真菌症検査の基本と輸入真菌症

◎亀井 克彦 [1)]
千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野 [1)]

1）真菌症検査法

＜培養検査の重要性＞

真菌症の検査法としては各種存在するが培養・同定法は診断の基礎であるのみならず，最も多くの情報を提供し得る大切な方法である。菌種のみならず，近年世界的に問題となっている耐性株の確認、あるいはデータの少ない希少菌種における有効薬剤の推定のためにも培養による原因菌の検出は必須といえる。真菌の培養検査は、日数がかかる，検出感度が低い等の理由で敬遠されがちであるが、その臨床的価値は極めて大きい。

＜培養のポイント＞

真菌はもともと感染部位での菌量が少ないこともあり，培養陽性率は低めである。培養成功のポイントは，良質かつ十分量の検体を適切な条件で培養することにある。とくに気道由来の検体では検体量の不足が培養陽性率に大きく影響する。喀痰は思い切ってたくさん使う，という考え方で培養する。培地の選択ではぜいたくを言えば切りがないが，細菌用の培地を流用するのではなく、せめてサブロー寒天培地を積極的に使用したい（深在性真菌症の場合）。温度，培養期間も大切であり，この点でも菌を想定してそれに適した温度と十分な期間にわたり培養することが求められる。アスペルギルス，接合菌などでは 35℃以上で迅速な発育と高い陽性率が得られる。

＜同定はどうする？＞

一部の例外を除き，酵母では生理生化学的に，糸状菌では形態学的に同定することが基本である。Primary culture に頻用される発色酵素基質培地は混合感染や菌種のスクリーニングには有用だが，最近の菌種の多様化を考えるとその同定における役割は限定的であり、能力と限界を良く理解して上手に使用する必要がある。また、API 等のキットを用いてもそれほど稀ではない酵母でありながら同定の信頼性が低い場合があることが明らかとなってきている。さらには米国における多剤耐性 *Candida auris* の流行などを見ると，今後は精度の高い MALDI-TOF MS 等の積極的な導入が必要かもしれない。

一方，糸状菌では形態学的同定の重要性は明らかだが，スライドカルチャー法が強調されるあまり，その煩雑さから自施設での同定自体をあきらめてしまう傾向があるようである。確かにスライドカルチャーは優れた方法だが、はるかに簡便な掻き取り標本でも十分な観察が可能である場合が少なくない（とくにアスペルギルス）。ただし，実施前に2）で解説する危険度の高い輸入真菌症の可能性について、一度は検討しておくことが望ましい。

＜薬剤感受性測定は必要？＞

Candida spp.のアゾール耐性のみならず、*Candida glabrata* のキャンディン耐性も次第に顕在化してきた。さらに *Aspergillus fumigatus* のアゾール耐性は病型によっては我が国でも 20%あまりに達しており，無視できないレベルに到達した。糸状菌の MIC 測定は煩雑で改良の余地が多く一般病院では負担が大きいが，酵母に関してはキットや自動化された機器などの導入により、積極的な対応が求められる時代になりつつある。培養期間や判定基準が菌種，薬剤により異なる点に注意して判定する（例：通常の酵母は 24-48 時間だが，*Cryptococcus neoformans* は 72 時間培養が原則）。

2）輸入真菌症における検査法

輸入真菌症の原因菌の多くは高度病原性真菌であり検査中の感染事故を起こしやすい。確認されているのは毎年 10 例程度だが、過去 15 年あまりで急速に増加している上，国際化により今後更に増加する可能性がある。特にコクシジオイデス症は最も感染力が高く、疑いのある症例から採取された検体を一般の医療施設で培養することは極めて危険である。培養は血清検査，病理検査などでも診断できない場合の最後の手段と考える。これまでの例はほぼ全例で流行地での渡航歴/生活歴があるため、それらを確実に把握することが極めて重要で，主治医からの情報提供を積極的に求める必要がある。また、血液培養から発育する糸状菌はもともと限られているが（*Fusarium* spp.など）、コクシジオイデス症などもその一つであり、本症を疑う手掛かりとなる。

皮膚真菌症

◎岩澤 真理[1)]
千葉大学大学院医学研究院皮膚科学[1)]

皮膚科の日常診療でみられる浅在性真菌症と深在性真菌症の臨床像、およびその起因菌について概説する。

１）皮膚糸状菌症（白癬）

Trichophyton, *Microsporum*, *Epidermophyton* の 3 属の菌種を総称して皮膚糸状菌という。皮膚糸状菌は生態学的立場からヒト好性菌、動物好性菌、土壌好性菌に分類される。これらによる皮膚の感染症を皮膚糸状菌症あるいは白癬という。浅在性白癬では菌は皮膚、爪、毛髪のケラチン組織に寄生し、紅斑、鱗屑、小膿疱などの皮疹や、爪の白濁肥厚、脱毛を生じる。部位により足白癬、体部白癬、股部白癬、手白癬、頭部白癬、爪白癬の病型となる。頭部白癬では毛包から皮下組織にかけての膿瘍（ケルスス禿瘡）を形成することがある。代表的な起因菌に *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* などがある。

２）皮膚カンジダ症

カンジダは酵母形と菌糸形の 2 種類の形態をとる二形成真菌で、皮膚や粘膜に常在真菌として定着しているが、条件が整うと増殖しカンジダ症となる。原因菌として *Candida albicans* が多く、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* などもみられる。臨床的には、腋窩、乳房の下、陰股部など皮膚が擦れるところに紅斑、小膿疱、びらんを生じるカンジダ性間擦疹や、乳児のおむつ部分に生じる乳児寄生菌性紅斑、水仕事が多い人に生じるカンジダ性指間びらん症、爪の変色肥厚と爪囲炎を生じるカンジダ性爪囲爪炎などがある。コロニーは白色クリーム状で特有の発酵臭がある。細胞は球形～亜球形で出芽により増殖し、条件によって仮性菌糸や真性菌糸を形成する。

３）癜風とマラセチア毛包炎

起因菌は油脂好性酵母 *Malassezia globosa*, *M. furfur* をはじめとする本属菌種で、ヒトの皮膚の常在菌であるが、皮脂分泌が多くなる季節に脂腺の多い部位で増殖し、頸部や体幹などに自覚症状のない褐色斑や不完全脱色素斑を生じる癜風や、ざ瘡様の膿疱や好色丘疹を多発するマラセチア毛包炎などの浅在性皮膚真菌症を生じる。脂質要求性のため検体を真菌用培地に接種しオリーブ油を重層して培養すると、淡黄色クリーム様のコロニーとなる。

４）スポロトリコーシス

起因菌は *Sporothrix schenchii*, *S. globosa* など多種からなる *S. schenchii* complex である。土壌中や木材、草木の表面などに腐生的に生息し、軽微な外傷により皮膚、皮下組織、リンパ管に感染し深在性真菌症となる。顔面，四肢に自覚症状のない結節や潰瘍を形成し（固定型）、リンパ管に沿って飛び石状に病巣が広がる（リンパ管型）。診断は組織や痂皮の培養検査、病理組織学的検査による。温度依存性二形成真菌であり、通常培地に 25～30℃で培養すると菌糸形発育を示し、コロニーは培養初期白色調で、その後灰色～黒褐色となる。血液寒天培地やブレインハートインフュージョン寒天培地に CO_2 通気条件下 35～37℃で培養すると、宿主組織内と同様に酵母形発育を示す。*S. schenckii* と異なり、*S. globosa* は 37℃ではほとんど生育しない。顕微鏡的には無色、涙滴形で細い菌糸の枝先端に花弁状に着生する分生子や、褐色、亜球形で菌糸側壁に並んで着生する分生子を認める。

５）黒色真菌感染症

黒色真菌は菌糸や分生子が淡褐色や濃褐色であるためにコロニーの色調が黒色ないしそれに近い色を示す菌群であり、30 属 50 種ほどがヒトに病原性を示す。臨床症状や組織内の真菌要素のタイプに基づき、疣状や局面状の隆起性病変を形成し病巣に sclerotic cell を認める黒色分芽菌症（クロモブラストミコーシス）と、皮膚または皮下組織に膿瘍を生じ病巣組織内に褐色菌糸や数珠状に連鎖した細胞など多彩な菌要素が観察される黒色菌糸症（フェオヒフォミコーシス）の病型に分けられる。起因菌は、黒色分芽菌症では *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora veruucosa* が多く、黒色菌糸症では *Exophiala dermatitidis*, *E. janselmei*, *E. xenobiotica* などがある。

深在性真菌症

◎渡辺　哲 [1)]
千葉大学真菌医学研究センター 臨床感染症分野 [1)]

医療の高度化に伴う免疫低下宿主の増加により、ここ数十年で深在性真菌症の患者数が増加している。近年は分子標的薬などの免疫抑制薬が様々な疾患に適用されるようになり、それに伴い深在性真菌症を含めた日和見疾患が多くの診療領域でも散見されるようになってきている。主な疾患は深在性カンジダ症（とくにカンジダ血流感染症）、肺アスペルギルス症である。日常診療で最も多く遭遇するのはカンジダ血流感染症である。本疾患の原因菌は腸管あるいは皮膚に常在しており、中心静脈カテーテル留置を受けている患者や非経腸栄養で腸管粘膜のバリア機能が破綻している患者（腸管からのトランスロケーション）に頻発する。血流感染症のなかでカンジダは原因菌の第 4 位であり、また致死率が高いことで知られている。主要な原因菌は Candida albicans であるが、近年それ以外の菌種による感染症が増加しているという報告が増えてきている。非 albicans-Candida は抗真菌薬感受性に特徴があるもの（自然耐性）があり、また他菌種と比較して致死率が高いことが知られているものもある。近年では遺伝子変異による獲得耐性を有する Candida 株の検出も多く報告されるようになっているため、疫学的情報の収集が治療選択に当たって極めて重要である。とくにカンジダ血流感染症の原因菌の頻度分布については医療施設間、地域・国同士などによる相違が大きいことが知られており、自施設での Candida 検出状況を把握しておく必要がある。

肺アスペルギルス症の原因菌として最も多い菌種は Aspergillus fumigatus であるが、様々な病型が知られている。最も劇症なものが免疫不全患者に発症する侵襲性肺アスペルギルス症である。血液悪性疾患に合併する感染症としては最も重篤な疾患とされ、致死率は 30～50%に及ぶ。診断ツールとして血清アスペルギルス抗原やβ-D-グルカンなどがあるがいずれも感度・特異度に問題があり、診断は容易ではない。胸部 CT 像における halo sign、air-crescent sign など、特徴的と言われる所見も知られてはいるが必ずしもそのような典型的な画像所見を認めない症例もある。

また、他先進国と比較して肺抗酸菌感染症（結核、NTM 症など）の患者数が多い我が国で大きな問題となっている慢性肺アスペルギルス症は、侵襲性肺アスペルギルス症のような急性の経過をとることは少ないものの長期予後は極めて不良で、5 年生存率は 50%と言われている。慢性肺アスペルギルス症の診断においては基礎疾患による肺構造の破壊などがあるため画像上発症の onset が判断しにくく、また喀痰からのアスペルギルスの検出が発症を表すとはいえない場合もあり、抗真菌薬導入の決定に苦慮することも多々ある。血清中の抗アスペルギルス沈降抗体陽性が本症の診断に最も有用とされているが、沈降抗体測定は保健適応がないため一般の医療機関では測定することが難しいこともある。本症に対する抗真菌薬投与期間は 6 か月以上、しばしば年単位にわたることが多い。近年世界的に抗真菌薬長期投与に伴う薬剤耐性アスペルギルスの検出の増加が報告されており、治療戦略の再考が迫られている。

もう一つのアスペルギルス症の病型としてアレルギー性気管支肺アスペルギルス症がある。本症は感染症とアレルギー疾患との境界上にあるが、治療の中心はステロイド内服であり、抗真菌薬はあくまで補助的な位置づけとなっている。

先に述べた深在性真菌症患者の基礎疾患の多様化のほかに、原因真菌の多様化も報告されている。以上の「二大深在性真菌症」のほかにもムーコル症、クリプトコッカス症、フザリウム症、スケドスポリウム症、トリコスポロン症なども臨床の現場で遭遇することがある。そのような比較的稀な真菌症は原因菌の薬剤感受性に特徴があるため、これまで以上に正確な原因菌種の同定の必要性が求められる時代となってきている。