



2020年5月18日放送

「多剤耐性真菌」

帝京大学大学院 医真菌学教授 榎村 浩一

はじめに

本日は多剤耐性真菌についてお話をさせていただきます。

恐らくこの放送をお聞きの多くの先生方は、真菌というだけでいやらしいのに、多剤耐性なんてとお考えかと思えます。臨床的に考えると、真菌は抗菌薬が効かない上に、一度感染を生じると診断も治療も面倒な、いやらしく、面倒な病原微生物です。

一方、真菌、すなわち、カビ、酵母、およびキノコの仲間ですが、これらは私たちの生活に大変関わりが深く、ありふれたものでありながら実は充分理解されていない生物群であるのも事実です。

そこでまずは、生物としての真菌について考え、何故多くの真菌が耐性傾向を示すのか、言い換えれば何故抗真菌薬の開発が難しいのかを理解したいと思います。その後、具体的な多剤耐性真菌の例を御紹介致します。

真菌は固より耐性菌である。何故真菌は耐性なのか？

現存の地球生物は、概ね三十数億年前に生じた一つの起源生物に由来します。はじめに原核生物である細菌と古細菌が生じ、古細菌型の生物から私たち真核生物が進化したことは今日高校生物の教科書にも記載されています。その後の真核生物の進化の歴史も概ね2000年以降のゲノム解析の結果から明らかになってきました。こ



本稿は、榎村浩一 (2020) 細胞生物の進化と多剤耐性真菌の進化 - Ad. et al. (2019) に基づいて、2020年 48 - 71 頁。
榎村浩一 (2019) 多剤耐性真菌の進化と多剤耐性真菌の進化 - Ad. et al. (2019) に基づいて、2020年 48 - 71 頁。
Ad. et al. (2019) "Towards a Natural System of Organisms: Proposal for the Domains Archaea, Bacteria, and Eukarya", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 4576-4579.
Woese CR et al. (1990) "Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukarya", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 4576-4579.

れこそ真菌が斯くも面倒な理由を明らかにする鍵であります。

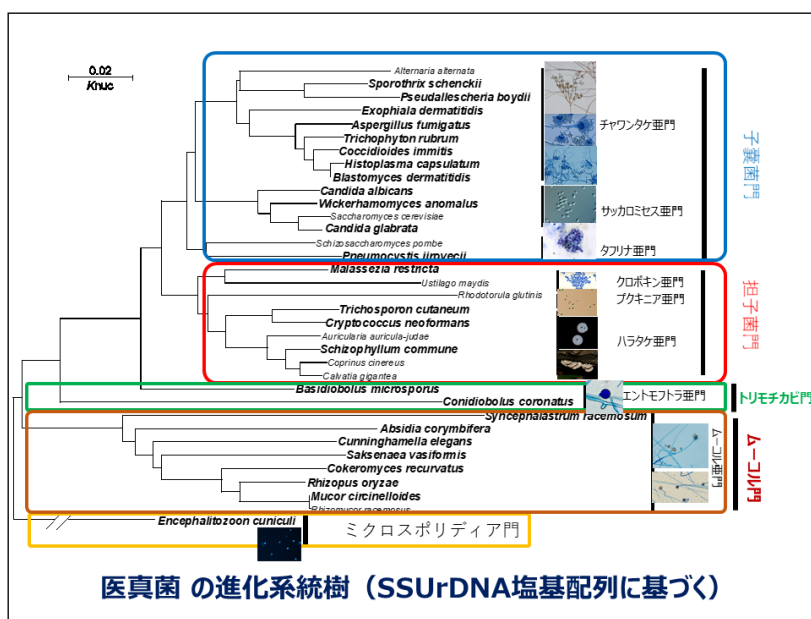
真核生物の共通祖先から大きくいくつかのグループが分かれました。一つは植物などに進化するディアフォレティケス、別の一つはアモルフェアというグループです。アモルフェアはやがてアメーバの仲間とオピストコンタに別れます。オピストコンタとはギリシャ語で、オピストが後ろという意味、コンタとは鞭毛を意味します。従ってオピストコンタとは鞭毛が後ろについている生物群、丁度ヒトの精子を思い浮かべていただければ宜しいかと思えます。ここで、我々動物と真菌は共にこのオピストコンタに分類される、近縁関係の生物であることが明らかとなっています。真菌に鞭毛ありました？との疑問もご尤もです。多くの真菌は鞭毛を失っているのですが、ツボカビなどの原始的な形態を保っている真菌は今も鞭毛を持っています。

さて、この生物進化上の事実が真菌感染症対策上の本質的な問題点であることが判りました。系統的にかけ離れた細菌とは異なり、動物である私たちヒトと真菌は、細胞を分かち合った縁戚関係にあるため、真菌特有のマーカ―が限られていることからその診断は困難であり、真菌に対する選択毒性を持つ抗真菌薬の開発は、抗細菌薬に比べて困難なのであります。

病原真菌と抗真菌薬

私たち人類が最も早く認識した感染症は、頭部白癬であったといわれており、その後も国内では概ね 1970 年頃まで真菌感染症といえば白癬、すなわちミズムシ・タムシでした。その後、医学・医療の高度化・複雑化に伴って、院内感染・日和見感染としての内臓真菌症または深在性真菌感染症が問題となり、必然的に内用抗真菌薬の開発が進められました。しかし、白癬治療に用いられる外用剤に比べて、よりハードルが高い内用薬の開発は困難です。

そのような中にも、内用抗真菌薬のゴールドスタンダードといわれたアムホテリシンB デオキコール酸製剤が、1962 年に先陣を切って世に出ました。この薬は、強い抗真菌作用と広い抗真菌スペクトルを有するものの、人体に対する毒性も強いことから、当初使い難いイメージが



ありましたが、今は安全性が高い脂質製剤として広く使用されています。その後、より使いやすい抗真菌薬として様々なアゾール系抗真菌薬、並びにキャンディン系抗真菌薬が市販されていますが、その主要ターゲットとなる病原真菌は、始めはカンジダ・アルビカンス、次にアスペルギルス・フミガタスへと移りました。つまり、抗真菌薬は、当然のことですが標的となる真菌が私たちにインパクトを与えた順に開発されています。次のターゲットはムーコル門の真菌となるようですが、まだまだ如何なる抗真菌薬も十分な効果が期待できない、すなわち多剤耐性真菌が知られています。

多剤耐性真菌

真菌は大変多様性が高い生物群です。既に知られている真菌は種数として 10 万種を超えています。そのうち、ヒトに感染するものは概ね 1%程度と考えて良いでしょう。真菌の中では変わり者です。

ヒトの体温に相当する概ね 37℃近辺で発育可能であり、かつヒトの組織を唯一の栄養源として生育出来ることが、感染症の原因となる真菌の最低条件ですが、この条件を

クリアできる真菌は間違いなく 1%を超えて存在します。むしろ、免疫抑制状態にある患者は増えているわけですから、真菌側から見ればハードルはより下がっていると言えます。そのような真菌は、従来の抗真菌薬研究開発のターゲットとなっていな

かったため、高い確率で多剤耐性菌となります。

フサリウム属やスクエドスポリウム属の真菌はまさにそのような糸状菌です。通常このような糸状菌は、病理検査ではアスペルギルス属と区別が出来ないため、アスペルギルス症と誤認され、培養検査では典型的なアスペルギルス属の集落形態と異なるため、雑菌または汚染菌と誤認されがちです。正しい真菌培養と菌種同定を行わなければ、新たな多剤耐性真菌に対する認識すら十分に得られず、単純に見逃されているかも知れません。

主要病原真菌と抗真菌活性が期待できる抗真菌薬対応表

門	属	種	抗真菌薬					
			AMPH-B	FLCZ	ITCZ	VRCZ	MCFG/CPFG	5-FC
子囊菌	カンジダ属	<i>Candida albicans</i>	○	○	○	○	○	△
		<i>Candida tropicalis</i>	○	△	△	○	○	△
		<i>Candida parapsilosis</i>	○	○	○	○	△	△
		<i>Candida glabrata</i>	○	△	△	△	△	△
		<i>Candida krusei</i>	○	×	△	○	○	△
		<i>Candida lusitanae</i>	△	△	△	△	△	×
		<i>Candida guilliermondii</i>	△	△	△	△	△	△
	ニューモシスチス属	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	×	×	×	×	①	×
		<i>Aspergillus fumigatus</i>	○	×	○	○	○	×
	アスペルギルス属	<i>Aspergillus flavus</i>	△	×	○	○	○	△
		<i>Aspergillus niger</i>	○	×	△	○	○	△
		<i>Aspergillus terreus</i>	△	×	○	○	○	△
		<i>Scedosporium apiospermum</i>	△	×	×	△	×	×
	スクエドスポリウム属 /ロメントスポラ属	<i>Lomentospora prolificans</i>	×	×	×	×	×	×
フザリウム属	<i>Fusarium solani</i> 他	△	×	×	△	×	×	
トリコスポロン属	<i>Trichosporon asahii</i> 他	△	○	○	○	×	×	
担子菌	クリプトコックス属	<i>Cryptococcus neoformans</i> 他	○	△	○	○	×	△
	リゾパス属	<i>Rhizopus arrhizus</i> 他	△	×	×	×	×	×
ムーコル	カニングハメラ属	<i>Cunninghamella bertholletiae</i> 他	△	×	×	×	×	×
	ムーコル属	<i>Mucor circinelloides</i> 他	△	×	×	×	×	×
	リクテイミア属	<i>Lichtheimia corymbifera</i> 他	△	×	×	×	×	×

AMPH-B, Amphotericin B; FLCZ, Fluconazole; ITCZ, Itraconazole; VRCZ, Voriconazole; MCFG, Micafungin; 5-FC, Flucytosine

○：概ね抗真菌活性が期待できる。△：菌株によって、または用量依存的に抗真菌活性が期待できる場合がある。×：抗真菌活性は期待できない。
①：理論上および動物実験によって活性が示される。
この表は実験室内の結果または文献的な評価を総合的に示したものであり、抗真菌薬適応外使用の可能性を示唆するものでも、勧めるものではない。

世界初のパンデミック真菌：*Candida auris*

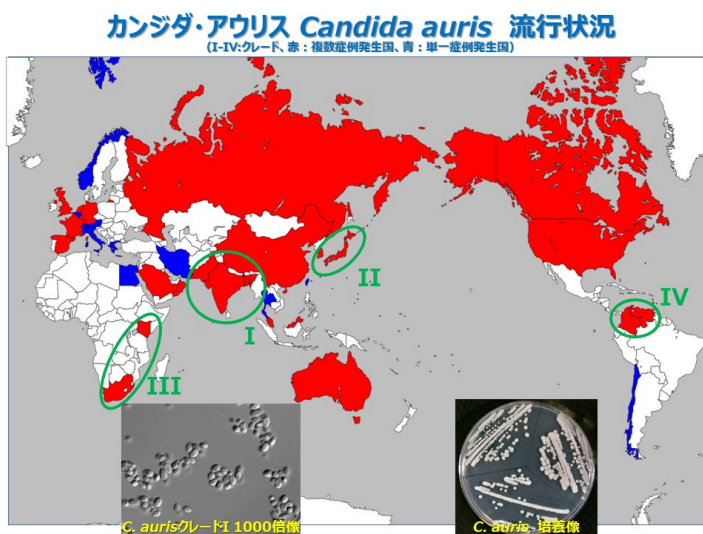
新たな多剤耐性真菌として、最近話題となっている真菌に、カンジダ・アウリスがあります。この菌は、国際的なメディカルツーリズムに伴って、欧州各国ならびにアメリカ合衆国の老人病院（ナーシングホーム）を中心としたアウトブレイクを起こし、今や南極を除く全ての大陸に広がったことから、世界初のパンデミック真菌と称されるに至りました。その感染力

と環境における生残性は高く、一度院内感染を生じた場合その除去が困難と報告されています。また、病原性は高く、感染症例の致命率は30%を超える上に、抗真菌薬耐性傾向も高く、90%以上の株はフルコナゾール耐性、50%以上の株は2薬以上耐性、さらに数%の株は如何なる抗真菌薬にも感受性を示さないとされています。困ったことに、現在多くの検査室で使用されている微生物同定システムの多くが、この菌を同定することが出来ません。つまり、このような危険な菌に晒されていることに気づくことすら出来ないのです。

正に悪夢のような真菌ですが、この菌は元々私どもが国内で外耳道炎検体から発見し、新種として命名記載した菌です。しかし、国内ではそのような危険な真菌の話題は未だにないようです。これは、日本と韓国から分離される遺伝子型（すなわち、クレード I I：私は在来型と呼んでいます）に限って病原性と感染力が大変弱いことから説明できます。国内で分離されたカンジダ・アウリスはまだ30株に満たず、全ての株が外耳道炎しか起こしていません。抗真菌薬に対する感受性もそれほど悪くないようです。

一方、海外のパンデミック株（すなわち、クレード I, I I I, および I V）は先に述べたような多剤耐性強毒株となっています。これら株間の違いは今も研究が続いています。

私にとっては寝耳に水でした。病原性が弱い地味な酵母と思って新種記載した菌が、突然海外で敗血症・アウトブレイクを起こしたとの報告があったかと思うと、瞬く間に多剤耐性菌とし



Candida auris 株の臨床分離年と世界的拡散

菌株分離の年	分離された国 (検体: 事象)
1996年	韓国 (血液由来保存株: 後向き研究による)
2005年	日本 (耳漏検体: 感受性1株→命名・記載2009年)
2006年	韓国 (中耳炎検体)
2009年	韓国 (血液→報告2011)
2009-13年	インド (血液: アウトブレイク)
2010年	パキスタン (血液、尿、他)
2012年	南アフリカ共和国 (血液: アウトブレイク)
2012年	ベネズエラ (血液: アウトブレイク)
2013年英国	(血液: アウトブレイク)
2013年	米国 (血液、他)
2014年	クウェート (血液)
2014年	イスラエル (血液、カテーテル先端)
2015-16年	英国 (血液、他: アウトブレイク)
2016年	コロンビア (血液、他)
2017年-	中国 (アウトブレイク)

多剤耐性 (化)
↓
汎世界的流行

てパンデミックを起こしてしまったのです。

幸いなことに、未だパンデミック株は国内で見つかっていません。しかし、現在の世界的人的交流の状況を考えると、今日の新型コロナウイルス感染症がそうであるように、近い将来パンデミック株が国内にもたらされるのは間違いないと考えるべきだと思います。既に中国ではパンデミック株によるアウトブレイクが報告されています。

ここまで述べたような多剤耐性真菌対策上、必要となるのは確かな真菌の同定・感受性検査、菌株保存、ならびに教育が可能な、レファレンスセンターとなる研究施設であります。私どもは、とりわけカンジダ・アウリスについて命名者としての責任がありますので、この菌を臨床検体や環境サンプルから1時間以内に検出・同定出来る遺伝子診断系を開発しました。また一般の病院などで同定出来ない本菌の同定検査を行うための「カンジダ・アウリス レファレンスセンター」も立ち上げました。このような施設は、現在迄のところ私どものような個々の研究者の努力によって辛うじて維持されていますが、自ら限界があります。その持続可能性を担保するためには、学会並び公的な支援が欠かせないものと思います。

Candida auris

- パンデミック（汎世界的流行）を来した初めての真菌である
- 在来株（Clade II）とパンデミック株（Clade I, III, IV）がある
- 国内の在来株は耳道の局所感染のみが知られる
- パンデミック株は広く定着し、真菌血症を生じる
- パンデミック株は高い致命率が報告されている
- 耐性傾向を示す菌株が存在する
- 国内分離株数は未だに30株に及ばない
- 国内分離株は概ね感受性である→耐性化しつつある
- 今後、耐性株の侵入に警戒が必要である

カンジダ・アウリス検出同定システム (LAMPauris Detection System)

Rapid detection of *Candida auris* based on Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP). J Clin Microbiol. Aug 27;56(9), 2018

多 剤 耐 性 真 菌

- 真菌は多種(既知10万種)であり、表現形質は多様である。
- 真菌の中でヒトに病原性を示すものは1%程度に過ぎない。
- 新種はありふれており、次にパンデミックを生じうる菌は常にある
- 培養に基づく菌種同定により、適切な診断に努めるべき。
- 適切な治療法選択のためには感受性測定法が必要である。
- 確かなレファレンス先の確保が重要である。
- 学会並びに公的支援が必要である。

このような病原真菌ですが、顕微鏡で見ると大変美しく、「医真菌 100種」というグラビア写真集も出版されています。pdfにて御紹介しますので、宜しければ御覧下さい。感染症対策上のインフラストラクチャーとしての病原真菌研究の重要性を併せてご理解頂ければとの思いを込めて、本日のお話とさせていただきます。

医真菌界 初のグラビア写真集！モデルはほほほ！「医真菌100種 臨床で見逃していたカビたち」
オフライン書店・医書店等で販売中 電子(pdf)版も「医菌JP」で販売中。
発行所— (2019) 医真菌100種、マイケル・サイエンス・インターナショナル、東京

番組ホームページは <http://medical.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。