



2023年10月23日放送

「真菌感染症の最近の話題」

千葉大学 真菌医学研究センター感染症制御分野特任教授 亀井 克彦

はじめに

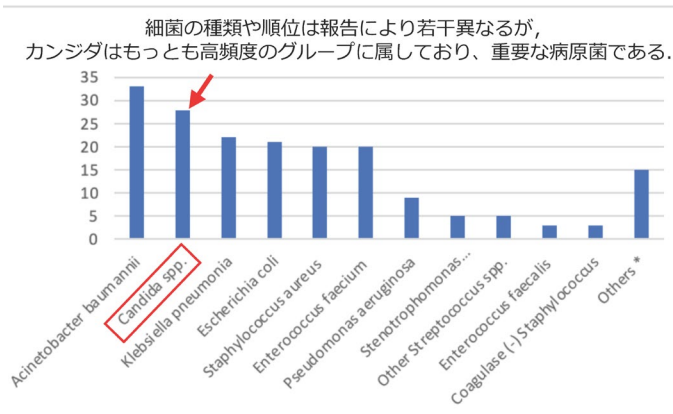
真菌やカビと聞くと、先生方は何を思い浮かべるでしょうか。家の中を汚染する厄介な微生物でしょうか、あるいは水虫や難治性アレルギーの原因でしょうか。真菌は「こうじかび」で有名なように、味噌、醤油といった発酵食品を作る上で欠かせない微生物です。また、ペニシリンのような抗生物質や脂質異常症の治療薬であるシンバスタチンや免疫抑制薬のシクロスポリンなど、ヒトにとって大切な役割を持った微生物といえます。

真菌は多様な薬品を作り出している



さて、そのような多彩な能力を持った真菌ですが、もちろんヒトの感染症の原因でもあります。真菌は地球上でもっとも種類の多い生物の一つですので、アスペルギルス、クリプトコッカスをはじめとして、ヒトに感染する真菌は無数にありますが、そうはいつても、多くの診療科の先生にとって、一番なじみのある真菌はカンジダでしょう。とくに中心静脈に血管内留置カテーテルを設置していると、高頻度でカンジダ血症、

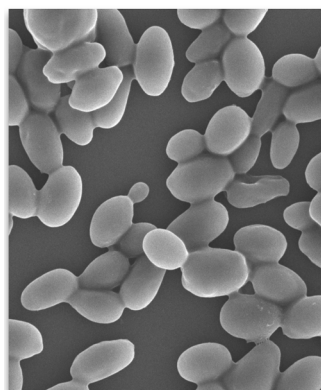
院内における血流感染症の主要原因菌



つまり血流にのってカンジダが全身をめぐる病態に遭遇します。原因菌としては *Candida albicans* が代表的です。一般に菌血症の原因菌としてはブドウ球菌が最も多いとされていますが、カンジダはブドウ球菌に続く第2グループに入っています。カンジダがきわめて重要な病原体であることがわかります。

真菌の多剤耐性化

さて、この、ある意味では最もなじみ深いカンジダに関して、今、これまでの真菌症の常識を覆すように大事件が起きています。それは真菌の多剤耐性化です。カンジダの一種である *Candida auris* という菌で、その「史上初」となる真菌の多剤耐性化が大規模に発生しているのです。米国の病院や高齢者施設ではアウトブレイクが頻発しています。



カンジダ・アウリス
(*Candida auris*) の
電子顕微鏡写真

一見したところは普通のカンジダと大きな変わりはないが、容易に多剤耐性を獲得するなど多くの点で、これまでのカンジダから突出した存在である

千葉大学真菌医学研究センター-websiteより許可を得て転載

感染症に詳しい先生の中には「多剤耐性くらいでなにを今ごろ騒ぐのか？」とお感じになる方がいらっしゃるかもしれません。確かに一般細菌の世界では多剤耐性緑膿菌や多剤耐性結核菌など、すでに多剤耐性を獲得した細菌が数多く存在します。しかし、真菌の世界ではそのような菌はこれまでひとつもいませんでした。耐性は一部の菌種で生じることがありますが、それらは少数の特定の薬剤に対するものです。これに対して *Candida auris* は、最初はすべての抗真菌薬が効いたのですが、次第に耐性を獲得していった、ついにはあらゆる抗真菌薬に耐性となるものが現れるようになったのです。まさに歴史上はじめての多剤耐性獲得真菌なのです。内臓の真菌感染症に対して良く用いられる fluconazole や voriconazole はもちろんのこと、micafungin や caspofungin、さらにはもっとも耐性ができにくいとされてきたアムホテリシン B など、あらゆる抗真菌薬に耐性になっていきます。これは治療薬が存在しなくなることを意味し、きわめて重大です。事実、*Candida auris* で真菌血症を起こすと病変は心臓や脳にまで広がり、死亡率は約 60%に達しています。

Candida auris

さて、これまでの常識を打ち破り、真菌で多剤耐性を獲得した *Candida auris* という真菌ですが、一体どのような菌なのでしょう。*Candida auris* はカンジダの一種で、2009年に日本で発見されました。しかしいこの時点では特別に強い病原性や耐性があるわけでもなく、その存在はそのまま忘れ去られていました。

ところが、6年後の2015年になって米国の病院で多剤耐性のカンジダによる深刻なアウトブレイクが次々と見つかり、解析したところこれが *Candida auris* であることが

わかって大騒ぎになりました。翌 2016 年には CDC が全米に緊急警報をだしたほどですので、その深刻さがわかります。アメリカで勃発したこの菌のアウトブレイクはその後、米国内のみならず、ヨーロッパ、南米、アジアなど世界中に拡散していきました。そしてその世界的拡散は現在も続いています。

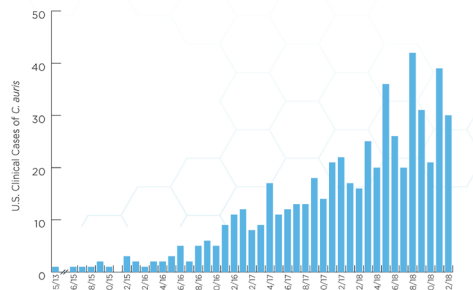
実は *Candida auris* の問題点は、単に多剤耐性化するという点だけではありません。この菌は非常にコントロールしにくい院内感染を起こすのです。もともとカンジダというのは医療機器などの表面に付着して一定期間生存するという性質を持っていますが、それほど長く生きられるものではありません。これに対して *Candida auris* は通常のカンジダよりずっと乾燥に強く、環境中に長期間、ときには病棟内に月単位で生存できます。また普通のカンジダは消毒薬に弱いのですが、アウリスはベンザルコニウムなどの一般的な消毒薬に抵抗性を示します。消毒には次亜鉛素酸をはじめとする比較的強い消毒薬が必要なのです。

一方、*Candida auris* は感染症を起こすのみでなく、患者さんの腋窩、鼠径部といった皮膚に定着し、無症状のキャリアとなります。このため、この菌に感染した患者さんはもちろんのこと、キャリアとなった患者さんが別な疾患で入院することによっても菌は病院内に入り込みます。気づかずにいると、菌はベッド周囲の機器、例えば床頭台や体温計、血圧計などさまざまなものに付着し、隣の病室へ、あるいはナースステーションやレントゲン室へと広がり、新しい患者さんに拡散していきます。さらにこの菌は直接ヒトからヒトへと容易に伝播していきますが、これも通常のカンジダには見られない現象です。イギリスのある病院では侵入したこのカンジダを駆逐できず、16 ヶ月にわたり徐々に多くの病棟に広がり続け、最終的に 50 名以上の感染が確認されました。この間、隔離、消毒、病棟閉鎖など大変な労力が必要となりました。このような性質から、特に病院や特養のような高齢者施設にはきわめて危険な病原体と見做されています。

内臓に感染する致死的な真菌感染症というと、著しい好中球減少症やあるいはステロイドパルス療法を行ったような非常に特殊な免疫不全の患者さんに発生するものと考えがちですが、アウリスの場合は必ずしも当てはまりません。もちろん入院中ですから

新たに見つかった *Candida auris* は米国を中心に世界中で症例が急増中

C. auris began spreading in the United States in 2015. Reported cases increased 318% in 2018 when compared to the average number of cases reported in 2015 to 2017.



<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/candida-auris-508.pdf>

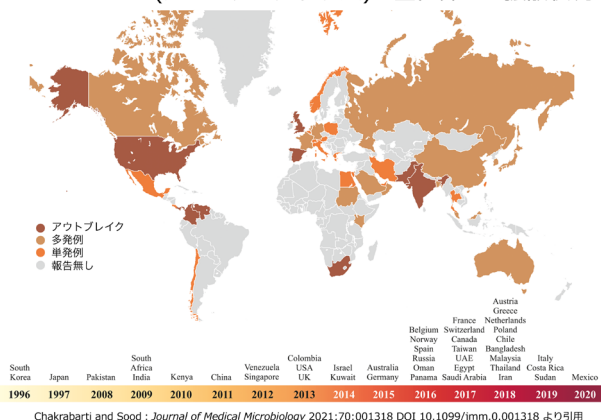
なぜ *Candida auris* が問題なのか？

1. 多剤耐性化しやすい。
死亡率も高い（真菌血症で約60%）
2. 通常の方法で同定困難
間違った結果が出やすい
→ 気がつかない or 間違った治療へ
3. 病室で長期に生存し、
アウトブレイクを起こしやすい
→ 迅速に発見、同定して拡散を防ぐ必要

さまざまな基礎疾患を持っていますが、決して重篤とはいえない患者さんでも感染してしまうことがあるのです。血管内留置カテーテルが体内への進入ルートの一つと考えられていますが、カテーテルがなくても真菌血症を発生しており、そのルートはいまだに謎です。

しかし「日本ではアウリスなど聞いたこともない」と思う方も多いでしょう。興味深いことに日本で見つかる *Candida auris* は性質がおとなしく、世界中で深刻なアウトブレイクが急増した後も、日本では死亡した例は見られませんでした。当然、臨床的には問題にもされませんでした。実は、*Candida auris* には地域性の異なった4つあるいは5つの遺伝子型 (clade)

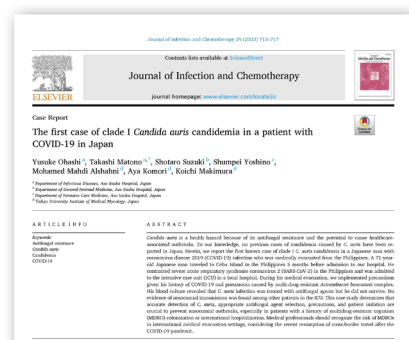
Candida auris(カンジダ・アウリス)の全世界への拡散状況



があり、世界中で深刻なアウトブレイクを起こしている菌は、日本にいる菌と遺伝子型が異なっている、ということがわかってきました。幸い日本に生息している遺伝子型は、比較的耐性化しにくいようです。また、日本では全身感染例や死亡例は1例もありませんでしたが、これも遺伝子型に関係しているのかもしれませんが。それでも最近日本で見つかるアウリスは、いつのまにかほとんど全てが fluconazole 耐性になっています。つまり、日本の *Candida auris* は耐性化しにくいといっても、あくまで程度問題であり、日本でも耐性化は着実に進んでいるのです。しかし、なんといっても海外のアウリスが一番危険です。

昨年、日本国内で初めて、アウリスの感染による死亡例が確認されました。調べてみると、その患者さんはフィリピンを訪問中にアウリスに感染したこと、そしてこのアウリスの遺伝子型が日本のものと異なることがわかりました。タチが悪いとされてきた海外のアウリスが、ついに日本に上陸したのです。ラジオをお聴きの先生方の中には今年の5月に厚労省から通達を受け取られた方もおられると思います。タイトルは「多剤耐性で重篤な感染症を引き起こす恐れのあるカンジダ・アウリス (*Candida auris*) について (情報提供及び依頼)」となっており、厚労省が今回の上陸をいかに深刻にとらえているかわかります。

ついに日本でもアウリスによる死亡例が報告された



対 策

では私たちはどのような対策をとれば良いでしょう。実はアウリスには多剤耐性化やアウトブレイクに加えて、3つ目の問題点があります。それは、検体からアウリスが分離されても気がつかない、ということです。アウリスを発見するためには、発育してきた菌を検査してアウリスと決定することが必要ですが、わが国で通常用いられている検査法ではアウリスと判定できず、誤って他の菌名が示されてしまいます。正確に発見するには普通の病院にはない特殊な装置が必要です。では普通の病院ではどうしようもないかという、実は方法があります。一般の病院の検査機器では菌名が正しく表示されないとお話しましたが、検査の結果は普通のカンジダではなく、たとえば *Candida haemulonii* などといった、あまり聞いたことのない珍しい菌名になることが多いのです。これに気がつけていれば、かなりの確率で「怪しい菌」を見つけることができます。

日本の病院や高齢者施設はまだ、本格的なアウリスの洗礼を受けていません。しかし、まだ気づいていないだけで、既に広がり始めているのかもしれません。いずれにしても現在の、訪日外国人や海外旅行者の急増をみると、海外のアウリスの日本上陸は時間の問題です。発見が遅れて菌が拡散してしまうと、患者さんの隔離、病棟の閉鎖、消毒など、ある面では新型コロナより大変な作業が必要になります。そしてこのアウリスが日本国内でどの程度広がるかは、それぞれの医療施設で適切に対応できるかにかかっています。

いま私たちがすべきことは、二つです。まずアウリスをきちんと発見できる検査体制をつくること。そして感染者やキャリアが発見された場合に備えて、患者の隔離や病室・機器の消毒方法などを具体的に考えておくことです。これらの方法については、すでに CDC が専用のサイトを作って細かな情報を提供しています。

もはや遠い未来のことでもなく、海の向こうの話でもありません。先生方には多くのスタッフと力を合わせ、準備を進めていただきたいと思います。

日本のアウリスの現状は？

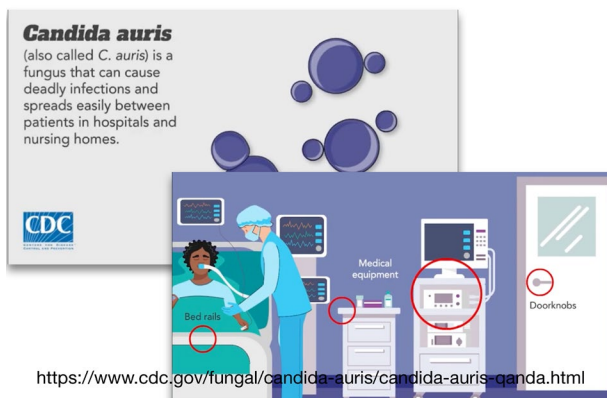
- ・全体におとなしい。いずれも外耳道から分離。
しかし、本年ついに死亡例の報告が。
- ・海外の株とは少し遺伝子型が違うが、
今後どうなるかは油断できない。
- ・日本でもフルコナゾールの耐性は明らかに進んでいる。
最近の株はほとんどフルコナゾールが効かなくなっている。

この菌のキャリアの多さ、
物品への付着しやすさなどを考えると、
海外から持ち込まれて定着するのは時間の問題

今行なわなければならないこと

- 1) まず *Candida auris* の患者さんが現れたら
正確に発見できる(or疑える)ようにすることが第一
・それぞれ病院で、同定できる体制がとれているか
・技師さんの意識はどうか。
意識していなければ簡単に見逃してしまう。
見逃さない！という心構えが必要。
- 2) 実際に感染者が見つかった場合の対策を
考えておく

米国CDCは専門のサイトを立ち上げ、積極的な対策を呼びかけている



番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。

感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。