

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2018年6月7日放送

「第61回日本医真菌学会

会長講演 皮膚真菌症原因菌の分子疫学」

金沢医科大学 皮膚科
教授 望月 隆

2017年の9月に、金沢で日本医真菌学会総会を開催させていただきました。その際の講演内容の一部をお話いたします。一部基礎系の、込み入った内容もありますが、臨床に即した内容を中心にお話しさせていただきます。

皮膚真菌症の診断法

まず皮膚真菌症の診断法について簡単に述べます。皮膚真菌症の診断法の中心は、従前と変わらず KOH 直接検鏡法です。白癬やカンジダ症では、菌が多く寄生していると予想される皮疹の上に付いた鱗屑、水疱、膿疱があればその上の蓋の部分を採取します。それを、スライドグラス上で KOH 水溶液と混和し、よく溶解したのち、100-200 倍の光学顕微鏡で観察します。その場で皮膚真菌症の確定診断ができますので、極めて大切な検査ですし、皮膚科を標榜するならば必須の手技と言えます。一方、真菌培養は近年実施される件数は少ないようです。しかし頭部白癬や、露出部の体部白癬、あるいは足に病巣のない手や手爪の白癬では積極的な培養が求められます。これは菌の種類によって治療に工夫が必要になるからで、外界から直接感染することがある菌は予防策も異なるためです。例えば培養で *Microsporum canis* が分離されれば、身の回りのイヌ、ネコが菌を保有している可能性があり、ペットを含めた対策が必要になります。*Trichophyton tonsurans* が分離されれば、格闘技との関連が示唆されますので、所属する部活などの検診が必要になります。さらに深在性皮膚真菌症が疑われた際は、培養された菌の種類

が病名に直結してきます。たとえば *Sporothrix* 属真菌が分離されればスポロトリコーシスと診断されます。外来での培養は、バーナーなど火炎滅菌をしなくても行えるように、抗菌剤入りの培地、たとえばマイコセル斜面培地などが市販されていますので、これがよく用いられています。この培地に滅菌綿棒などで菌を接種し、室温で培養することで、簡便に真菌培養が可能になります。

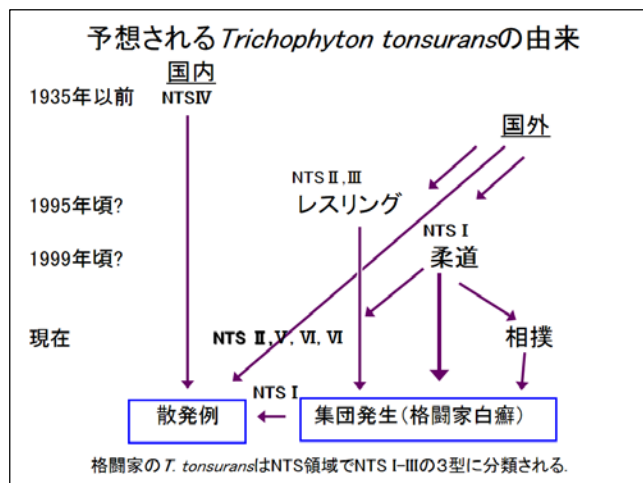
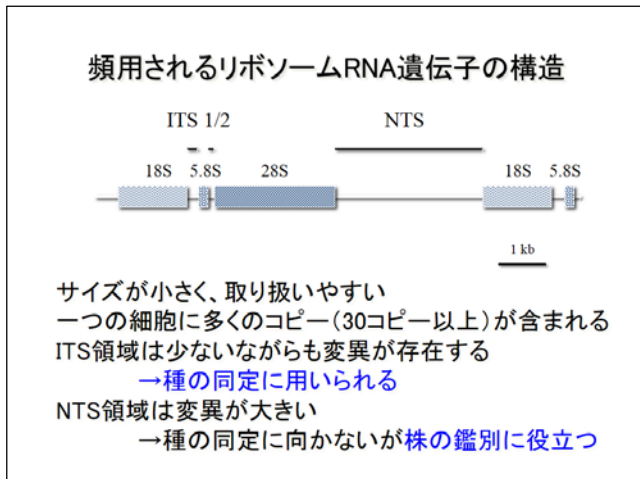
こうして生えてきた菌がどのような菌であるかを同定する作業は少し慣れが必要です。分離頻度の高い菌ならば、生えてきたコロニーの肉眼所見だけで、ある程度同定が可能です。コロニーの表面の性状、例えば粉状で乾いているか、絨毛状か、湿ってクリーム状かを観察します。コロニーの表裏の色調も参考になります。そしてコロニーの一部を掻き取って、顕微鏡で観察することで菌種を確認します。しかし、これら形態だけで同定できない場合は分子生物学的同定法の利用を考えます。特に深在性皮膚真菌症からの分離菌種は多岐にわたりますので、遺伝子情報が盛んに用いられています。代表的な方法としては、培養された菌体から DNA を抽出し、その中の特定の遺伝子の塩基配列を決定して、データベース上の登録配列と照合する方法が上げられます。現在は遺伝子検索が安価でできるようになってきましたので、これから一層実用例が増えると考えられます。

この様な分子生物学的同定法は万能のように感じられますが、扱う遺伝子、解析方法によって感度が異なり、中には同じ種の中に違いが生じる事例が見つかってきました。つまり敏感すぎて種レベルの同定には向かない場合もあるわけです。しかし、種内の差、ひいては株による差が見られる場合は、感染のトレースなど、他の用途に使えることもわかってきました。同様の方法論は臨床感染症学の分野では感染経路の解析に用いられており、たとえば MRSA 感染が院内感染か、市中感染で生じたかの評価などに応用されていました。真菌感染症もこれと同じ発想で解析できないかという試みであります。ここでは皮膚糸状菌では分離頻度が第3位と第4位を占める2菌種、すなわち、*Trichophyton tonsurans* と *Microsporum canis* について述べます。

Trichophyton tonsurans 感染症

まず *Trichophyton tonsurans* 感染症についてです。2000年頃からレスリング、柔道など格闘技の選手の間には、頭部白癬、体部白癬が集団発生している事例が注目され、しかも、それまで本邦で余り見られなかった *T. tonsurans* が原因であることがわかり、

大きな話題になりました。この菌による感染が現在蔓延していることは皆様ご承知のことと申します。この全国的な集団感染の経緯を追跡しようと考えたわけです。そのために菌に含まれるリボソームRNA遺伝子の非転写領域の多型を検出する方法を用いました。2005年までに分離された菌株200株余りを分析したところ、8つの遺伝子型に分けられることが解りました。このうち集団発症例から分離されたものは3つの型に限られていました。本邦には、集団発症のアウトブレイク以前に、高齢者から時おり *T. tonsurans* が分離されることが知られていましたが、これとは異なる遺伝子型の菌が格闘技競技者間に広がったことが解りました。格闘技競技者間に流行している遺伝子型は外国の菌株においても報告されていたので、この集団感染は、国際大会や外国とのスポーツ交流を契機として、本邦に持ち込まれ、それが広がったものと考えられました。なお2011年から2015年に分離された菌株では遺伝子型の比率が大きく変わっており、ほぼ1種類に集約されてきました。また、最近では相撲競技者にも集団感染を認めますが、相撲からは柔道と同じ型の菌のみが分離され、相撲界と柔道界の密接な関係を反映するものと考えられます。



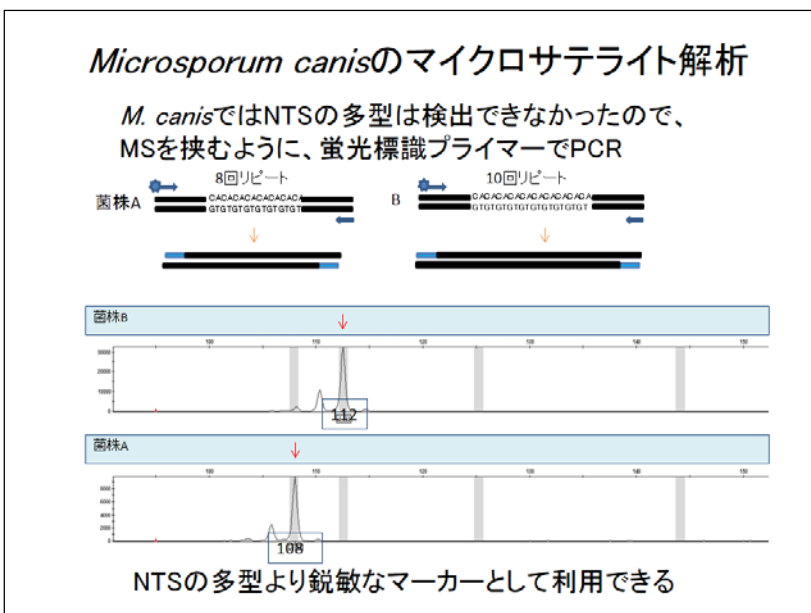
Microsporum canis 感染症

次に *Microsporum canis* について述べます。*Microsporum canis* の和名はイヌ小孢子菌ですが、この名が示す通りイヌ、ネコなどの動物が高率に保菌することが知られています。この菌による白癬は皮膚科領域の人獣共通感染症の中で最もよく知られている疾患です。*Microsporum canis* は本邦では戦前の1934年北海道で初めて分離され、札幌小孢子菌と名付けられました。その後この菌は *Microsporum canis* と同じ菌と見なされる

ようになりました。本州では1960年代から輸入された高級ネコが原因と考えられる白癬が散発していましたが、1975年頃には感染源は高級ネコに限らず、雑種の犬猫からの感染例も多く知られるようになりました。その後一時感染は下火になりましたが、現在は再度ペットと人の関係が濃厚になったためか、あるいはブリーダーの飼育環境に問題があるのか、ネコ由来の *M. canis* 感染症の増加が懸念されています。そこで、今回この菌の由来を考察しようと考えました。当初は



Trichophyton tonsurans と同じ分子マーカーを試みましたが、まったく遺伝子多型は検出できず、鑑別ができませんでした。そこで法医学などで個人識別にも用いられるマイクロサテライト解析という方法を試みました。その結果、本邦の白癬患者からの分離株とネコから分離された株の計70株は20の遺伝子型に分けることができました。このことから、本邦でのこの菌の拡大は一つのクローンが広まったわけではなく、動物の輸入に伴っていろいろなクローンの菌が本邦に持ち込まれ、それぞれが全国に拡散したと考え



られました。一方で、現在の本邦の株の中には、札幌小孢子菌に相当する遺伝子型の株は分離されておらず、北海道に存在していた菌株が国内に拡大したという可能性は否定的です。

この研究で、同じ家庭内の人、ネコから菌が分離されたケースが5例あったのですが、5例とも人とネコの菌株は同じ遺伝子型を示していました。ネコから人への家庭内感染を直接示す所見と考えられ、大変興味深く思われました。最近、生後2カ月の男の子の顔面に *M. canis* による白癬が生じ



男児、ネコともに同じ遺伝子型の *Microsporum canis* が分離された

た例を経験しました。ネコを飼育していた家庭でしたのでネコからの感染を疑ったのですが、当初家の方には納得してもらえませんでした。しかし遺伝子解析の結果、体部白癬とネコから分離された菌の遺伝子型が一致していたことから家庭内感染を納得していただき、ネコの治療にも積極的に当たっていただくことになりました。現在、遺伝子型による病原性の差や、よりヒトに寄生しやすいタイプがあるか、菌株を増やして検討しているところです。

T. rubrum, *T. mentagrophytes*

白癬菌の中で最も分離頻度の高い *T. rubrum*、そして二番目の *T. mentagrophytes* についても種内変異を検出する分子マーカーの検討が行われ、それぞれリボソーム RNA 遺伝子の非転写領域の多型から、種内変異が検出できるようになりました。その結果、*T. rubrum* による多発性の病巣を示した患者の中には複数のクローンが原因菌として検出される事例が知られるようになりました。従来は足白癬が菌のリザーバーになり、これが体の他の部位に拡大すると考えられていましたが、実際はより複雑で、*T. rubrum* に感受性のある人は幾重にも感染を受けていることが示唆されました。

今回は少し硬い話になりましたが、真菌感染症、とくに白癬において分子疫学的手法が用いられ、遺伝子多型をもとに感染経路の解析が進められている事例を紹介しました。