

総 説

# 本邦におけるイヌのヒストプラズマ症

佐野 文子 宮治 誠

千葉大学真菌医学研究センター

## 要 旨

ヒストプラズマ症は世界的に分布し、我が国では輸入真菌症として取り扱われてきた。現在までに人獣合わせて数十例が報告されているが、いくつかのヒト症例とイヌ4例およびウマ1例は渡航歴や輸入歴が無いので、国内感染であると推測されている。ヒストプラズマ症はその原因菌の variety によりカプスラーツム、ズボアジ、ファルシミノーズム型に分類され、中でもファルシミノーズム型はウマ、ロバ等の頸部や脚のリンパ管やリンパ節を特異的に侵し、四足獣から分離されたという事実によってのみ他の2種と区別されてきた。我が国でも、戦前、軍馬を中心に2万頭以上に「仮性皮炎」として確認され、日本も本症の流行地の1つとして認識されていた。一方、本邦のイヌ症例は一樣に潰瘍と肉芽腫性病巣を伴った皮膚病巣を呈し、仮性皮炎と類似した症状で、呼吸器や消化器病変を欠いていた。4例中3例はパラフィン包埋された病理組織より検出した *H. capsulatum* のリボソーム RNA 遺伝子の ITS 領域の解析からヒストプラズマ症と診断されている。このような皮膚症状だけを示したヒストプラズマ症は渡航歴の無いヒト症例で確認されており、さらにこの症例で分離された菌株の遺伝子を解析したところ *H. capsulatum* var. *farcimosum* と同定されている。すなわち、仮性皮炎はウマなどに限らず、本邦ではヒトにも感染する人獣共通真菌症である。よってヒト症例からの検証、臨床症状および歴史的背景から、現時点では、本邦で発症したイヌのヒストプラズマ症もファルシミノーズム型と考えられる。

**Key words:** イヌ (dog), *Histoplasma capsulatum*, *H. capsulatum* var. *farcimosum*, ヒストプラズマ症 (histoplasmosis)

## 1. はじめに

ヒストプラズマ症の原因菌は温度依存性の二形性真菌の *Histoplasma capsulatum* で、室温では菌糸形、宿主内や特殊な培地を用い 35~37°C 培養すると、酵母形となる。ヒストプラズマ症は世界各地、特に温帯、亜熱帯、熱帯に分布する。ヒストプラズマ症には3種類の原因菌があり、それぞれにより病名が異なる。*H. capsulatum* var. *capsulatum* によって起こるカプスラーツム型ヒストプラズマ症 (histoplasmosis capsulati) は、ミシシッピ川、アマゾン川、メコン川などの大河の流域と地中海沿岸に分布し、ヒトをはじめ各種動物が罹患し、自然界での本菌の棲息地はコウモリの糞やヒバリの巣が関連しているといわれている。*H. capsulatum* var. *duboisii* によって起こるズボアジ型ヒストプラズマ症 (histoplasmosis duboisii) はアフリカに分布し、ヒトとヒヒが罹患すると報告されている。*H. capsulatum* var. *farcimosum* によって起こるファルシミノーズム型ヒストプラズマ症 (histoplasmosis farciminosi) は北アフリカ、西ヨーロッパ、旧ソビエトを含むアジア諸国および第二次世界大戦前の日本に分布し、ウマ、ロバ等四足獣の病気で、ウマでは届出伝染病の「仮性皮炎」の原因菌である<sup>1-2)</sup>。但

し、原因菌の variety による菌学的な形態の差はほとんどない。カプスラーツム型とズボアジ型との違いは後者がアフリカ大陸でみられ、感染組織内の酵母細胞が前者のそれに比べて大きく (直径 8~15 μm)、組織内に多数の巨細胞が出現してくる。また、ファルシミノーズム型は四足獣から分離されたということ以外に、カプスラーツム型やズボアジ型と菌学的な形態の差はない<sup>1-2)</sup>。

ヒストプラズマ症はかつて輸入真菌症として取り扱われてきた。以前、日本での感染例は無いと思われていたが、最近国内感染例が疑われる患者が報告されはじめてきた<sup>3)</sup>。現在までに本邦で報告されたヒストプラズマ症は人獣あわせて約 50 例近くにのぼるが、数例のヒト症例<sup>4)</sup>、イヌ症例<sup>5-7)</sup> およびウマ症例<sup>8)</sup> は渡航歴や輸入歴が無いことから、これらは国内感染であると推測されている。そこで人獣共通真菌症の動向という観点から、我が国のイヌのヒストプラズマ症を考察する。

## 2. 臨床症状から

Table 1 に我が国で発症した4例のイヌのヒストプラズマ症を示した<sup>5-7)</sup>。ここで興味あることは、一樣に皮膚もしくは粘膜の病変を主体とし、潰瘍と肉芽腫形成を主徴とした。ヒストプラズマ症の流行地のアメリカ合衆国、イタリア、ブラジルなどで報告されているような呼吸器や消化管症状は観察されなかった<sup>6, 9)</sup>。皮膚症状だけのイヌのヒストプラズマ症は唯一、オーストラリアか

別刷請求先: 佐野 文子

〒260-8673 千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
千葉大学真菌医学研究センター

Table 1. Canine histoplasmosis in Japan

Case	Breed	Age (years)	Sex	Place	Type	Method of diagnosis	Treatment	Outcome
1	Mongrel <sup>5)</sup>	8	F	Tokyo	Mucous & cutaneous	HP, IHC	Unknown	Unknown
2	Minature dachshund <sup>6)</sup>	3	M	Tokyo	Cutaneous	HP, PCR	Itraconazole	Treated
3	Shih Tzu <sup>6)</sup>	3	F	Kumamoto	Cutaneous	HP, PCR	5-FC & iodine	Treated
4	Shiba inu <sup>7)</sup>	5	F	Tokyo	Cutaneous	HP, PCR	Untreated	Euthanized

F: female, M: male, HP: histopathology, IHC: immunohistochemistry, PCR: polymerase chain reaction.



Fig. 1. Cutaneous ulcers of case-2-dog after castration<sup>6)</sup>.

ら報告されているが<sup>10)</sup>, 教科書的な記載はされていないので, この感染症を念頭において診断に望むことは難しい。

このような皮膚症状を呈するヒストプラズマ症にはファルシミノーズム型ヒストプラズマ症, すなわちウマのリンパ管リンパ節, 皮膚に潰瘍を形成するウマの仮性皮膚症がある。仮性皮膚症はウマで発症すれば農林水産省管轄の届出伝染病である。Fig. 1は症例2の皮膚潰瘍を示す。

### 3. 歴史的背景から

我が国では江戸時代から仮性皮膚症を「ウマのカサ」として認識してきた。また, 第二次世界大戦前は軍馬を中心に二万頭以上発症したと記録されている<sup>11, 12)</sup>。少なくとも我が国はファルシミノーズム型ヒストプラズマ症の流行地だったので, その原因菌 *H. capsulatum* var. *farciminosum* が環境中に現在も存在し, 感染を引き起こす可能性は否定できない<sup>13)</sup>。

### 4. ヒト症例からの検証

群馬県で発症したヒトのヒストプラズマ症は渡航歴の無い国内感染例で, 唯一, 菌が分離された症例である<sup>3)</sup>。この症例を再検討したところ, 発表時に分離菌は *H. capsulatum* と同定されていたが, その後, rRNA 遺伝子やチトクローム *b* 遺伝子などの解析により, *H. capsulatum*

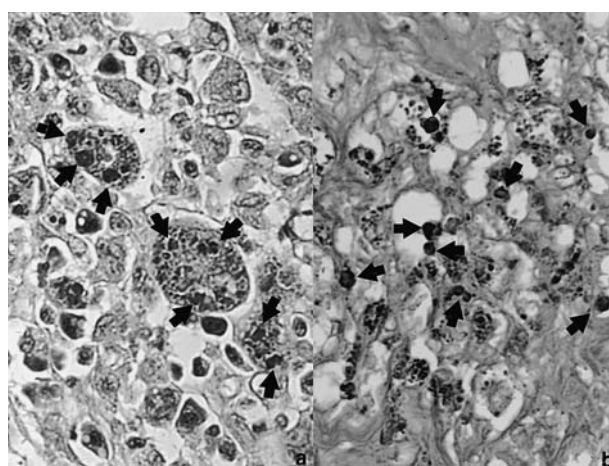


Fig. 2. The skin of case-4-dog, a: Scattered spherical fungal cells are observed in macrophages at the boundary of granulomatous lesions stained by PAS (arrows, ×400), b: Round yeast-like cells of various sizes stained black were detected by GMS (arrows, ×400).

var. *farciminosum* と同定されている<sup>14, 15)</sup>。すなわち, 仮性皮膚症はウマなどの奇蹄目の届出伝染病だけではなく, 人獣共通真菌症である。 *H. capsulatum* var. *farciminosum* が依然我が国にも存在することが証明され, その感染がヒトで確認されたので, イヌも本菌に感染した可能性は否定できない。

病理組織学的観察ではヒト症例とイヌ症例ともに細胞内寄生性の酵母細胞が確認でき, その大きさは直径2ないし8 $\mu$ mであるが, 大小不同で, アメリカ合衆国で発症しているような典型的な円形の酵母細胞とは異なっていた。Fig. 2に症例4の病理組織所見をしめす。

### 5. ファルシミノーズム型ヒストプラズマ症の危険性

*H. capsulatum* var. *farciminosum* 感染はその感染経路が問題となる。ウマの仮性皮膚症は漏出液中の菌に接触することにより直接, 間接的に接触して起こる接触感染であり, その上, ハエ, アブ, カなどの媒介昆虫が機械的な伝播に一役をかつているので<sup>12)</sup>, ヒト⇄ヒト感染, ヒト⇄動物感染, 動物⇄動物感染の防御はきわめて難しい。よって, ファルシミノーズム型ヒストプラズマ症は我が国に存在する危険度レベル3の最も危険な人獣共通真菌感染症と位置づけられる。

6. 遺伝子診断の応用

最近パラフィン包埋された病理組織より rRNA 遺伝子を検出し、ヒストプラズマ症の診断が可能となった<sup>6, 7)</sup>. その手順は、1. パラフィンブロックより、DEXPAT (TaKaRa, 大津) により DNA を抽出する. 2. リボソーム RNA 遺伝子の 5.8S を含む internal transcribed spacer (ITS1-5.8S-ITS2 rRNA) 領域の遺伝子を検出するために nested PCR 法を用い、ITS5 と ITS4 により第 1 増幅を行い、既知の *H. capsulatum* の ITS1-5.8S-ITS2 rRNA 遺伝子の塩基配列より作製した 3 組のプライマーセットを用いて第 2 増幅を行う. 3. 3 部分からなる第 2 PCR 産物より合計 307 塩基を決定し、この塩基配列を NCBI (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, USA) の BLAST による相同性検索を行う<sup>6, 7)</sup>.

Fig. 3 に症例 2, 3, 4 より得られた rRNA 遺伝子の塩

基配列を示し、これらと相同性の高い *H. capsulatum* spp. の同遺伝子の比較を示した. いずれの配列も 97% 以上で相同性を持つ. ここに示さない *H. capsulatum* var. *duboisii* なども同様に相同性を持つが、アウトグループとして比較したオニゲナ目の *Paracoccidioides brasiliensis* や *Blastomyces dermatitidis* とは明らかに異なっていたので<sup>14)</sup>, 検出された遺伝子の配列から、ヒストプラズマ症と診断することは可能である<sup>6, 7)</sup>. この領域を用いた遺伝子診断法は、補助診断法としては有用である. 相同性の高かった菌種は *H. capsulatum* の有性型である *Ajellomyces capsulatus*; AB055235, AB055236, AB055237, AB055239, AB055240, AB055243, AB055246, AB055248, AF322379, AF458086, AF322384, AF322385; *H. capsulatum* var. *duboisii* の有性型である *Ajellomyces capsulatus* var. *duboisii*; AF322386 および *H. capsulatum* var. *farciminosus* の有性型である *Ajellomyces capsulatus* var. *farciminosus*; AF322387 と AB055249 などであった.

	Base from	Sequence	Base to
AF322381	242	AACTTTCAACAACGGATCTCTTGGTTCGACATCGATGAAGAACGCAGCGAAATGCGATA	301
AF322387	243	.....	302
Case 2	1	.....	58
Case 3	1	..A.....	59
Case 4	1	.....	60
AF322381	302	AGTAATGTGAATTGCAGAATTCGGTGAATCATC-GAATCTTTGAACGCACATTGC-GCCC	360
AF322387	303	.....	361
Case 2	59	.....C.....A.....	118
Case 3	60	.....C.....A.....	119
Case 4	61	.....	118
AF322381	361	CCTGGTATTCCGGGGGGCATGCCTGTCCGAGCGTCATTgcaaccctcaagcgcggcttgt	420
AF322387	362	.....	421
Case 2	119	.....	178
Case 3	120	.T.....	179
Case 4	119	.....	178
AF322381	421	gtgttgggcatcgtccccctcgaccggggacgtgcccgaatgcagtgccggtgtc	480
AF322387	422	.....g.....	481
Case 2	179	.....	238
Case 3	180	.....g.....g.....	239
Case 4	179	.....g.....	238
AF322381	481	gagttccggtgcccagcgtatggggctttgccaccgctctggaggcccgccgctcc	540
AF322387	482	.....	541
Case 2	239	.....	297
Case 3	240	.....	298
Case 4	239	.....	298
AF322381	541	ggccccaccat	550
AF322387	542	.....	551
Case 2	298	c.....	307
Case 3	299	C.....	308
Case 4	229	C.....	308

Fig. 3. Comparison of rRNA gene sequences. The sequences were 97% homologous to the following accession numbers: *Ajellomyces capsulatus*, AB055235, AB055236, AB055237, AB055239, AB055240, AB055243, AB055246, AB055248, AF322379, AF458086, AF322384 and AF322385; *Ajellomyces capsulatus* var. *duboisii*, AF322386; *Ajellomyces capsulatus* var. *farciminosus*, AF322387 and AB055249 indicated in GenBank. Upper case indicates 5.8S, and lower case the internal transcribed spacer 2 region.

## 7. 今後の課題

イヌのヒストプラズマ症4例のうち3例は真菌培養を試みたものの、成功していない<sup>6, 7)</sup>。ヒトのヒストプラズマ症も菌分離された症例は数例と少なく、培養が難しいことも、診断の妨げとなっている。今後、分離菌株を伴った症例を人獣共通感染症の観点から疫学的に解析することが重要である。

## 8. 謝辞

本研究は文部科学省の平成13年度科学技術振興調整費による「病原真菌・放線菌遺伝資源の国際的拠点形成のための基盤整備」の一環として遂行された。また、研究に当たり御指導、御協力をいただきました上田動物病院：上田八千代、麻布大学・獣医学部：猪股智夫、池田輝男、木内明男、千葉大学真菌医学研究センター：田村美貴、亀井克彦、横山耕治、岸フク子、伊藤純子、三上襄、西村和子の諸先生に御礼申し上げます。

## 文 献

- 宮治 誠, 西村和子, 佐野文子: 新・土の微生物 (8) 土のヒト病原菌類. 日本土壌微生物学会編. 株式会社 博友社, 東京, 2002.
- 宮治 誠, 佐野文子: 感染症の話: ヒストプラズマ症 (histoplasmosis) 2001年 第1週 (1月1日 ~ 1月7日) 掲載 ([http://idsc.nih.go.jp/kansen/k00-g45/k00\\_51.html](http://idsc.nih.go.jp/kansen/k00-g45/k00_51.html))
- Ohnishi K, Nagai Y, Okada K, Ishikawa O, Miyachi Y: Primary cutaneous histoplasmosis in papuloerythroderma (Ofuji). *J Dermatol* **21**: 586-589, 1994.
- Fujio J, Nishimura K, Miyaji M: Epidemiological survey of the imported mycoses in Japan. *Jpn J Med Mycol* **40**: 103-109, 1999.
- Kagawa Y, Aoki S, Iwatomi T, Yamaguchi M, Momiyama N, Hirayama K, Taniyama H: Histoplasmosis in the skin and gingiva in a dog. *J Vet Med Sci* **60**: 863-865, 1998.
- 佐野文子, 上田八千代, 猪股智夫, 田村美貴, 池田輝男, 亀井克彦, 木内明男, 三上 襄, 西村和子, 宮治 誠: 本邦で発症したイヌのヒストプラズマ症2例について. *真菌誌* **42**: 217-223, 2001.
- 上田八千代, 佐野文子, 田村美貴, 猪股智夫, 池田輝男, 木内昭男, 鷺巢月美, 亀井克彦, 横山耕治, 岸フク子, 伊藤純子, 三上 襄, 宮治 誠, 西村和子: イヌのヒストプラズマ症の遺伝子診断. 日本獣医臨床病理学会2002年大会 (東京). 抄録集 p51, 2002.
- Katayama Y, Kuwano A, Yoshihara T: Histoplasmosis in the lung of a race horse with yersiniosis. *J Vet Med Sci* **63**: 1229-1231, 2001.
- Rhoades JD: Canine histoplasmosis: 1. Clinical histoplasmosis. *Am J Pub Health* **62**: 1512-1514, 1972.
- Mackie J T, Kaufman L, Ellis D: Confirmed histoplasmosis in an Australian dog. *Aust. Vet J* **75**: 362-363, 1997.
- 江本 修: 家畜病理解剖学: VIII. 家畜の伝染病および中毒にともなう皮膚病変. 第2節 特異性炎 3) 浸潤性皮膚-仮性皮膚. P16-17. 金原出版株式会社. 東京. 1979.
- 日本中央競馬会競走馬総合研究所: 馬の医学書: 第4章 病気. 17. 真菌による病気. 仮性皮膚. P349-250. 日本中央競馬会競走馬総合研究所 編集, 株式会社 チクサン出版社 (東京), 1996.
- 佐野文子, 宮治 誠: エキゾチックペットに関連した輸入真菌症. *エキゾチックペット研究会誌* **4**: 2-7, 2002.
- Tamura M, Kasuga T, Watanabe K, Katsu M, Mikami Y, Nishimura K: Phylogenetic characterization of *Histoplasma capsulatum* strains based on ITS region sequences, including two new strains from Thai and Chinese patients in Japan. *Jpn J Med Mycol* **43**: 11-19, 2002.
- 横山耕治, 王 麗, Biswas SK, 伊藤純子, 宮治 誠, 西村和子: *Histoplasma capsulatum* 3 varieties のチトクローム *b* 遺伝子による同定と系統関係. *真菌誌* **41** (suppl 1): 106 (P-77), 2000.

## Canine Histoplasmosis in Japan

Ayako Sano, Makoto Miyaji

Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University,  
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260-8673 Chiba, Japan

Histoplasmosis is a fungal infection caused by *Histoplasma capsulatum* and is distributed worldwide. Although the disease has been treated as an imported mycosis, some autochthonous human, 1 equine and 4 canine cases suggested that the disease is endemic. Histoplasmosis is classified depending on the variety of causative agent. Histoplasmosis farciminosi known as pseudofarcy, is manifested only in *Perissodactyla* where it invades lymph nodes and lymph ducts, and is recognized by isolation from horses. Historically, Japan was one of the endemic areas of pseudofarcy before World War II, and more than 20,000 cases were recorded in horses used by the military. Interestingly, Japanese canine histoplasmosis uniformly showed skin ulcers and granulomatous lesions on the skin without pulmonary or gastrointestinal involvement, both of which were very similar to pseudofarcy. It was diagnosed as histoplasmosis by the detection of internal transcribed spacer regions of rRNA gene of *H. capsulatum* from paraffin embedded tissue samples. Furthermore, the fungal isolate from the human case with no history of going abroad or immigrating was identified as *H. capsulatum* var. *farciminosum* by a gene sequence. These facts indicated that pseudofarcy is not only an infectious disease in horses, but also a zoonotic fungal infection. Japanese autochthonous canine histoplasmosis might be a heteroecism of pseudofarcy because of its likeness to the human case, the similarity of clinical manifestations and the historical background at this stage.

---

この論文は、第46回日本医真菌学会総会の“シンポジウムIV: 人獣共通真菌症の動向”において発表されたものです。