

## 我が国のヒストプラズマ症と仮性皮疽

佐野文子<sup>1</sup>・高橋英雄<sup>2</sup>・村田佳輝<sup>3</sup>・唐仁原景昭<sup>4</sup>

### はじめに

ヒストプラズマ症(histoplasmosisまたはhistoplasmoses)は、温度依存性二形性真菌による高度病原性真菌症のひとつである。我が国では、輸入症例だけでなく、国内感染症例が存在する。2010年8月末現在、ヒトで64例以上(<http://www.Pf.chiba-u.ac.jp/>)が報告されているが、その1~2割が国内感染と推定されている。動物でもラッコ3頭を除いて、イヌ8頭、ウマ1頭、ウシ4頭はすべて国内感染である。また戦前、ヒストプラズマ症の1病型の仮性皮疽として多数のウマ症例が記録されている。<sup>1)</sup>

かつて、ヒストプラズマ症と仮性皮疽の原因菌は別種とされていたが、その区別は付けられないだけでなく、分子疫学的にも両者に差がないと報告されてきた。しかしながら、分子疫学データを再解析したところ、国内でヒトおよびイヌで発症したヒストプラズマ症原因菌の遺伝子型はウマの仮性皮疽と同じ型を示すことが明らかとなり、仮性皮疽がウマ以外の宿主に発生していることが示唆されている。<sup>2)</sup>今回、我が国のヒストプラズマ症と仮性皮疽の関係について、歴史のおよび分子疫学的考察をする。

### 1. 原因菌

ヒストプラズマ症の原因菌は*Histoplasma capsulatum*で、室温での発育が遅く、はじめ白色で次第に黄褐色の菌糸状集落となる。検体からの原因菌の分離・培養は難しい。顕微鏡的には多くの指状の突起をもつ大分子と球形の小分子が特徴であるが、温度依存性の二形性を示し、特殊な培養環境や宿主内では酵母形に変換する。また細胞内寄生性であることも本菌種の特徴である(図1)。<sup>1)</sup>

---

SANO Ayako, TAKAHASHI Hideo, MURATA Yoshiteru and TOUJINBARA Kageaki : Histoplasmosis and Pseudofarcy in Japan

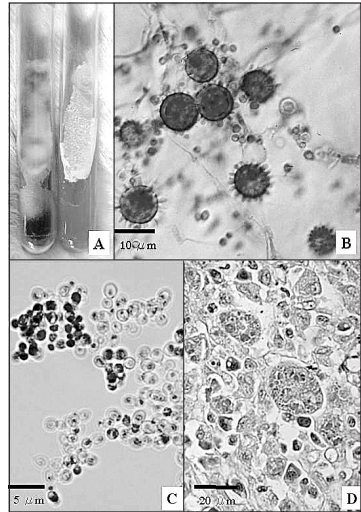
1. 千葉大学真菌医学研究センター 〒260-8673 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
2. エイ.ランドおゆみ野動物病院 〒266-0017 千葉県千葉市緑区おゆみ町3-71-7
3. むらた動物病院 〒299-4114 千葉県茂原市本納2016
4. 日本獣医史学会理事 〒283-0812 千葉県東金市福俵324-4

(2010年10月10日受付・2010年10月18日受理)

旧来、分布地域、寄生形態、症状、宿主などにより原因菌が分けられていたが、この点については菌名の変遷の項目で詳述する。

図1 原因菌の *Histoplasma capsulatum*

- (A) 菌糸型集落と酵母様集落
- (B) 大分生子と小分生子
- (C) 培養で得られた酵母細胞
- (D) 宿主内での酵母形細胞  
(イヌ症例, PAS 染色, x400)



## 2. 分布と感染経路

ヒストプラズマ症は全世界的に分布し、大河の流域に多い。原因菌は本来土壤中に生息し、ヒバリの巣、コウモリの糞を好む。呼吸器感染が主な感染経路であるが、創傷感染、接触感染、消化器感染も報告されている。<sup>1)</sup> 一方、『時重獣医学博士論文集』(1918)によれば、仮性皮疽も土壌、ウマの飼育環境、馬具だけでなく、アブ、ハエなどの昆虫により媒介され、皮膚の傷より感染する。しかし、ウマからウマへ直接感染することは極めて稀と報告されている。<sup>3)</sup>

## 3. ヒストプラズマ症と仮性皮疽の臨床症状

ヒトのヒストプラズマ症のカプスラーツム型およびズボアジ型ヒストプラズマ症の臨床症状は肺の初感染ではじまり、多くは無症状であるが、軽度の感冒様症状から全身感染まで様々である。(1)急性肺ヒストプラズマ症、(2)慢性肺ヒストプラズマ症、(3)播種性ヒストプラズマ症、(4)粘膜・皮膚の潰瘍・結節、消化管病変などを示すヒストプラズマ症に分けられている。<sup>1)</sup>

ウマ等で発症する仮性皮疽(ファルシミノーズム型ヒストプラズマ症)は、頸部や脚のリンパ管やリンパ節を特異的に侵す。ヒト、ウシ、イヌ、ラクダでも発疹、潰瘍、肉芽腫形成など皮膚症状を示すことが知られている。また、重症では肺炎症状を伴うこともある。<sup>1)</sup> なお、現在もウマでは届出伝染病である。

## 4. 診断・治療など

真菌症の診断には原因菌の分離・同定が第一であるが、ヒストプラズマ症は菌分離率が低いことが確定診断の妨げとなっている。その上、本菌種は高度病原性真

菌であるから、分離培養は専門機関に相談することが第一である。

補助的診断方法として、血清学的診断、病理学的診断方法がある。血清学的診断方法でかつて行われていたヒストプラスミン反応は、補体結合反応による血清中の抗原検出の妨げになるうえ、播種性ヒストプラズマ症の患者では陰性となることもあるため、2000年以降、発売中止となっている。<sup>1) 4)</sup>

また、我が国のイヌ症例のほとんどは抗体検査、抗原検出ともに陰性で、病理組織学的検査と遺伝子検出による診断がなされている。検出キットが作成されたアメリカ合衆国由来株との抗原性の違いと考えている。<sup>1)</sup> また、我が国で50年以上前にヒストプラスミンによる皮内反応陽性率を調べ、約3,000人の調査で1%程度の陽性者が含まれるとの報告がある。<sup>5)</sup>

分子生物学的方法として臨床検体からのリボゾームRNA 遺伝子のinternal transcribed spacer (ITS) 1-5.5S-ITS2領域の遺伝子検出と配列決定による診断も可能であり、遺伝子型の決定も可能である。<sup>1) 2)</sup>

ヒストプラズマ症の治療には抗真菌薬の長期投与が必要である。治療しなければ致死的になることがある。また、外科的切除が適応できた症例もある。<sup>1)</sup>

## 5. ヒストプラズマ症原因菌の菌名変遷史

現在 *Ajellomyces capsulatus* (teleomorph), *Histoplasma capsulatum* (anamorph) とされているヒストプラズマ症原因菌の菌名には100年以上の歴史がある。その菌名の変遷を、分布地域、寄生形態、症状、宿主などにより分類されていた旧来の原因菌の variety と病型に沿って紹介する(表1)。なお、菌名に関する文献は表中に示したので特別な場合を除き割愛する。

表1. ヒストプラズマ症原因菌 *Histoplasma capsulatum* 命名の変遷

---

### *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*

- |      |   |
|------|---|
| 1906 | <i>Histoplasma capsulatum</i> (var. <i>capsulatum</i> ) Darling<br>-J. Am. Med. Ass. 46:1283.       |
| 1919 | <i>Cryptococcus capsulatus</i> (Darling) Castellani & Chalmers<br>-Man. Trop. Med., ed. 3, p. 1076. |
| 1933 | <i>Torulopsis capsulata</i> (Darling) de Almeida<br>-Anais Fac. Med. S. Paulo 9:76.                 |
| 1934 | <i>Posadia capsulata</i> (Darling) M. Moore<br>-Annls Mo. Bot. Gdn 21:348.                          |
| 1934 | <i>Posadia pyriformis</i> M. Moore<br>-Annls Mo. Bot. Gdn 21:347.                                   |

- 1935 *Histoplasma pyriforme* (M. Moore) C.W. Dodge  
-Med. Mycol. p. 155.
- 1972 *Emmonsia capsulata* Kwon-Chung  
-Science 177:368, 1972.
- 1979 *Ajellomyces capsulatus* (Kwon-Chung) McGinnis & Katz  
-Mycotaxon 8:158.

*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*

- 1952 *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem  
-Annls Soc. Belg. Md. Trop. 32:578.
- 1960 *Histoplasma capsulatum* Darling var. *duboisii*  
(Vanbreuseghem) Ciferri  
-Man. Micol. Med., ed. 2, p. 342.

*Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum*

- 1873 *Cryptococcus farciminosus* Rivolt  
-Paras. Veg. p. 246.
- 1895 *Cryptococcus rivoltae* Fermi & Aruch  
-Centbl. Bakt. Parasitkde, Abt. 1, 17:593-600.
- 1895 *Saccharomyces equi* Marcone  
-Atti R. Ist. Incoragg. Napoli, Ser. 5, 8-6:1-19.
- 1896 *Saccharomyces farciminosus* (Rivolta & Micelloni) Tokishige  
-Centbl. Bakt. Parasitkde, Abt. 2, 19:105-112.
- 1901 *Saccharomyces farciminosus* (Rivolta) Vuillemin  
-Revue Gen. Sci. Pures Appl. 12:740.
- 1901 *Cryptococcus tokishigei* Vuillemin  
-Rev Gen Sci Pures Appl, 12:732-751.
- 1905 *Lymphosporidium equi* Gasperini  
-Accad. Med. Fis. Fiorentina, Feb.
- 1908 *Leurocytozoon piroplasmoides* Ducloux  
-C.R. Soc. Biol. 64:593.
- 1909 *Leishmania farciminosus* (Rivolta) Galli-Valerio  
-Centbl. Bakt. Parasitkde, Abt. 1, 44:577-582.
- 1916 *Monilia capsulata* Lindner & Kreuth  
-Zeitschr. Infekkrankh. Haustiere 17:299.
- 1917 *Endomyces farciminosus* (Rivolta) Negre & Bouquet  
-Bull. Soc. Path. Exot. 10:274.

- 1918 *Parendomyces farciminosus* (Rivolta) Froilano de Mello & Fernandes  
-Arq. Hig. Pat. Exot. 6:29.
- 1918 *Parendomyces tokishigei* Froilano de Mello & Fernandes  
-Arq. Hig. Pat. Exot. 6:295.
- 1925 *Grubyella farciminosus* (Rivolta) Ota & Langeron  
-Annls Parasit. Hum. Comp. 3:78.
- 1931 *Coccidioides farciminosus* (Rivolta) Vuillemin  
-Champ. Paras. Myc. Homme Anim. p.140.
- 1933 *Torulopsis farciminosus* (Rivolta) de Almeida  
-Anais Fac. Med. S. Paulo 9:76.
- 1934 *Histoplasma farciminosum* (Rivolta) Redaelli & Ciferri  
-Boll. Sez. Ital. Soc. Int. Microbiol. 6:378.
- 1935 *Zymonema farciminosum* (Rivolta) C.W. Dodge  
-Med. Mycol. p. 169.
- 1985 *Histoplasma capsulatum* Darling var. *farciminosum* (Rivolta)  
Weeks, Padhye & Ajello  
-Mycologia 77:969.
- 

1) カプスラーツム型ヒストプラズマ症 (histoplasmosis capsulati): *H. capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*) を原因菌とし、ヒトの他各種動物も罹患し、古典型、アメリカ型、小型ヒストプラズマ症ともいわれ、全世界の温帯から熱帯にかけて、特に大河流域に分布する。<sup>6)7)</sup>

原因菌の発見は、Darlingがパナマでの剖検症例を原虫症として報告したことに始まる。<sup>8)</sup> 1972年にKwon-Chungが交配試験により有性型 *Emmonsia capsulata* を提唱し、<sup>9)</sup> その後この有性型という名称はMcGinnisらに *Ajellomyces capsulatus* と改名され現在に至っている。<sup>10)</sup> よって、現在はこの有性型の名称 *A. capsulatus* がGenBankデータベースでは優先しているが、臨床現場ではヒストプラズマ症の病名を受けて *Histoplasma capsulatum* が使われている。

2) ズボアジ型ヒストプラズマ症 (histoplasmosis duboisii): *H. capsulatum* var. *duboisii* (*H. duboisii*) を原因菌とし、ヒトとヒヒが感染し、アフリカ大陸と我が国が流行地といわれている。別名にアフリカ型、大型ヒストプラズマ症がある。<sup>6)11)</sup>

1943年にDuncanがアフリカの患者で、寄生した酵母細胞の大きさが大きいことに気づき議事録に記載後、1946年に論文として発表した。<sup>12)</sup> 後にVanbreuseghemiiが1952年に *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem (1952) として発表後、<sup>13)</sup> 1960年Ciferriにより *Histoplasma capsulatum* Darling var.

*duboisii* (Vanbreuseghem) Ciferri (1960) として *H. capsulatum* の1変種としての扱いとなっていた。<sup>14)</sup>

- 3) ファルシミノーズム型ヒストプラズマ症 (histoplasmosis farciminosi) : *H. capsulatum* var. *farciminosum* (*H. farciminosum*) によって発症し、全世界的に分布し、ウマ科動物のみが罹患するといわれてきた。すなわち、仮性皮疽 (African glanders, epizootic lymphangitis, Histoplasma farciminosum infection, Japanese farcy, Lymphangitis epizootica, Neapolitan farcy, pseudofarcy, pseudoglanders) である。<sup>6) 15)</sup>

原因菌の variety は、Rivolta と Micelloni が仮性皮疽に罹患したウマの細胞内に均一で出芽している細胞を検出し、*Cryptococcus farciminosus* Rivolta & Micelloni (1873) として発表したことに始まる。<sup>16)</sup>

その後の命名変遷史のなかに時重初熊による *Saccharomyces farciminosus* (Rivolta & Micelloni) Tokishige (1896),<sup>17)</sup> 太田正雄による *Grubyella farciminosus* (Rivolta) Ota & Langeron (1925)<sup>18)</sup> が我が国の研究者の軌跡として残っており、特に時重初熊による原因菌の分離とその記載は国際的に高い評価を得ている。仮性皮疽の英語表記に Japanese farcy の名前があるのはその現れであると後に久地井によって紹介されている。<sup>19)</sup>

しかしながら、現在、*H. capsulatum* var. *capsulatum* と *H. capsulatum* var. *duboisii* 交配成立により、両 variety は同一 variety とされた。<sup>10) 20)</sup> さらに、*H. capsulatum* var. *capsulatum* と *H. capsulatum* var. *farciminosum* の形態的同一性<sup>6) 15)</sup> と分子生物学的特徴で同じ遺伝子型をとるクラスターに各種 variety が混在することから variety に分ける概念が否定されている。<sup>21-23)</sup>

## 6. 我が国のヒストプラズマ症の歴史

ヒトのヒストプラズマ症は、1957年に Yamato ら<sup>24)</sup> が発表した海外渡航歴のない17歳の女性の症例が第1例目とされている。<sup>24)</sup> しかし、それより以前の1949年にヒストプラスミン反応試験により感染が示唆された症例が柳澤謙らにより発表されている。<sup>25)</sup> そこでは東京、大阪、埼玉、新潟、宮城、福島、山形の各都府県で6,173名の就学児童および未就学児にヒストプラスミンを接種し、48時間後の判定で直径5mm以上を示したものを陽性と判定したところ、1例の陽性例を検出している。患者は宮城県の10歳男児で胸部X線像に石灰化を伴い、ツベルクリン反応、ヒストプラスミン反応ともに陽性を示した症例があったと記録している。その発表に際し、駒野丈夫(東京通信病院結核科)は「日本におけるヒストプラズマ症の存否は

不明だが、この疾患がもし存在すれば臨床症状の末期は相当重篤であるはずなのだから、既に発見されているか、病理解剖例があるはずである。それらが無い点からして日本では存在しないのであろうか」とコメントし、柳澤は「恐らく日本には少ない病気であらう」と答えている。<sup>25)</sup>

表2 国内で感染したと推測されるヒストプラズマ症

症例	年齢(歳)	性別	発祥地	症状	診断方法	予後	文献
ヒト							
1	17	F	岡山	全身播種	H	死亡	Acta Med Okayama 11:347-364, 1957.
2	24	M	熊本	呼吸器	H	不明	結核 36:194, 1961.
3	67 <sup>a</sup>	M	新潟	全身播種	H	死亡	結核 59:256-257, 1984.
4	72	M	群馬	皮膚	C,CL,H	治癒	J Dermatol 21:586-589, 1994.
5	84	M	大阪	全身播種	H,MB	死亡	日本病理学会誌 93:387, 2004.
6	78	M	京都	全身播種	C,CL,H,MB	死亡	Tropical Medicine and Health 33:40, 2005.
7	47	M	岡山	肺	H,MB	経過観察中	日本呼吸器外科学会雑誌 22:92-96, 2008.
8	59	M	奈良	全身播種	H,MB	経過観察中	感染症学会雑誌 82:588, 2008.
ウマ <sup>b</sup>							
1	4	F	栃木	全身播種	H,IA	死亡	Jpn Vet Med Sci 63:1229-31, 2001.
ウシ <sup>c</sup>							
4	3ヶ月	F	岩手	全身播種	H	死亡	Jpn J Vet Sci. 34:333-339, 1972.
イヌ							
1	8:雑種	F	東京	粘膜・皮膚	H,IH	治癒	J Vet Med Sci. 60:863-5, 1998.
2	2.6:MD	M	東京	皮膚	H,MB	治癒	真菌誌 42:229-35, 2001.
3	2.3:SZ	F	熊本	皮膚	H,MB	緩解・増悪	真菌誌 42:229-35, 2001.
4	5:柴	F	東京	皮膚	H,MB	起立不能による安楽死	Vet Microbiol, 94:219-24, 2003.
5	4:SH	M	東京	皮膚	C,H,MB	緩解その後追跡不可能	J Vet Med A 52:472-480, 2005.
6	12:SZ <sup>d</sup>	M	東京	皮膚	C,MB	緩解・増悪	Medical Mycology 43:233-245, 2007.
7	8:BT	F	千葉	皮膚・全身播種	H,MB	死亡	Medical Mycology 43:233-245, 2007.
8	13:LR	F	千葉	肺	H,MB	死亡	今回紹介する症例
ラッコ <sup>e</sup>							
1	4.75	F	新潟	全身播種	H,IH	死亡	J Comp Pathol 125:219-23, 2001.

a: 1984年までに岡山、鹿児島、熊本、長崎、久留米、福岡、大宮、新潟、山形など国内発症例13例(9例は病理組織、4例は臨床診断)が確認されていたと報告されている。

b: この他に仮性皮痘として国内および外地の症例として33,000頭以上が記録されていた。

c: 明治時代に5例が記載されていた(時重獣医学博士論文集:214-216,1918)。

d: 2005年2月老衰のため死亡。

e: 症例個体は日本で出生、親は輸入個体で、ヒストプラズマ症により死亡と推定されている。MD: ミニチュアダックスフント, SZ: シーズー, SH: シベリアンハスキー, BT: ポストンテリア, LR: ラブラドルレトリバー, C: 細胞学的診断, CL: 培養陽性, H: 病理組織学的診断, MB: 分子生物学的診断, IH: 免疫組学的診断。

その後、1959年までに藤野,<sup>26)</sup> Katayamaら,<sup>27)</sup> 星島ら,<sup>28)</sup> 美甘ら<sup>29)</sup> など各地で少数の陽性例を報告してきた。1960年には日比野が職業的に土壌と接触する機会の多い職業にヒストプラスミン陽性率が高いことを報告し、その原因は交叉反応によるもので *H. capsulatum* の感染によるものではないと考察していた。<sup>5)</sup>

現在、我が国で記録されているヒストプラズマ症の症例の約1~2割が国内感染例と推定されている。さらにイヌの国内感染例も8例に及ぶことから、ヒストプラズマ症は我が国に存在する最もバイオセーフティレベルの高い病原真菌による感染症であると認識されるようになってきた。<sup>1)2)</sup> ヒトと動物の主な国内感染症例を表2にあげた。なお文献は表中に記したので割愛する。

## 7. 我が国のイヌのヒストプラズマ症

流行地のアメリカ合衆国で、イヌのヒストプラズマ症は良性肺型(benign pulmonary form)と全身性(disseminated form)の2種に分ける方法と、急性・致死性・全身感染型(acute, fatal, disseminating disease)、進行性慢性型(advanced chronic form)、非致死型(non-fatal form)の3種に分ける方法がある。流行地でのイヌのヒストプラズマ症の多くは全身性もしくは急性、致死性が多く、診断されても予後不良の症例が多い。<sup>1)</sup>

一方、我が国のイヌのヒストプラズマ症の大多数は皮膚や粘膜の潰瘍、多発性皮膚結節など皮膚病巣を主とし、肺病変を伴う症例が少ないことが特徴である。<sup>1)</sup> また、ヒトの国内感染例で分離株の遺伝子型が *H. capsulatum* var. *capsulatum* と *H. capsulatum* var. *farcinosum* が混在するクラスターに属した症例は、皮膚病変を主とすると報告されている。<sup>2)</sup> これらの皮膚症状は、*H. capsulatum* var. *farcinosum* によるウマの仮性皮疽との類似点であった(表2)。

しかしながら、この遺伝子型の感染では、ヒト、イヌともに致死的になった症例も報告されている。宿主の免疫力が関与していると推測される。<sup>1)</sup>

## 8. 我が国のヒストプラズマ症の遺伝子型

GenBank上で公開されているリボゾームRNA遺伝子のITS領域の配列の信用できる配列を用いて解析しても、*H. capsulatum* var. *capsulatum* と *H. capsulatum* var. *farcinosum* が混在し、旧来のvarietyに沿った遺伝子型に分かれてくることはない。<sup>21-23)</sup> また主に *H. capsulatum* var. *duboisii* 由来配列により構成されるクラスターにもアフリカ由来以外の *H. capsulatum* var. *capsulatum* 配列が入っている。



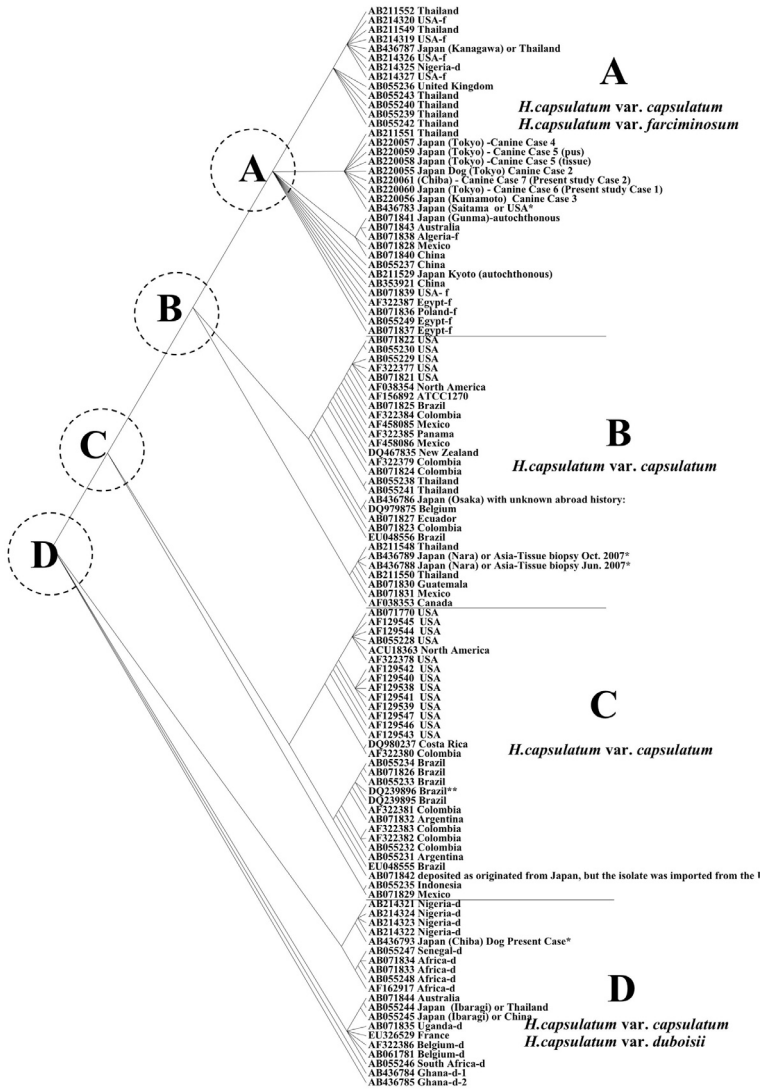


図2 *Histoplasma capsulatum* 由来リボゾームRNA 遺伝子の Internal transcribed spacer (ITS) 領域の配列を用いて作製した系統樹

解析は最大節約法 (maximum parsimony method), 樹形図は slanted cladogram.

A; *H. capsulatum* var. *farciminosum* と *H. capsulatum* var. *capsulatum* 由来配列が混在するクラスター, B と C ; *H. capsulatum* var. *capsulatum* 由来配列から構成されるクラスター,

D ; *H. capsulatum* var. *duboisii* と *H. capsulatum* var. *capsulatum* 由来配列からなるクラスター。我が国のイヌ症例の1例由来配列; AB436793, 矢印。-d : *H. capsulatum* var. *duboisii* 由来配列。-f : *H. capsulatum* var. *farciminosum* 由来配列。なし : *H. capsulatum* var. *capsulatum* 由来配列。

しかし、この解析結果を再検討すると、大きく4つのクラスターに分けられ、*H. capsulatum* var. *farciminosum*と*H. capsulatum* var. *capsulatum*が混在するクラスター、*H. capsulatum* var. *capsulatum*由来株から構成されるクラスターが2種(地域特異性を欠いているクラスターと主にアメリカ大陸由来配列で占められるクラスター)、*H. capsulatum* var. *duboisii*と*H. capsulatum* var. *capsulatum*からなるクラスター(アフリカ、ヨーロッパ、日本症例由来配列で占められるクラスター)に分かれてきた(図2)。<sup>2)</sup>

なかでも*H. capsulatum* var. *farciminosum*と*H. capsulatum* var. *capsulatum*が混在するクラスターには、本邦で国内感染したヒトとイヌ症例由来の配列もこのクラスターに入ってきたことから、ウマの仮性皮疽と共通した遺伝子型がヒトやイヌに感染していることが示唆された。<sup>2)</sup>

また2007年に診断されたイヌ症例(詳細については後述)由来の配列は*H. capsulatum* var. *duboisii*と*H. capsulatum* var. *capsulatum*からなるクラスターに位置したことから、我が国にアフリカ型ヒストプラズマ症が存在することが分子疫学的にも証明された。

このように*H. capsulatum*の遺伝子型と分離された地域はある程度の関連は認められるものの、地域依存性の多型は薄れつつある。ローマの十字軍、それよりもはるか以前から、ヒトはウマによる移動を行ってきた。このような人間活動に伴って、病原体の遺伝子型も拡散したと考えられる。今後、地域や宿主にとられない分子疫学的な variety 見直しが必要と思われる。<sup>2)</sup>

なお、現在のところ、カプスラーツム型のみからなるクラスターについては国内感染確定症例による検証がなされていないため、この型の存在は保留である。

## 9. 我が国のズボアジ型ヒストプラズマ症

Kwon-Chungらにより、アフリカから遠く離れた我が国もズボアジ型ヒストプラズマ症の流行地であることが示唆されてきた。<sup>17)</sup><sup>30)</sup>ズボアジ型を否定できない理由は、我が国で第1例目の症例の病理組織学的特徴で、細胞内寄生性酵母の直径が小型のもので $3\mu\text{m}$ 、大型のものでは $10\sim 15\mu\text{m}$ と大型であった<sup>24)</sup>ことに由来する。<sup>30)</sup>

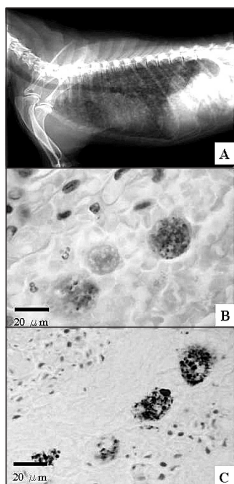
我が国がズボアジ型ヒストプラズマ症の流行地であるという推定は、感染地が日本またはタイが推定されるヒト症例由来配列の遺伝子型がズボアジ型に近縁であった<sup>22)</sup>ことから、地域固有の遺伝子型が存在するという概念に混乱が生じていた。

さらに今回、海外渡航歴の無いイヌ症例由来の配列もズボアジ型と推定された

ことから、我が国でのズボアジ型の存在は否定できない。したがって、ズボアジ型はアフリカだけでなく、その他の地域にも分布していることが示唆された。

## 10. ズボアジ型遺伝子が検出されたイヌ症例

症例は13歳のラブラドルレトリバー、避妊雌、千葉市郊外で飼育されていた。海外渡航歴は無い。アレルギー性皮膚炎の増悪・緩解を9歳まで繰り返し、10歳時に卵巣・子宮の摘出を受けている。12歳でアレルギー性皮膚が再度増悪し、第4右乳腺に直径1.45cmの固形物を触知した。食欲不振、沈鬱、嘔吐が発現した。臨床検査では白血球の増加23,000/ml、赤血球の減少4,360,000/mlおよび有核化、高ヘマトクリット値33.5%、乳頭からの浸出液中での異形リンパ球の出現、鼻汁への癌性上皮細胞が出現し、抗生物質には反応しなかった。死亡3日前の胸部レントゲン写真はすりガラス状陰影を認めた(図3a)。0.5mg/kgのアムホテリシンBの静注を第4病日より行ったが、第5病日に死亡した。剖検で肺に直径1~3mmの多数の白班を認め、肺組織は悪性リンパ腫細胞で満たされ、マクロファージ内には直径1~6 $\mu$ mの酵母細胞をPAS染色および渡銀染色により検出した(図3b, c)。肺パラ



フィンブロック切片より nested PCR 法を用いて、リボゾーム RNA の遺伝子配列を決定し、DDBJ に AB436793 として登録した。この配列は、*H. capsulatum* var. *duboisii* からなるクラスターに位置することが確認された(図2)。この症例は、源疾患が悪性リンパ腫で、日和見感染症としてヒストプラズマ症を併発したと推定した。

図3 ズボアジ型遺伝子が検出されたイヌ症例

- (A) 死亡3日前の胸部レントゲン写真に現れたすりガラス状陰影  
肺組織の病理所見で認められたマクロファージ内の酵母細胞  
(B) PAS 染色  
(C) 渡銀染色, x200

## 11. 今後のズボアジ型ヒストプラズマ症の考え方

Yamato の症例<sup>24)</sup>も、このイヌ症例と同様に *H. capsulatum* var. *duboisii* 遺伝子型による感染であった可能性を排除することはできない。我が国だけでなく、世界的に共通する事項であるが、分子生物学的診断のなされていなかった時代の症

例や酵母の直径が大きいことからカンジダ属菌種などによる感染と診断された症例の中に、ズボアジ型ヒストプラズマ症が埋もれている可能性もある。

## 12. 我が国の仮性皮疽

### 1) 昭和50年代4年制獣医学教育で行われていた仮性皮疽に関する教科書の内容

昭和50年代後半に教科書として用いられていた『獣医伝染病学』<sup>31)</sup>に書かれていた仮性皮疽の内容を以下に概説する。

仮性皮疽(流行性リンパ管炎) Pseudofarcy (Epizootic lymphangitis)は、*Histoplasma farciminosum*が感染してウマ、ロバ、ラバ、ウシなどの皮膚、皮下、リンパ管に化膿性、潰瘍性の炎症を起こす慢性伝染病である。原因菌、蛋白を含む培地でCO<sub>2</sub>の存在下で培養すると10～15日で発育する。

仮性皮疽は、かつて地中海沿岸諸国で多発したが、今では中近東、ソ連、アジアの一部などに地域的に常在するだけで、先進国の多くではほとんどみられなくなった。わが国でも明治以前から発生があり、ウマカサと俗称されていた。明治の中期(1887～1895年)には関東、東北、北海道、九州などでおよそ20,000頭もの発生をみた。その後大正に入ってほとんど発生がみられなくなっていたが、1940年の日華事変の帰還軍馬が感染源になって、ふたたび関東、中国、九州で流行した。しかし、これらも短期間で終息し、現在の我が国では全くみられない。

仮性皮疽は感染してウマ、ロバ、ラバ、ウシなどの皮膚、皮下、リンパ管に化膿性、潰瘍性の炎症を起こす慢性伝染病である。感染源は病変部からの膿汁で、直接、間接的に皮膚、粘膜、特に鼻粘膜や結膜などの創傷から感染するので、最初の病変は傷を受けやすい部位や吸血昆虫の刺傷を受けやすい部位に現れる。

また本症は冬に多発する傾向があり、夏になって一旦治癒したようにみえても、冬になるとしばしば再発する。

感染後、普通2～3カ月の潜伏期のあと、感染部に特異な潰瘍と肉芽を形成するが、体表のリンパ管に索腫を形成しながら求心的に所属リンパ節が侵される。この際しばしば索腫線上に結節様の腫瘍が認められ、これが数日で膿瘍となり自潰して膿汁を漏出し、その痕が噴火口状で糜爛性の潰瘍となる。

また、菌の侵襲を受けたリンパ節は鶏卵から鶯卵大になり、ときに化膿、自潰する。まれに筋間結合織に病巣を形成し、体内、特に胸腔、腹腔のリンパ節が侵され、自潰して重篤な胸膜炎、腹膜炎を起こすこともある。このほか、眼、鼻腔、口腔あるいは生殖器の粘膜や性巣、肺などが侵されることもある。

一般に本症では、体表の病変が著しいにもかかわらず、全身症状に乏しく、軽

症例が畜主も気付かないまま伝染源になることが多い。

本症の予後は必ずしも悪くはないが、経過が長く、その間に二次感染をうけるようなことがあると、悪液質に陥って死亡するものもある。内臓に病巣を形成することは稀であるが、その場合の予後は全く不良であると記されている。

学術的な記載として本邦初の論文は、時重初熊が1895年に『中央獣醫會雑誌』に発表した「本邦皮鼻疽(日本皮疽 假性皮炎 通称かさ)」である。そこでは、仮性皮炎は真性皮炎とは異なり酵母様真菌を原因菌とし、培養には1~2週間ないしは1カ月を要することが記載されている。また、この論文には菌学の歴史上、世界的には収録されていない菌名ではあるが、*Saccharomyces pseudofarcimosus*と命名したことが記されている。

本症の特徴であるリンパ索腫は、リンパ管の弁膜に菌が滞留、栓塞を起こし、リンパをうっ滞させ、リンパ管内膜炎と周囲炎を起こし、ところどころで管壁を腫脹させるので念珠状になる。

病変部の組織標本のヘマトキシリン・エオジン染色で菌体はエオジンに好染する。病理学的検査として初期病変部の滲出物、膿汁、痂皮などの塗抹標本を鏡検する。培養は血液寒天、グリセリンブイヨンも用いられるが、特にパプスターゼシヨ糖寒天(pH6.5)を用い、CO<sub>2</sub>の存在下、37℃で培養すると約10日間で集落の形成が認められると書かれている。

類症鑑別する疾患として皮疽(鼻疽)、カナダ馬痘、顆粒性皮炎があげられる。皮疽はマレイン反応あるいは血清反応で、カナダ馬痘は索腫を欠き経過が早いことで、顆粒性皮炎は激しい搔痒感があることで鑑別する。

本症の有効な予防方法はない。接触をさけるとともに、病畜の早期発見と隔離、重症例の殺処分、汚染器具の消毒・焼却などの励行が予防の基となる。

治療法として、病変部が狭小なうちは外科的に摘除し、創面を1~2%の石炭酸水または0.5%過マンガン酸カリ溶液で洗浄する。一方でその部位の乾燥に心がけ、10%昇汞アルコール、硫酸銅、ヨードチンキ、硝酸銀などの腐食剤、塗布剤を用いる。また、亜硫酸ガスの薫蒸やレントゲン照射も効果があるといわれる。その他、ヒ素剤や色素剤の静脈内注射による化学療法も効果があるというが、これらは外科的な処置に並行した補助的な方法にすぎない。

なお、現在も使用できる治療法は外科的切除とヨード剤の塗布である。現在、化学療法として抗真菌薬の投与もあるが、投与期間が長期にわたることから難しいと思われる。

## 2) 仮性皮炎に関する歴史的記述

明治時代以前の記述として『假名安驥集』に「痰瘡，瘡(カサ)マタハ疫目(やくめ)と記されていた」と尾崎郷次郎の論文が1905年に『中央獣醫會雜誌』に「馬ノ病名其他俗稱ニ就テ」として紹介されている。<sup>32)</sup>

また，明治38(1905)年10月発行の勝島仙之介著『改訂二版 家畜内科学 下巻』で述べられている「仮性皮炎『馬の分芽黴病 馬瘡(馬かさ) なちれ，やくめ，馬の疱瘡』附牛の皮疽」<sup>33)</sup>でも同様な記載をみることが出来る。

同書では「仮性皮炎 pseudofarcy, Lymphangitis epizootica 一名 馬の分芽黴病 Saccaromycosis Equi 方言 馬瘡(馬かさ) なちれ，やくめ，馬の疱瘡のなかに，明治時代以前，仮性皮炎は瘡または黄と呼ばれ，中国の馬医書にすでに記述されていた」と記されている。

江戸時代についても，同書で，「我が国では宮城県登米郡地方で，200年前に流行する兆候があり，その後，天保年間(1830～1843年)に大流行となったが，致死的な症例は1%にすぎなかった。当時，洪水がよくおこる地方に発生していたことから，洪水馬疫ともいわれていた。天保年間以降，明治に至るまで，東北地方で散発していたようである」と紹介されている。また，同書では本症は低温湿潤の地方に多く高温乾燥地には少なく，多雨の年，洪水の後に多く，夏場よりも冬場の10月から翌年4月にかけて季節的流行があると記載されている。

このように仮性皮炎は江戸時代から我が国に流行していたと思われる。さらにその侵入経路についても興味ある推測がなされている。興味ある記述として「仮性皮炎は海外から移入した疾患であると考えられているが，その起源は定かではない。一説によると伊達政宗がペルシャ馬を輸入したときに入ったとされているが，確実な根拠は無い。アフリカ，ヨーロッパ南部の一部では古くから一種の馬の伝染病があり，アフリカ皮疽，アラビア皮疽，良性皮炎，流行性リンパ管炎などと呼ばれている疾患は恐らく仮性皮炎と同じである」と記載されている。なお，同様な記述は久地井忠男『仮性皮炎』(1942年)<sup>19)</sup>にも記されている。

## 3) 仮性皮炎の症例数

仮性皮炎の症例数の統計は明治時代から戦時中まで続けられてきたが，正確な発症数は第二次世界大戦の影響でつかむことは不可能である。今回33,000頭以上であったと推定された。

まず勝島仙之介著『改訂二版 家畜内科学 下巻』<sup>33)</sup>には，「明治3～4年および8年 福島県岩瀬地方に流行，9年9月頃より栃木県上都賀郡地方に蔓延し，大流行

し、明治11年に福島、青森、宮城、千葉県などで流行、同13年：宮城県と千葉県で流行、同15年：福島県岩瀬地方に大流行、同18年：岩手県での大打撃を受けた」と記されている。

さらに「明治20年1月：獣類伝染病予防規則が実施され、初めて病名と罹患動物の数の届け出が行われ、同年、栃木、宮城県で発症し、宮城県の発症頭数は700頭以上と報告され、農商務省は獣医教師ヤンソンに西川学士を同行させて病性の研究と予防法を考案させた」と記されている。

「明治21年も宮城県で630頭以上に発症、東北各県でも流行し、被害は甚大、宮城県知事が奥倉、時重、三浦、池田の4学士の派遣と研究を依頼した。同年、茨城県でも200頭以上が罹患した」と記録されている。

「明治22年も岩手県、宮城県で流行が続き、宮城県で500頭以上が発症、24年10月下旬より福島県下耶、菊多で流行、24年12月福島県会津でも約500頭が発症したとされたが、宮城、岩手、青森、福島、栃木、茨城、千葉県で流行しない年もあった」と記録されている。

「中国地方、九州においての発症はみられなかったが、東北地方からウマが導入されるとこの地方でも発症し、全国的に発症をみるようになった。また、牛の皮疽として明治24年に牛症例が時重により発見され、<sup>3)</sup> 26年には栃木県で3例が確認されているが、ウマより軽症であった」と記されている。

ここで発症数を推定するための重要な記述として「明治24年までに集計された我が国の皮疽は真性皮疽の発生が無かったことからすべて仮性皮疽であったと推定されている」と『陸軍獣医志叢23～25号』(1891年)を引用している。なおこの文献の引用ページは不明のため、文献リストには加えていない。

次に、これを踏まえて我が国の仮性皮疽の症例数を『日本帝国家畜伝染病予防史(明治編)』<sup>34)</sup>をもとに推定すると、皮疽症例数は明治20(1887)年1,460頭、21年1,665頭、22年2,069頭、23年1,783頭、24年3,589頭と記載されているので、これらすべてが仮性皮疽と推定すると10,000頭以上となる。

ところが同書中に「明治27～28年になると日清戦争により凱旋馬を内地に輸入することにより真性皮疽が流行した。そのため仮性皮疽との鑑別ができず、統計上混乱をしていた時代がある」と記載されている。

しかしながら、同書に真性皮疽は不治とされる一方、仮性皮疽の死亡率は1%程度と書かれていたことから、皮疽として集計された症例数から死亡した症例を差し引いて、混乱していた明治25～34年の発生頭数を推定すると、明治25年仮性皮疽症例数は2,153、26年1,553、27年1,419、28年1,269、29年1,461、30年1,512、

31年2,141, 32年1,905, 33年1,386, 34年1,307頭と推定できる。ここまでの発症数の合計は26,000頭を越える。

明治35～36年までに2,860頭, 37年が649頭, 38年が498頭, 明治39, 40年は発症なく, 41年が579頭, 42年は発症なし, 43年は記載はなかった。

勝島仙之介著『改訂五版 家畜内科学 下巻』によれば,<sup>35)</sup> 明治44年には34頭, 45年101頭, 大正2年28頭, 3年19頭, 4年10頭と発病が減少してきたと記載されている。

それ以降は『日本帝国家畜伝染病予防史(大正昭和第2編)』より年間1～2頭の症例を確認するだけで, 大正13年を最後に昭和9年まで発生はない。<sup>36)</sup> この時点までの推定発生数は33,000頭以上となる。

表3 仮性皮疽発生推計頭数

西暦	元号年	頭数	西暦	元号年	頭数	西暦	元号年	頭数
1887	明治20年	1,460	1907	明治40年	0	1927	昭和2年	0
1888	21年	1,665	1908	41年	579	1928	3年	0
1889	22年	2,069	1909	42年	0	1929	4年	0
1890	23年	1,783	1910	43年	不明	1930	5年	0
1891	24年	3,589	1911	44年	34	1931	6年	0
1892	25年	2,153	1912	大正元年	101	1932	7年	0
1893	26年	1,553	1913	2年	28	1933	8年	0
1894	27年	1,419	1914	3年	19	1934	9年	0
1895	28年	1,269	1915	4年	10	1935	10年	0
1896	29年	1,461	1916	5年	1	1936	11年	0
1897	30年	1,512	1917	6年	2	1937	12年	0
1898	31年	2,141	1918	7年	2	1938	13年	0
1899	32年	1,905	1919	8年	2	1939	14年	0
1900	33年	1,386	1920	9年	2	1940	15年	発生*
1901	34年	1,307	1921	10年	2	1941	16年	発生*
1902	35年	1,430	1922	11年	2	1942	17年	発生*
1903	36年	1,236	1923	12年	0	1943	18年	発生*
1904	37年	649	1924	13年	1	1944	19年	発生*
1905	38年	498	1925	14年	0	1945	20年	発生*
1906	39年	0	1926	昭和元年	0	1946以降		1**

合計頭数33,000頭以上, \*: 発生している記述はあるが頭数は不明, \*\*: ヒストプラズマ症として報告。



その後の統計については正確なものはないが、『日本帝国家畜伝染病予防史(昭和編)』<sup>26)</sup> および久地井忠男『假性皮疽』(1942年)<sup>24)</sup> によれば、「支那事変の勃発するに及んで昭和13年頃より中支那方面出生軍馬にその発生を見、昭和14年より逐次増加し昭和15年には揚子江沿岸および広東地方において我が出征軍馬に甚だしく多発し、昭和16年夏期迄に於けるその発生頭数既に1,000頭を遙かに凌駕し、昭和15年春以来日本内地にも亦侵入して福島、栃木、名古屋、広島、熊本など各地に散発して居る様な状況である」とされている。この記載から第二次世界大戦中に国内で発生があったと考えられるが、その頭数は不明である(表3)。

## あとがき

歴史的に我が国もヒストプラズマ症の流行地であるのは明らかである。現在、ヒストプラズマ症原因菌の遺伝子型は地域特異性が薄れているため、地域を基準および宿主特異性による variety の意味はないとするのが、多くの分子疫学研究者の見解である。

しかしながら、旧来いわれていた variety と我が国の假性皮疽の発生状況を踏まえて、我が国で国内感染したヒストプラズマ症の原因菌を推定すると、多くの症例はウマの假性皮疽の原因菌 *Histoplasma capsulatum* var. *farcinosum* に関連した遺伝子型によるものと推定される。

また、本来アフリカに固有だったと考えられる *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* に相当する遺伝子型をとる症例が国内感染例から証明されたことから、本邦初症例がズボアジ型ヒストプラズマ症であった可能性は否定できない。*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* 遺伝子型をとる原因菌による国内感染についても今のところ確定した症例が報告されていないが、この遺伝子型による国内感染が発生していることを否定するのは早計である。しかしながら、患者の多くに海外渡航歴がある今日、その証明は難しくなっている。

最後に我が国でヒストプラズマ症の研究に貢献された時重初熊、太田正雄、久地井忠男、大和人士の諸先生に深く敬意を表するとともに、実際に假性皮疽を診断された体験をお話し下さり、戦時中の貴重な資料を提供し、御指導いただいた日本獣医師会前会長の五十嵐幸男先生に厚く感謝いたします。

## 要 約

ヒストプラズマ症は *Histoplasma capsulatum* を原因菌とし、宿主、流行地域によってカプスラーツム型、ズボアジ型、ファルシミノーズム型に分けられ、ファルシ

ミノーズム型はウマの仮性皮疽である。我が国ではヒストプラズマ症は輸入感染症として取り扱われてきたが、1957年に大和人士により国内初症例として国内感染例が報告されたのち、ヒト、イヌ、ウマ。ウシで国内感染が報告されている。一方、ヒストプラズマ症の1病型である仮性皮疽は1893年に時重初熊により学術的記載がなされたのち、戦前には少なくとも33,000頭以上のウマ症例が確認された。最近の分子疫学的解析により、ヒトとイヌ症例の原因菌の遺伝子型は仮性皮疽と同じ型を示すことが明らかとなり、仮性皮疽がウマ以外の宿主に発生していることが示唆されている。一方、国内症例の病理組織所見からズボアジ型の存在も示唆されていた。我々は、ズボアジ型の存在の証明をイヌ症例由来のリボゾームRNA遺伝子internal transcribed spacer領域の配列の解析で証明することができた。したがって、我が国のヒストプラズマ症はズボアジ型とファルシミノーズム型が存在すると考えられる。以上のことから、我が国もヒストプラズマ症の流行地の一つであると認識されたい。

## 文 献

- 1) 佐野文字：話題の感染症—ヒストプラズマ症の最新の知見—家庭内飼育動物が罹患したら—, モダンメディア, 55, 36-45(2009)
- 2) Murata, Y., et al. : Molecular epidemiology of canine histoplasmosis in Japan. *Med Mycol. Med Mycol* 45, 233-247(2007)
- 3) 勝島仙之介：時重獣医学博士論文集, 第二十 日本皮疽(日本ノ馬及牛ノ地方性皮炎)ノ本性ニ就テ152-222, 故時重獣医学博士記念会編 代表 勝島仙之介, 凸版印刷株式会社分工場, 東京(1918)
- 4) Lenhart, S.W., et al. : Histoplasmosis. Protecting Workers at Risk ([www.cdc.gov/niosh](http://www.cdc.gov/niosh), <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2005-109/>), (2004)
- 5) 日比野 進：ヒストプラズマ症, 真菌と真菌症, 1, 10-17, (1960)
- 6) Kwon-Chung, K.J., Bennett, J.E. : Histoplasmosis. 464-513, In : Kwon-Chung, K.J., Bennett JE (eds). *Medical Mycology*. Philadelphia : Lea and Febiger, (1992)
- 7) Chandler, F.W., Kaplan, W., Ajello, L. : Histoplasmosis capsulati. 63-66, In : Carruthers GB (ed.). *A Colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Diseases*. Weert, The Netherlands : Wolfe Medical Publications Ltd, (1980)
- 8) Darling, S.T. : A protozoon general infection producing pseudo-tubercules in the lungs and focal necrosis in liver, spleen and lymph nodes. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 46, 1283-1285(1906)
- 9) Kwon-Chung, K.J. : *Emmonsia capsulata* : perfect state of *Histoplasma capsulatum*. *Science*, 177, 368-369(1972)

- 10) McGinnis, M.R., Katz, B. : Ajellomyces and its synonym *Emmonsiiella*. – *Mycotaxon* 8, 157-164, (1979)
- 11) Chandler, F.W., Kaplan, W., Ajello, L. : Histoplasmosis duboisii. 67-69, In : Carruthers GB (ed.). A Colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Diseases. Weert, The Netherlands : Wolfe Medical Publications Ltd, (1980)
- 12) Duncan, J.T. : A unique form of Histoplasma. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 40, 364-365 (1946-7)
- 13) Dubois, A. et al. : Un cas d'*Histoplasme africaine* avec une note mycologique sur *Histoplasma duboisii* n. sp R. *Vanbreuseghem*. *Annls Soc Belg Med Trop*, 32, 569-584 (1952)
- 14) Ciferri, R. : Manuale di micologia media, Parte speciale. Vol. 2. Pavia, Italy : Casa Editrice Renzo Cortina, (1960)
- 15) Chandler, F.W., Kaplan, W., Ajello, L. : Histoplasmosis farciminosi. 70-72, In : Carruthers GB (ed.). A Colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Diseases. Weert, The Netherlands : Wolfe Medical Publications Ltd, (1980)
- 16) Rivolta, S. : Dei parassiti vegetali come introduzione allo studio delle malattie parassitarie e delle alterazioni dell'alimento degli animali domestici. pp246-252, 524-525. Torino, Speirani (1873)
- 17) Tokishige, H. : Ueber pathogene Blastomyceten. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abteilung 2*, 19 : 105-113 (1896)
- 18) Ota, M. Langeron, M., *Grubyella farciminosi* (Rivolta) Ota & Langeron. *Annls Parasit. Hum. Comp*, 3, 71-78, (1925)
- 19) 久地井忠男 : 假性皮疽 (流行性淋巴管炎), 社團法人 大日本獸醫學會, 帝國大學農學部 (1942)
- 20) Kwon-Chung, K.J. : Perfect state (*Emmonsiiella capsulata*) of the fungus causing large-form African histoplasmosis. *Mycologia*, 67, 980-990 (1975)
- 21) Kasuga, T., Taylor, J.W., White, T.J. : Phylogenetic relationships of varieties and geographical groups of the human pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum* Darling. *J. Clin. Microbiol*, 37, 653-663, (1999)
- 22) Tamura, M., et al. : Phylogenetic characterization of *Histoplasma capsulatum* strains based on ITS region sequences, including two new strains from Thai and Chinese patients in Japan. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 43, 11-19, (2002)
- 23) Kasuga, T., et al. : Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol* 12, 3383-3401, (2003)
- 24) Yamato, et al. : A case of histoplasmosis. Report 1. Clinical, mycological and pathological observations. *Acta Med. Okayama* 11, 347-364, (1957)
- 25) 柳澤 謙ほか : Histoplasmosis の研究。 *結核* 24, 203, (1949)

- 26) Fujino, M., et al. : A survey on the histoplasmosis among school children in Osaka Prefecture with skintest and roentogenegram. Osaka Shiritsu Ikadaigaku Zasshi (J. Osaka City Med. Collage) 2, 117, (1953)
- 27) Katayama, R., Takashima, T., Hibino, S. : The histoplasmin sensitivity investigation in Japan - The preliminary report. Nagoya J. Med. Sci, 15, 165-172, (1952)
- 28) Hoshishima, K., et al. : The incidence of histoplasmin reactors in Sendai City and several places in Fukushima prefecture. Fukushima J. Med. Sci, 2, 93-97, (1955)
- 29) 美甘義夫ほか：真菌症，日本の医学の1959年，(第1回日本医真菌学会総会講演集) II, pp525-573, (1959)
- 30) Kwon-Chung, K.J. : Perfect state (*Emmonsia capsulata*) of the fungus causing large-form African histoplasmosis. Mycologia 67, 980-990 (1975)
- 31) 村瀬信雄：10. 仮性皮疽(流行性リンパ管炎)，獣医伝染病学，笹原二郎ら編，280-282，近代出版(1979)
- 32) 尾崎郷次郎：馬ノ病名其他俗稱ニ就テ，中央獣醫會雑誌，19，375-381 (1905)
- 33) 勝島仙之介：假性皮疽(馬の分芽黴病 馬瘡(馬かさ) なちれ，やくめ，馬の疱瘡) 附 牛の皮疽 改訂二版 家畜内科学 下巻，251-271，朝香屋書店(1909)
- 34) 山脇圭吉：日本帝国家畜伝染病予防史(明治編)，43-237，獣疫調査所(1935)
- 35) 勝島仙之介：仮性皮疽，改訂五版 家畜内科学 下巻，417-433，朝香屋書店(1920)
- 36) 山脇圭吉：日本帝国家畜伝染病予防史(大正・昭和第一編)，4-6，獣疫調査所(1936)

## Summary

### Histoplasmosis and Pseudofarcy in Japan

SANO Ayako,<sup>1</sup> TAKAHASHI Hideo,<sup>2</sup>  
MURATA Yoshiteru<sup>3</sup> and TOUJINBARA Kageaki<sup>4</sup>

Histoplasmosis caused by *Histoplasma capsulatum* is classified into three diseases based on the host and endemic area, such as histoplasmosis capsulati corresponds to histoplasmosis distributed world-wide, histoplasmosis duboisii referring to African histoplasmosis, and histoplasmosis farciminosi to equine pseudofarcy. Histoplasmosis in Japan has been regarded as an imported mycosis, however, autochthonous cases were recorded in humans, dogs, a horse and a cow after the first autochthonous human histoplasmosis reported by Dr. Hitoshi Yamato in 1957. On the other hand, the academic description of the pseudofarcy and its causative agent has been documented by Dr. Hatsukuma Tokishige in 1893. Thereafter, the cumulative numbers of pseudofarcy in

Japan reached to more than 33,000 horses during World War II. Recently, cases of a human and dogs were found to be caused by a *H. capsulatum* var. *farciminosum*-related genotype and suggested that heteroxenous pseudofarcy has occurred both in humans and dogs. Furthermore, the first Japanese autochthonous case reported by Yamato et al., has been long suspected to be histoplasmosis *duboisii* based on histopathological findings. The present study demonstrated the existence of histoplasmosis *duboisii* in Japan, because a canine histoplasmosis was found to be caused by a *H. capsulatum* var. *duboisii*-related genotype pathogen on the basis of the phylogenetic analysis using internal transcribed spacer regions of ribosomal RNA gene sequences. These data suggested that a few of the autochthonous histoplasmosis cases in Japan were caused by *H. capsulatum* var. *duboisii*-related genotypes. At present, we confirmed that Japanese autochthonous histoplasmoses are caused by *H. capsulatum* var. *farciminosum*- and *H. capsulatum* var. *duboisii*-related genotypes. Medical and veterinary clinicians should recognize that Japan is one of the endemic areas of histoplasmosis.

1. SANO Ayako : Medical Mycology Research Center, Chiba University, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8673, Japan
2. TAKAHASHI Hideo : A.Land Oyumino Animal Hospital, 3-71-7, Oyumino-Cho, Midori-ku, Chiba-Shi, Chiba 266-0017, Japan
3. MURATA Yoshiteru : Murata Animal Hospital, 2016 Hon-no, Mobarashi, Chiba 299-4114, Japan
4. TOUJINBARA Kageaki : Director, Japanese Society of Veterinary History 324-4, Fukudawara, Tokane-shi, Chiba 283-0812, Japan