

# 感染症四方山話(2)

## Geomedical scienceへの誘い

*Various Topics concerning Infectious Disease (2) Invitation to Geomedical Science*

順天堂大学医学部 感染制御科学/細菌学/総合診療科学 准教授 菊池 賢

KEN KIKUCHI, MD, PhD.(Associate Professor)

*Associate Professor, Department of Infection Control Science, Department of Bacteriology,  
Department of General Medicine, Faculty of Medicine, Juntendo University*

### 1. はじめに

第1回<sup>1)</sup>を編集部に渡してから、次に何を書いたら良いのか、悩んでいた。「これまでにない視点で感染症について論じる」などと、意気込みだけ入れていたのだが、どうも書き始めようとすると思ってしまう。考えあぐねた末、原点に戻って、自分が面白いと思って取り組んだ仕事を紹介することにした。

私は小学4年生の時から鉱物に魅せられ、小学6年生の卒業文集「将来の夢」にも「博物館を作って鉱物学者になりたい」などと書いている。高校3年生の時も最後まで理学部地質学科を受験するか医学へ進むか、悩んでいた。医学部に進学した後も教養の2年間は再受験をしようかどうか、ずっと考えていた。学部に進学してからは、そのまま医学の道を行ってきたが、卒業前「好きな鉱物のことができる時間を確保したい」という甘い考えがよぎり、「できるだけ自分の時間が取れそうな診療科を目指そう」と考えた時期もあった。

今も時間があれば廃坑になった鉱山(残念ながら国内で現在も稼働している金属鉱山は鹿児島県の菱刈金山だけである)を訪ね、ハンマー片手に鉱物採集にいそむ。2010年は長野県、群馬県などのいくつかの金山、硫黄鉱山に加え、アメリカ、サンジエゴで学会に出かけたおりに、トルマリン(宝石になる)産地として名高いリチウムペグマタイトのPala鉱山を訪ねた。「医学と地学の融合」という分野が開ければ、これは私にとって何よりの僥倖である。鉱物と医学の接点は少ないと思われがちであるが、昔から鉱物は「薬」として用いられてきた歴史もある。古来、様々な毒殺事件に用いられた猛毒の亜

砒酸はarsenoliteという無色透明～黄褐色の正八面体の結晶鉱物として天然に産するが、近年は急性前骨髄性白血病の治療薬(トリセノックス®)として認可され、注目を集めている。正に「毒をもって制す」である。尿管結石などの体内でできる「石」の成分分析は、鉱物の同定に汎用されるEPMA (Electron Probe Micro Analysis) が用いられている。最近、悪名高い中皮腫の原因となる「アスベスト(石綿)」は、蛇紋石(serpentine)ないし直閃石(anthophyllite: こちらの方がより発がん性が強い)という鉱物である。医学と地学の接点は思った以上に多い。先日、懇意にしている生化学の教授(この先生も高校時代、地学部で活躍された)と歓談中、「geomedical science」という言葉が浮かび、多に盛り上がった。後で調べてみると既に「geomedical system」という単語は地球規模での環境医学でよく使用される言葉の様で、「気候変動が疾患にどう影響するか」などを探求する分野とのこと。意外に注目されているのである。気候変動や地殻変動などが大きく影響する疾患を考えると、先ず浮かぶのは感染症である。無理矢理であるが、地学と感染症に関するテーマで何かできないかと思っていた。という訳で、「こじつけgeomedical science」で一席おつきあい頂きたい。

### 2. ヒストプラズマとの出会い

ヒストプラズマ症という真菌(カビ)感染症がある。原因となるヒストプラズマ(*Histoplasma capsulatum*)は土壌に生息しており、そこで形成された孢子(分生子)が空中に散布され、ヒトが吸い込むことで肺に感染を起こ

す。ヒストプラズマは世界中、特に南北アメリカ大陸、アフリカ大陸に多く分布しており、アメリカでは年間50万人のヒストプラズマ症患者が発生している<sup>2)</sup>。一方で、我が国ではこれまで60例程の報告があるが、そのほとんどは海外の汚染地域で感染した症例で、国内には病原体が存在しない「輸入感染症」として扱われている。しかし、国内で発症したヒストプラズマ症を調べると、2割程の患者は海外渡航歴がなく、日本国内で発症している<sup>3)</sup>。日本で最初に記載されたヒストプラズマ症の症例は、岡山市郊外在住の17歳女性で海外渡航歴もなく、輸入された土壌を扱ったりする職業上の危険因子もなかった<sup>4)</sup>。このことから、1960年から1970年代にかけて、我が国での大規模な疫学調査が行われたが、環境中からヒストプラズマが検出されたケースは皆無であった。その後、ヒストプラズマ症研究はほとんど顧みられなくなったが、むしろ患者数は増加し、依然として、国内発症者は一定の割合で推移してきたのである。

今から10年程前、厚生省新興・再興感染症の真菌症研究班で分担研究をしていたおり、班会議で帝京大学の山口英世先生から「ヒストプラズマ症について、永年の宿題に答えが出せないだろうか」というご提案があった。この宿題こそ、「日本にヒストプラズマは定着しているのか?」であった。

### 3. ヒストプラズマはどこにいる?

真菌(カビ)は、非常に種類が多く7万種程が記載されている。これは現時点で記載されている細菌が、7000種程ということを考えてもその多さが想像できよう。一方、ヒトに感染を起こしうるカビはごく限られており、感染症を起こしても、その病原性は極めて弱いものが多い。カビによる命にかかわる全身感染症(深在性真菌症)は、ほとんどが抵抗力の落ちた患者に起こる、いわゆる「日和見感染」の形式を取る。これは環境に存在する多くのカビが、室温付近を好み、ヒト体温の37℃付近で増殖できる種類が極めて限定されることを考えると理解しやすい。

ヒストプラズマはこうした仲間では数少ない、健康なヒトにも感染を起こしうるカビなのである。室温に近い温度では普通の「カビ」の形状をしているが、ヒトの体温付近では単細胞、即ち「酵母」の形態を取る。二形性と呼ばれる性質で、病原性の高いカビにしばしば認められる。ヒ

ストプラズマは大変発育が遅く、人工培地に増殖した外観はどのような特徴のない「白い黴」だ。ヒストプラズマは様々な地域の土中から検出されるが、土を構成する粘土鉱物の組成の違いが影響し、その分布には著しい偏りがある。モンモリロン石: montmorillonite  $(\text{Na,Ca})_{0.33}(\text{Al,Mg})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ という粘土鉱物は、ヒストプラズマの増殖を促すが、逆にカオリナイト: kaolinite  $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ 、アタパルジャイト: attapulgite  $\text{Mg}(\text{Al}_{0.5-1}\text{Fe}_{0-0.5})\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ は発育を抑制する<sup>5)</sup>。また、ヒストプラズマは栄養源として鳥やコウモリの糞を好むので、そのような環境からよく見つかる。このため、ヒストプラズマ症の多発地域では鳥やコウモリの巣がある橋の下や古い家など、人が住んでいる地域からも、しばしばヒストプラズマが検出され、感染源となる。ヒストプラズマはごく稀にしか鳥には感染しないが、コウモリには人同様に感染を起こす。ヒストプラズマ症は、ヒト-コウモリ共通感染症とも言えよう。このため、ヒストプラズマ症発生地域でコウモリがいる環境は、ヒストプラズマに汚染されている危険性が高くなる。昔からコウモリの好む場所と言えば、「洞窟」である。洞窟は自然にできた岩穴ばかりではない。彼らにとって廃坑、地下水路、下水道などの人工洞も、立派な「洞窟」なのである。鉱物採集で訪れる廃坑は、コウモリの巣窟になっているところが少なくなく、私はしょっちゅう、彼らに遭遇していた。コウモリの寝泊まりする天井の下(彼らは天井にぶら下がって寝る、図1)の地面に彼らの落とした糞が積もっている。これをバット・グアノと呼び、古いものでは何メートルにも達している(図2)。燐に富むため、肥料として珍重され、農家の人たちが自家用に採取するばかりか、規模が大きければ採掘対象にもなっている。石灰岩の洞窟(鍾乳洞)にバット・グアノが堆積すると、石灰岩などと反応して、種々の燐酸塩鉱物(塩素燐灰石: chlorapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$ 、水酸燐灰石: hydroxyapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ 、タラナキ石: taranakite  $(\text{K,Na})_3(\text{Al,Fe}^{3+})_5(\text{PO}_4)_2(\text{HPO}_4)_6 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ 、ブラッシュ石: brushite  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ など)を生じる(図3)。これらの見てくれはいずれも「白い粉ないし粘土」であり、水晶(図4)のような美しい結晶ではないので、鉱物標本としてはあまり触手が延びない。しかしれっきとした鉱物なので、私の標本コレクションにもちゃんと入っている。話が脱線したが、洞窟内の温度は一定で湿度が高く、ヒストプラズマなどの真菌の生育に適している。バット・グアノ表

面で増殖したヒストプラズマは、多量の胞子を作り、狭い洞窟空間に濃厚に飛散する。このため洞窟内は人にヒストプラズマ感染を起こすのに非常に適した環境となる<sup>6)</sup>。

#### 4. 洞窟病「ヒストプラズマ症」

急性ヒストプラズマ症は、洞窟などに浮遊するヒストプラズマ胞子を吸い込んでから1~3週の潜伏期を経て、発熱、全身倦怠、悪寒戦慄、胸痛、頭痛、呼吸困難感、息切れ、咳、食欲不振、筋肉痛、関節痛などのインフルエンザのような症状で発症する<sup>6)</sup>。濃厚感染源が洞窟にあるため、洞窟入洞後に発症することは古くから指摘されており、「洞窟病: cave disease, 洞窟熱: cave fever」などと呼ばれてきた<sup>6)</sup>。日本では古来、洞窟は神聖な場所として崇め奉られていることが多く、横溝正史の八ツ墓村ではないが「入ると祟る」という伝承が今でも残っている洞窟が少なくない。もしかすると、「祟る」というのはヒストプラズマ症であった可能性はないだろうか。私も会員となっている日本洞窟学会年次総会でのアンケート調査を行なった所、会員の20%程から、「行くとその後、呼吸

器症状が出る洞窟」というのが複数箇所指摘された<sup>6)</sup>。海外では洞窟関連学会に開催された洞窟巡検(地学関係の学会ではこうした巡検が学会のイベントとして組まれていることが多い)やテレビ取材で入洞者に集団発生したこともある<sup>6)</sup>。症状が全く出ない(不顕性感染)ことも多く、たとえ発症しても自然に治癒することがほとんどであるが、全身の免疫状態が不良な患者さんの場合は、全身に菌がまわり、死に至るケースや、一旦治癒したように見えても免疫状態が侵された時に再び活動を始める「再燃」という結核によく似た経過を取ることもある。これを慢性ヒストプラズマ症と呼び、臨床像は結核によく似ている。実際、日本で最初のヒストプラズマ症も長いこと結核と診断されて治療を受けていた。

ヒストプラズマ症の診断は、1)痰や血液を培養して、ヒストプラズマが生えてくるのを確認する、2)痰や血液などからPCRなどでヒストプラズマの遺伝子を検出する、3)血清中のヒストプラズマ抗体を検出する、4)血液、尿、胸水などのヒストプラズマ抗原を検出する、のいずれかで行う。以前は結核のツベルクリン反応のような皮内反応(ヒストプラスミン反応)がよく使われていたが、急



図1 鍾乳洞天井からぶら下がるキクガシラコウモリ



図2 10m以上堆積したバット・グアノの採取

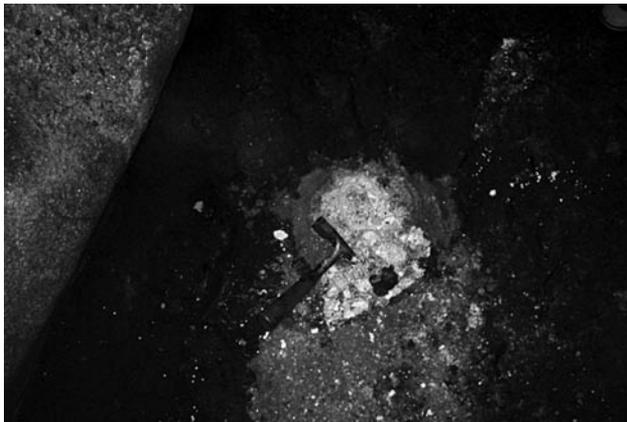


図3 バット・グアノと反応して生じた磷酸塩鉱物  
白っぽい石:ブラッシュ石など。



図4 山梨県水晶峠産水晶  
明治時代産出の古い標本と思われる、25kg程ある(菊池鉱物標本蔵)。

性ヒストプラズマ症の診断に使えないこと、特異性に問題があること、などの理由で2000年に製造中止になった。1)以外の診断が通常の医療機関で実施できないことも日本でのヒストプラズマ症の実態をわかりにくくしているのかも知れない。潜在的な国内発症患者は把握されている患者数よりもかなり多い可能性がある。

## 5. 国内で発症したヒストプラズマ症の感染源は?

前述したように、ヒストプラズマの感染源としては洞窟が最も疑われる。ヒストプラズマを保有していることが確認されているコウモリは多数あるが、そのほとんどは熱帯ないし亜熱帯に生息する種類で、日本の洞窟環境にみられるコウモリ種からは過去にヒストプラズマが検出された例はない。しかし、これまでに国内のコウモリ生息環境からヒストプラズマの検出を試みた報告はほとんどなかったため、我々は大規模な調査を行った。日本洞窟学会ならびに数々のアマチュアケイビング団体の協力を得て、北海道から沖縄まで全国67箇所(22都道府県)の洞窟に



図5 日本全国のヒストプラズマ調査洞窟一覧(67箇所)

入り、バット・グアノ187サンプルを集めた。特に、岡山市郊外は日本最初の症例発生地であるため、岡山県北部から広島県北東部にまたがる石灰岩台地には集中して調査を敢行した(図5)。採取したバット・グアノサンプルは3施設で、それぞれヒストプラズマの培養、PCRを行った。幸か不幸かヒストプラズマは1件も見つからなかった<sup>7)</sup>。このため、現時点で国内発症したヒストプラズマ症の感染源は洞窟以外の別のところにあるのではないかと考えている。少なくとも国内の洞窟調査やファンケイビング(洞窟探検)では、ヒストプラズマ症に罹患する危険性はほぼないと考えて良いと思っている。また、2004年度の第30回日本洞窟学会総会時に調べさせてもらったケイバーの方々の血清抗体からも、急性ヒストプラズマ症を裏付ける成績は得られなかった(投稿準備中)。

一方、興味深い新事実も明らかとなった。バット・グアノに含まれる最優先菌種は、同じカビでも担子菌に属するトリコスポロン: *Trichosporon* だったのである。しかも洞窟内に生息するトリコスポロンは、既知のどの菌種とも異なる新菌種が多かった<sup>8)</sup>。考えてみれば当然かもしれない。誰も洞窟のトリコスポロンなど、見向きもしていなかったらうから。さて、トリコスポロンは夏型過敏性肺臓炎の原因菌として、日本の古い木造家屋に発生することが知られている。夏型過敏性肺臓炎は農夫肺などと同じアレルギー性肺臓炎なので、感染症ではないが、原因がカビであることに変わりはない。考えてみれば、急性ヒストプラズマ症の場合には1~3週間の潜伏期がある。洞窟探検家の人々は毎週のようにケイビングに出かける人も少なくないし、3週間も経過してしまえば、どの洞窟と発症の関係があるか、わからないだろう。アレルギー性肺臓炎なら、感作抗原に曝露されれば、すぐに症状が起こる。洞窟に入ると「祟る」のはヒストプラズマ症ではなく、アレルギー性肺臓炎だとすればむしろ納得し易い。先程のケイバーの方々の血清抗体価を調べると、これを裏付ける結果が得られた。このことから、我々は新しい疾患として「日本洞窟熱」を提唱したいと考えている。この内容の詳細は、近く論文として発表予定である。

## 6. おわりに

ヒストプラズマの研究をしていて、常に危惧していたことがある。万が一、国内の洞窟からヒストプラズマの存在

が証明され、そこが観光客も大勢訪れている鍾乳洞だったらどうなるか。厚生省ならびに厚生労働省の研究として行なっている訳であるから、当然、危険情報として発表せねばならない。入洞制限も実施されることになるだろう。そこで働く人々ばかりでなく、所属する自治体にも大きな影響を及ぼすことが考えられる。また、コウモリのことも心配の種であった。都会でも夕方になると外を飛び回るイエコウモリを見かけるが、洞窟に棲むコウモリの多くの種類は極めて狭い範囲に生息区域が限られており、ほとんどが絶滅危惧種であることをこの研究を通じて知った。もしかすると、ヒストプラスマの検出された洞窟にいるコウモリは「病害獣」として処分されることもあるかも知れない。考えてみれば、コウモリには何の責任も無い。我々人間が勝手に彼らのテリトリーに侵入した結果、ヒストプラスマ症のような疾患が起きたとも言える。人間の身勝手な理屈で、絶滅危惧種のコウモリを滅ぼすような事態だけは避けたい、それを願っていた。幸いなことに、今回の調査からはヒストプラスマは検出されず、山口教授への宿題に満足いく回答は得られなかったが、negative studyはnegative studyとして形に残せたことは満足している。最近、アメリカ東部の洞窟で次々にコウモリが死滅する事件が問題となっている。犯人はまたしても *Geomyces* という低温でしか発育できない新種のカビだった<sup>9)</sup>。活動しているコウモリの体温は高いので、このカビに感染することはないのだが、いかんせん冬眠しているコウモリがもっぱら襲われるのである。「眠るな、眠ると死ぬぞ」とは冬山で遭難した登山隊のようであるが、コウモリには更に受難の時代が来ている。我々人間は、地球環境に共生する様々な生き物との生存をもっと考えねばならなければならないのでは、と痛感している。

## 参考文献

- 1) K Kikuchi, *The Chemical Times*, **217**, 13-16, 2010.
- 2) KJ Hammerman et al, *Sabouraudia* **12**, 33-45, 1974.
- 3) K Kamei et al, *J Infect Chemother* **9**, 16-20, 2005.
- 4) 大和人士 他, 総合臨床 **6**, 686-692, 1957.
- 5) S Lavie et al, *Appl. Environm. Microbiol.* **51**, 65-73, 1986.
- 6) 菊池 賢, *Caving Journal* **33**, 37-39, 2008.
- 7) K Kikuchi et al, *Microbiol Immunol* **52**, 455-459, 2008.
- 8) T Sugita et al, *Appl Environm Microbiol* **71**, 7626-7629, 2005.
- 9) 菊池 賢, *Caving Journal* **37**, 48, 2009.

\*10ページより続く、「細菌学の特別講義(3)最終回」

## 参考文献

- 1) A. Abe, B. Kenny, M. Stein, and B. B. Finlay. *Infection & Immunity* **65**:3547-3555. (1997)
- 2) A. Abe, U. Heczko, R. G. Hegele, and B. Brett Finlay. *J Exp Med* **188**:1907-1916. (1998)
- 3) J. E. Galan, and H. Wolf-Watz. *Nature* **444**:567-573. (2006)
- 4) C. A. Mueller, P. Broz, S. A. Muller, P. Ringler, F. Erne-Brand, I. Sorg, M. Kuhn, A. Engel, and G. R. Cornelis. *Science* **310**:674-676. (2005)
- 5) T. Ogino, R. Ohno, K. Sekiya, A. Kuwae, T. Matsuzawa, T. Nonaka, H. Fukuda, S. Imajoh-Ohmi, and A. Abe. *J Bacteriol* **188**:2801-2811. (2006)
- 6) K. Sekiya, M. Ohishi, T. Ogino, K. Tamano, C. Sasakawa, and A. Abe. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**:11638-11643. (2001)
- 7) Y. Akeda, and J. E. Galan. *Nature* **437**:911-915. (2005)
- 8) T. Minamino, and K. Namba. *Nature* **451**:485-488. (2008)
- 9) K. Paul, M. Erhardt, T. Hirano, D. F. Blair, and K. T. Hughes. *Nature* **451**:489-492. (2008)
- 10) K. Akopyan, T. Edgren, H. Wang-Edgren, R. Rosqvist, A. Fahlgren, H. Wolf-Watz, and M. Fallman. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**:1639-1644. (2011)
- 11) A. Abe, T. Matsuzawa, and A. Kuwae. *Comptes rendus biologies* **328**:413-428. (2005)
- 12) A. P. Bhavsar, J. A. Guttman, and B. B. Finlay. *Nature* **449**:827-834. (2007)
- 13) H. W. Moon, S. C. Whipp, R. A. Argenzio, M. M. Levine, and R. A. Giannella. *Infect Immun* **41**:1340-1351. (1983)
- 14) T. K. McDaniel, K. G. Jarvis, M. S. Donnenberg, and J. B. Kaper. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**:1664-1668. (1995)
- 15) B. Kenny, R. Devinney, M. Stein, D. J. Reinscheid, E. A. Frey, and B. B. Finlay. *Cell* **91**:511-520. (1997)
- 16) M. de Grado, A. Abe, A. Gauthier, O. Steele-Mortimer, R. DeVinney, and B. B. Finlay. *Cell Microbiol* **1**:7-17. (1999)
- 17) N. Phillips, R. D. Hayward, and V. Koronakis. *Nat Cell Biol* **6**:618-625. (2004)
- 18) K. G. Campellone, N. Giese n, J. J. Tipper o, and J. M. Leong. *Mol Microbiol* **43**:1227-1241. (2002)
- 19) S. Gruenheid, R. DeVinney, F. Bladt, D. Goosney, S. Gelkop, G. D. Gish, T. Pawson, and B. B. Finlay. *Nat Cell Biol* **3**:856-859. (2001)
- 20) D. Vingadassalom, A. Kazlauskas, B. Skehan, H. C. Cheng, L. Magoun, D. Robbins, M. K. Rosen, K. Saksela, and J. M. Leong. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**:6754-6759. (2009)
- 21) T. Matsuzawa, A. Kuwae, and A. Abe. *Infect Immun* **73**:6283-6289. (2005)
- 22) T. Matsuzawa, A. Kuwae, S. Yoshida, C. Sasakawa, and A. Abe. *Embo J* **23**:3570-3582. (2004)
- 23) G. Benais-Pont, A. Pun, C. Flores-Maldonado, J. Eckert, G. Raposo, T. P. Fleming, M. Cerejido, M. S. Balda, and K. Matter. *J Cell Biol* **160**:729-740. (2003)
- 24) P. Dean, and B. Kenny. *Mol Microbiol* **54**:665-675. (2004)
- 25) U. Heczko, A. Abe, and B. B. Finlay. *J Infect Dis* **181**:1027-1033. (2000)
- 26) Ivanov, II, K. Atarashi, N. Manel, E. L. Brodie, T. Shima, U. Karaoz, D. Wei, K. C. Goldfarb, C. A. Santee, S. V. Lynch, T. Tanoue, A. Imaoka, K. Itoh, K. Takeda, Y. Umesaki, K. Honda, and D. R. Littman. *Cell* **139**:485-498. (2009)