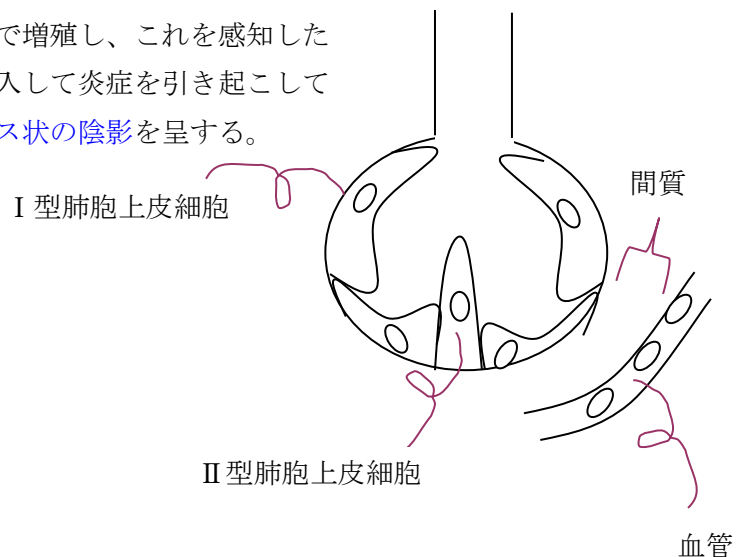
イトラコナゾールが使用されている。重症例にはアムフォテリシン B が唯一確実な治療薬。

○ニューモシスチス肺炎 *pneumocystis pneumonia* :PCP

以前は *Pneumocystis carinii* による肺炎とされ「カリニ肺炎」とされていたが、*Pneumocystis jiroveci* に改名された。18S rRNA の塩基配列の解析により原虫でなく真菌に属することが分った。エルゴステロールは持っていない。

AIDS 等免疫力の低下をもたらす基礎疾患を持つ患者に発症する。健康人は不顕性感染にとどまる。

本真菌は I 型肺胞上皮細胞中で増殖し、これを感知した白血球が血管より肺間質に侵入して炎症を引き起こして間質性肺炎となる。スリガラス状の陰影を呈する。



治療

喀痰中の真菌の検出率は低いが、非侵襲であるので、行う価値はある。気管支肺洗浄液、経気管支的肺生検でこの真菌が認められれば確定診断となる。培養できないので培養による検出はできない。また、薬剤の感受性試験もできない。

治療は第1選択として ST 合剤 (trimethoprim-sulfamethoxazole) の内服、第2選択としてイセ

チオン酸ペンタミジン (pentamidine isetionate) の静注またはアトバコン (Atovaquone) の経口摂取 (必ず食後内服) が用いられる。AIDS 患者では両薬剤とも高率で副作用が出現する。発症予防として CD4 陽性細胞数 200 個/ μ l 未満の AIDS 患者に低容量の ST 合剤の内服もしくはペンタミジンの 2 週間に 1 回の吸入療法が有効で、予後良好。ただし遅れば不良。