

&lt;proceedings&gt;

## 病院環境中の真菌

田代 将人<sup>1,2)</sup>*Fungus in the Hospital Environment*Masato TASHIRO<sup>1,2)</sup><sup>1)</sup>Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,<sup>2)</sup>Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital

(2023 年 12 月 6 日受付・2023 年 12 月 25 日受理)

## 要 旨

環境で目にする黒カビの多くはクラドスポリウム属であり、多くは深在性真菌症の原因とならない。一方で病院環境中の真菌で重要視すべきは、致死率の高い侵襲性肺アスペルギルス症の原因となるアスペルギルス属である。アスペルギルス属は無性孢子である分生子が空気中を浮遊しており、免疫抑制患者が吸入することで侵襲性肺アスペルギルス症を発症する。侵襲性肺アスペルギルス症の発症リスクが高い患者が入院する病棟は、血液内科病棟、集中治療室、および肺移植後患者の入院病棟であり、これらは病院環境中の真菌を特に意識すべき場所である。我々が長崎大学病院で実施した環境調査では、HEPA フィルターの使用で空気中の浮遊真菌の有意な減少が確認された。また、病院環境中のアスペルギルス属の分布において空気と塵埃は類似の分布を示し、塵埃の採取で間接的に空気中のアスペルギルス属の分布を調査できる可能性が示唆された。アスペルギルス属は植物、土、および塵埃などに多く生息しているため、病院環境中のアスペルギルス属を減少させるためには、病棟への観葉植物の設置を避け、環境の適切な清掃により塵埃の堆積を防止することが重要である。また塵埃の飛散行為はアスペルギルス属の拡散につながるため、特に血液内科や集中治療室など侵襲性肺アスペルギルス症のリスクが高い病棟においては、工事や空調のフィルター交換等の際に塵埃の飛散防止対策が必要となる。

Key words : 真菌, アスペルギルス属, 塵埃

## 1. はじめに

真菌症は、白癬や口腔カンジダ症といった表在性真菌症と、カンジダ血症や侵襲性肺アスペルギルス症といった深在性真菌症に大別される。特に深在性真菌症は侵襲性真菌症 (Invasive fungal infections) とも呼称され、一般的に高い死亡率を示す。

深在性真菌症の発生防止は院内感染対策の重要な対象となる。一部の真菌は環境が発症要因となりうるため、院内の感染対策担当者は病院環境を適切に管理しなければならない。

真菌はヒトと同じ真核生物であり、多種多様な種が存

在する。そのため「真菌」と一括りに性質を論じることとは不可能であり、病院環境中の真菌においても特定の種を想定した管理が求められる。本稿では、病院環境中における真菌を概説し、特に重要なアスペルギルス属への対応を解説する。

## 2. 環境で目にする黒カビの正体

院内の感染対策担当者がラウンドする際に、多く遭遇する真菌が空調周囲や浴室の「黒カビ」である。感染対策担当者が環境中の真菌への対応を議論する際、この黒カビをイメージしている場面が散見される。しかし、この黒カビのほとんどは、クラドスポリウム属であり<sup>1)</sup>、侵襲的な病態の原因とはならず、深在性真菌症の発症予防を目的とした対応の対象とはならない。

<sup>1)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学, <sup>2)</sup>長崎大学病院感染制御教育センター

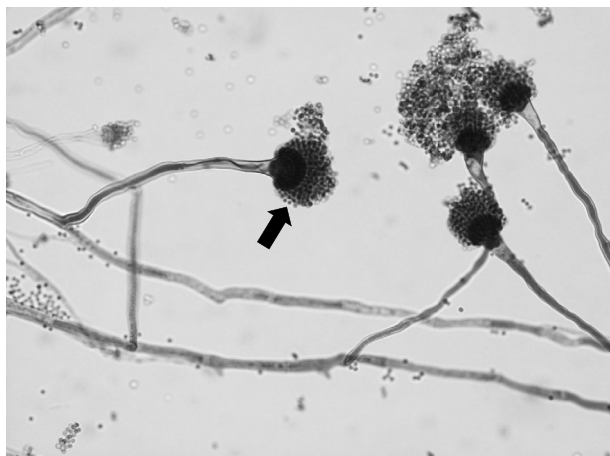


図1 矢印が分生子頭を示す。分生子頭で無数の分生子が形成されている。*Aspergillus fumigatus*, ラクトフェノールコットンブルー染色, 400倍。

クラドスポリウム属はヒト深部体温下での増殖能がなく、温度が低い皮膚や肺既存空洞への稀な感染例を除き、ヒト深部体内で侵襲性の感染症は引き起こさない<sup>2)</sup>。無菌検体から分離された報告はあるが、病理学的に侵襲を証明できた例は極めて稀であり、検査室での培養陽性のほとんどがコンタミネーションと考えられている<sup>2)</sup>。ただし放置してよいわけではなく、吸入する分生子（無性胞子）が抗原物質となり小児の気管支喘息の原因になることがあるため<sup>3)</sup>、汚染された場合は汚染部分の交換が望ましい。

### 3. 深在性真菌症の原因となる各真菌と病院環境との関わり

深在性真菌症は、原因菌の由来により内因性と外因性に大別できる。代表的な内因性の深在性真菌症はカンジダ血症である。カンジダ属の多くはヒトの消化管や皮膚の常在微生物であり、カンジダ血症の多くは消化管粘膜の破綻による fungal translocation やカテーテル等による皮膚バリアの貫通を起点として発症する。そのため病院環境中のカンジダ属が問題となることは稀である。ただし *Candida parapsilosis* は皮膚に常在しやすく中心静脈カテーテル関連血流感染の伝播事例が報告されているため<sup>4,5)</sup>、伝播防止に手指消毒が重要となる。また、近年は複数の抗真菌薬に耐性傾向を示す *C. auris* が環境をリザーバーとして接触感染によりアウトブレイクする事例が海外を中心に相次いで報告されている<sup>6)</sup>。*C. auris* は大陸ごとに特性が異なっており、日本で分離される株では深在性真菌症のアウトブレイクは報告されていない。しかし、*C. auris* の動向は日本でも引き続き注視する必要がある。

深在性真菌症の中でもカンジダ症の次に頻度が高い深

在性真菌症がアスペルギルス症である<sup>7)</sup>。侵襲性肺アスペルギルス症の致死率は、無治療で約100%、適切な抗真菌薬治療を実施しても約30%と極めて高い。再燃症例を除き、ほとんどが病院環境に生息するアスペルギルス属が空気感染することで発症するため、病院環境中の真菌で管理すべき優先度が最も高い。

クリプトコックス属は屋外環境に生息しており、病院の屋内環境には原則として生息していない。そのためクリプトコックス症の多くは市中感染であり、院内感染の報告は稀である。ただしハト等の鳥類の糞がリザーバーとなる特性があるため、病院内では防鳥ネットの活用および定期的な清掃を行い、ハト等の鳥類の飛来や巣の形成を防止することが望ましい<sup>8)</sup>。

ニューモシス肺炎は易感染性患者に発症する深在性真菌症である。その発症様式はヒト-ヒト感染あるいは潜伏感染の再活性化と考えられており、病院環境はリザーバーとはされていない。

ムーコル症はムーコル目による深在性真菌症である。ムーコル目はアスペルギルス属と同様に糸状真菌であり、肺ムーコル症は侵襲性肺アスペルギルス症と臨床所見が類似している。検査法も限られていることから診断が困難な場合が少なくない。ムーコル症の致死率は侵襲性アスペルギルス症と同様に高く、その予防は重要な課題である。ムーコル症は病院環境に生息するムーコル目による外因性感染と考えられているが頻度が稀なため、病院の環境がムーコル症の発症に与える影響については不明な点が多い。

その他の稀な深在性真菌症にはコクシジオイデス症やヒストプラズマ症が挙げられるが、これらは輸入真菌症のため、原則として現在の日本の病院環境を介した感染は想定されない。

### 4. 侵襲性肺アスペルギルス症の発症機序

病院環境中の真菌で最も重要なアスペルギルス属は地球上でありふれた真菌であり、約300種の菌種の多くはヒトへの病原性を持たない。日本では麹として味噌や醤油、日本酒を作るために用いられているコウジカビもアスペルギルス属である。しかし一部の菌種、*Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. versicolor* など約10菌種がヒトへ病原性を持ち、特に *A. fumigatus* がアスペルギルス症の原因真菌となることが多い<sup>9)</sup>。

糸状真菌であるアスペルギルス属は、菌糸を伸長させることで増殖する。そして空気に接した部分に分生子頭を形成し、分生子が生み出される（図1）。分生子は無性的に形成された胞子の一種で強い疎水性を示し、長時間の浮遊中も空気中の水分子が粒子周囲を覆うことなく3 μm 前後の粒子径を保ち、空気中を落下することなく

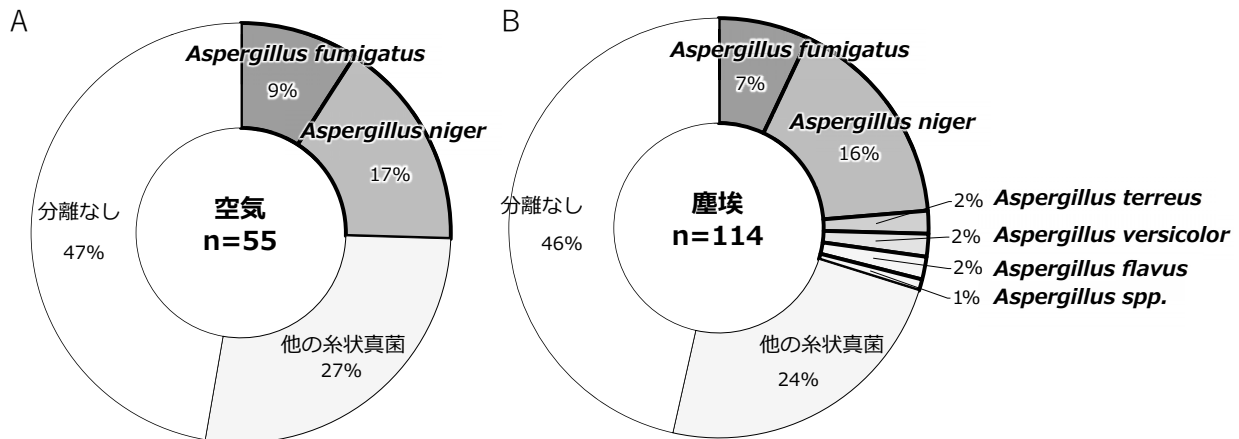


図2 エアーサンプリングの培養結果 (A) と塵埃の培養結果 (B) を示す。

浮遊し続ける。空気中には10個/mm<sup>3</sup>前後の分生子が浮遊しており、我々は日々それを吸入している<sup>10)</sup>。

吸入後に下気道まで達したアスペルギルス属の分生子は繊毛運動により肺外に排出され、繊毛が存在しない呼吸細気管支以下に到達した分生子は、肺胞マクロファージや好中球により貪食・殺菌され排除されるため、通常、感染は成立しない。

一方で、種々の免疫不全患者や肺に器質的疾患を有する患者に肺アスペルギルス症は発症する。すなわち、好中球減少や機能低下を主とした免疫不全により分生子の排除に失敗した場合や、陳旧性肺結核や肺気腫などで気道の繊毛運動が損なわれている場合などである。前者の場合は急速に進行し高い致死率を示す侵襲性肺アスペルギルス症となり、後者の場合は肺アスペルギローマを代表とした慢性肺アスペルギルス症となることが多い。また、アスペルギルス属が原因となる肺疾患には、喘息やアレルギー性気管支肺アスペルギルス症といったアレルギー性疾患も存在する。

侵襲性肺アスペルギルス症の多くは入院中に発症し、病院環境中のアスペルギルス属が原因となる。侵襲性肺アスペルギルス症の発症リスクが高い患者が入院する病棟は、血液内科病棟、集中治療室、および肺移植後患者の入院病棟であり、これらは病院環境中の真菌を特に意識すべき場所である。

## 5. 病院環境におけるアスペルギルス属の生息域

アスペルギルス属は、植物、土、および塵埃などに多く生息している。我々は病院環境におけるアスペルギルス属の生息実態を明らかにするため、長崎大学病院において2015年から2017年にかけて断続的に環境中のアスペルギルス属を調査した<sup>11)</sup>。対象病棟は、病棟全体にHEPAフィルターが使用されている血液内科病棟、およびHEPAフィルターが使用されていない呼吸器内科

病棟と消化器外科病棟とした。検体として、病棟で観察された塵埃を滅菌スワブで採取し、エアーサンプラー(SAS Super100)を用いて空気(100 L/min, 18 min)を採取した。検体はサプロー寒天培地に塗布し、病原真菌の分離目的として37℃で1週間以上培養した。さらに*A. fumigatus*を特異的に分離するために48℃での培養も実施した。菌種の同定は、サプロー寒天培地上の巨大コロニーの肉眼的観察およびスライドカルチャー法による分生子頭の観察により行った。分離されたアスペルギルス属に対しては、米国のClinical and Laboratory Standards Instituteが公表したM38-A2に準じた微量液体希釈法を用いて薬剤感受性試験を実施した。

空気中の55検体の内、アスペルギルス属は14株(26%)が分離された(図2A)。その内訳は、*A. fumigatus*が5株(35%)、*A. niger*が9株(64%)であった。塵埃では114検体の内、アスペルギルス属は14株(30%)が分離された(図2B)。その内訳では、*A. fumigatus*が8株(24%)、*A. niger*が19株(56%)、*A. terreus*、*A. versicolor*および*A. flavus*がそれぞれ2株(6%)であった。HEPAフィルターがない病棟の空気中では、30検体中20検体(67%)から糸状真菌が分離された(図3A)。一方、HEPAフィルターがある病棟では、25検体中9検体(36%)から糸状真菌が分離され、HEPAフィルターの無い病棟よりも少なかった( $p = 0.032$ , Fisherの正確確率検定)(図3B)。海外の報告では病院環境から分離されるアスペルギルス属の多くを*A. fumigatus*が占めているが<sup>12)</sup>、長崎大学病院の調査では環境中のアスペルギルス属48株の内訳で*A. fumigatus*は27%、*A. niger*は58%を占め、海外とは異なる分布を示した。また、病院環境中のアスペルギルス属の分布において空気と塵埃は類似の分布を示し、塵埃の採取で間接的に空気中のアスペルギルス属の分布を調査できる可能性が示唆された。今回の調査で収集したアスペルギル



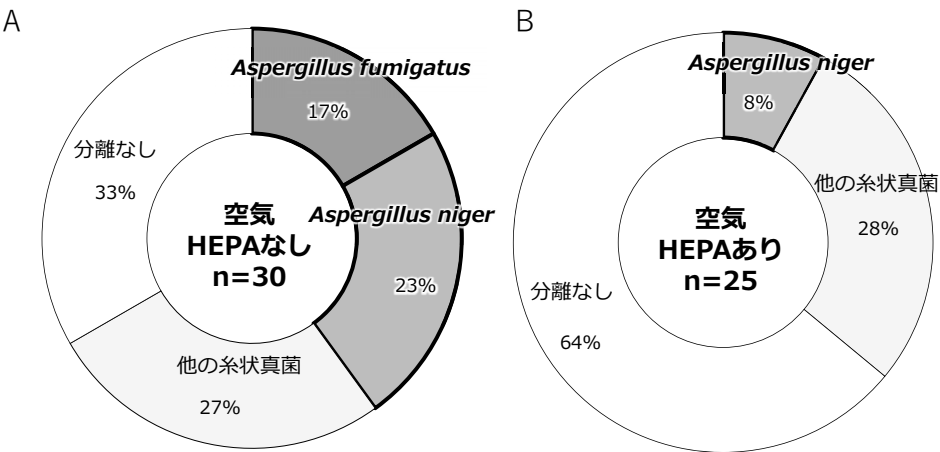


図3 HEPA フィルターのないエリアのエアーサンプリングの培養結果 (A) と、HEPA フィルターのあるエリアのエアーサンプリングの培養結果 (B) を示す。

表 1 環境から分離されたアスペルギルス属に対するアゾール系抗真菌薬の薬剤感受性

| 薬剤   | 菌種                            | 検体数 | MIC (μg/mL) |       |      |     |   |   |   |   |      |
|------|-------------------------------|-----|-------------|-------|------|-----|---|---|---|---|------|
|      |                               |     | 0.06        | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | >8.0 |
| ITCZ | <i>Aspergillus fumigatus</i>  | 5   |             | 3     | 2    |     |   |   |   |   |      |
|      | <i>Aspergillus niger</i>      | 19  |             | 2     |      | 11  | 5 | 1 |   |   |      |
|      | <i>Aspergillus versicolor</i> | 1   |             |       |      | 1   |   |   |   |   |      |
| VRCZ | <i>Aspergillus fumigatus</i>  | 5   |             |       | 1    | 1   | 3 |   |   |   |      |
|      | <i>Aspergillus niger</i>      | 19  | 2           |       | 1    | 14  | 2 |   |   |   |      |
|      | <i>Aspergillus versicolor</i> | 1   |             |       |      | 1   |   |   |   |   |      |

MIC : minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度)  
ITCZ : itraconazole (イトラコナゾール), VRCZ : voriconazole (ボリコナゾール)  
*Aspergillus fumigatus* に対する VRCZ のブレイクポイントは 2 μg/mL とする (CLSI. M61-Ed2 ; 2020)

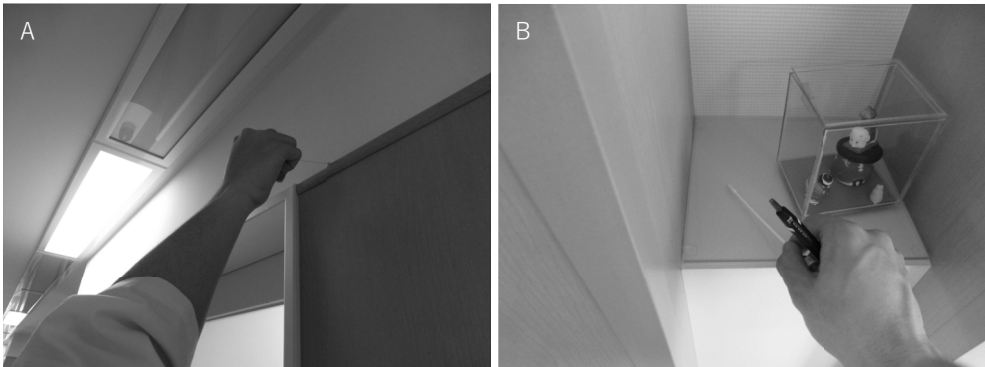


図4 アスペルギルス属が分離された塵埃の堆積場所を示す。塵埃の堆積は、ヒトの目線よりも上にあり清掃対象外 (A) の場合や、本来は清掃対象だが清掃不十分 (B) が原因となっていた。

ス属の薬剤感受性試験では、表 1 に示すようにに明らかな薬剤耐性株は見出せなかった。

6. 病院環境におけるアスペルギルス属の管理

侵襲性肺アスペルギルス症の発症リスクが高い患者が多く入院している血液内科病棟や集中治療室、あるいは

肺移植後患者の入院病棟では、アスペルギルス属のリザーバーとなる植物、土、および塵埃を可能な限り少なくすることが望ましい。観葉植物や土は病棟に置かないように注意する。塵埃は日常的な清掃が重要だが、目線よりも上の部分は清掃の範囲外となりやすく、塵埃が堆積しやすく (図 4A)、物が置かれた狭い場所も清掃が行

き届きにくいいため注意が必要である (図 4B)。

侵襲性肺アスペルギルス症の院内発症例から分離された株と院内のアスペルギルス環境分離株の遺伝子多型を調べた報告では、多様な株が侵襲性肺アスペルギルス症を起こしており、特定の場所で増殖した単一株が原因ではなかったと報告されている<sup>13)</sup>。つまり空気中の浮遊真菌を減少させ、アスペルギルス症の院内発症を防ぐためには、特定の1箇所だけを特別視しても効果は少なく、塵埃が堆積する場所の幅広い清掃が重要と考えられる。

同時にアスペルギルス属の分生子を飛散させない努力も重要である。施設の工事に伴う施設全体の空気中の浮遊真菌の濃度上昇を原因としたアスペルギルス症の増加が知られており<sup>14)</sup>、病院敷地内の工事中はアスペルギルス属の飛散を防止するための方策が推奨されている。

集中治療室の空調のフィルター交換により空気中の浮遊真菌濃度が上昇し、集中治療室入室中の患者が侵襲性肺アスペルギルス症を発症した事例も報告されている。そのため、特にリスクのある病棟の空調フィルター交換時は塵埃の飛散を防ぐ必要がある<sup>14)</sup>。また空調から分離された570株の微生物の調査では半数以上がクラドスポリウム属であり、*A. fumigatus* は0.18%に過ぎなかったと報告されている<sup>1)</sup>。これらの報告を考慮すると、フィルターの清掃や交換そのものが浮遊真菌飛散のリスクとなるため、塵埃を減らすことを目的にフィルター交換の頻度を増やすべきではないと思われる。

## 7. おわりに

本稿では病院環境中の真菌について概説し、特に重要なアスペルギルス属にフォーカスを絞って解説した。病院内の環境整備は感染対策で重要なターゲットだが、特にアスペルギルス属をイメージした対策においては、塵埃の飛散防止等の特徴的な対応が求められる。コントロールすべき微生物の性質を知った上で、適切な病院環境の管理を実施していかなければならない。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文 献

- 1) Wilson SC, Palmatier RN, Andriychuk LA, Martin JM, Jumper CA, Holder HW, *et al.*: Mold contamination and air handling units. *J Occup Environ Hyg* 2007; 4: 483-91.
- 2) Sandoval-Denis M, Sutton DA, Martin-Vicente A, Cano-Lira JF, Wiederhold N, Guarro J, *et al.*: *Cladosporium* species recovered from clinical samples in the United States. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 2990-3000.
- 3) Tham R, Vicendese D, Dharmage SC, Hyndman RJ, Newbigin E, Lewis E, *et al.*: Associations between outdoor fungal spores and childhood and adolescent asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1140-7.e4.
- 4) Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, *et al.*: Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4468-72.
- 5) Yildirim M, Sahin I, Kucukbayrak A, Ozdemir D, Tevfik Yavuz M, Oksuz S, *et al.*: Hand carriage of *Candida* species and risk factors in hospital personnel. *Mycoses* 2007; 50: 189-92.
- 6) Geremia N, Brugnaro P, Solinas M, Scarparo C, Panese S: *Candida auris* as an Emergent Public Health Problem: A Current Update on European Outbreaks and Cases. *Healthcare (Basel)* 2023; 11(3): 425.
- 7) Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J: Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy187.
- 8) クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン作成委員会：クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン2019, 2019.
- 9) Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Takazono T, Morinaga Y, Yamamoto K, *et al.*: Diagnostic significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward. *Med Mycol* 2011; 49: 581-7.
- 10) Rath PM, Ansorg R: Value of environmental sampling and molecular typing of aspergilli to assess nosocomial sources of aspergillosis. *J Hosp Infect* 1997; 37: 47-53.
- 11) 田代将人, 白髭知之, 志岐直美, 寺坂陽子, 田中章貴, 栗原慎太郎, 他：病院環境中におけるアスペルギルス属の分布及び薬剤感受性調査. 日本環境感染学会総会プログラム・抄録集 2017; 32回: 409.
- 12) Oberle M, Reichmuth M, Laffer R, Ottiger C, Fankhauser H, Bregenzer T: Non-Seasonal Variation of Airborne *Aspergillus* Spore Concentration in a Hospital Building. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 13730-8.
- 13) Chazalet V, Debeaupuis JP, Sarfati J, Lortholary J, Ribaud P, Shah P, *et al.*: Molecular typing of environmental and patient isolates of *Aspergillus fumigatus* from various hospital settings. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1494-500.
- 14) Sehulster L, Chinn RY, CDC, HICPAC: Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1-42.

〔連絡先：〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学 田代将人

E-mail: mtashiro@nagasaki-u.ac.jp〕

## *Fungus in the Hospital Environment*

Masato TASHIRO<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,*

<sup>2)</sup>*Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital*

### Abstract

The majority of black molds found in the environment belong to *Cladosporium* species and do not typically cause invasive fungal infections. However, *Aspergillus* species in hospital environments are a cause for concern as they can lead to invasive pulmonary aspergillosis with a high mortality rate. *Aspergillus* species produce asexual spores called conidia that are airborne, and immunocompromised patients may develop invasive pulmonary aspergillosis by inhalation. Units where patients with a high risk of developing invasive pulmonary aspergillosis are hospitalized include hematology/oncology, intensive care, and lung transplant units, and these locations require special attention regarding fungal contamination in hospitals. A significant decrease in the number of airborne fungi was observed through the use of high-efficiency particulate air (HEPA) filters in an environmental survey conducted at Nagasaki University Hospital. In addition, the distribution of *Aspergillus* species in hospital environments showed a similar pattern between air and dust samples, suggesting that the distribution of *Aspergillus* species in the air could be indirectly examined by sampling dust. *Aspergillus* species commonly inhabit plants, soil, and dust, and to decrease the number of *Aspergillus* species in hospital environments, it is important to avoid placing potted plants in hospital units and maintain proper environmental cleaning to prevent the accumulation of dust. Furthermore, as the dispersal of dust can lead to the spread of *Aspergillus* species, preventive measures to minimize dust dispersal, such as dust control during construction or air filter replacement in units with a high risk of invasive pulmonary aspergillosis, are necessary.

---

Key words: fungus, *Aspergillus* spp., dust