

氏 名	たか くら しゅん じ 高 倉 俊 二
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2768 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Species distribution and antifungal susceptibility of <i>Candida</i> blood isolates, and clinical factors associated with fluconazole resistance and short-term prognosis of patients with <i>Candida</i> bloodstream infection in Japan (カンジダ血流感染症の患者における、血液から分離されたカンジダ属菌株の菌種分布と抗真菌薬感受性、およびフルコナゾール耐性と短期予後に関連する臨床因子の解析)
論文調査委員	(主 査) 教 授 宮 地 良 樹 教 授 光 山 正 雄 教 授 一 山 智

論 文 内 容 の 要 旨

カンジダ属は血流感染の主要な起炎菌であり、高致死率のため早期の適切な治療を要する。全国156施設の参加で平成14年11月から1年間、カンジダ菌血症の起炎菌株と患者の臨床情報を収集するサーベイランスを行った。菌種を再同定し、6つの抗真菌薬剤に対する感受性を米国臨床検査標準化委員会の方法に従って確認した。また、フルコナゾール耐性菌血症、および患者の予後に関連する臨床因子を統計学的に解析した。

期間中に535症例における分離菌株、うち326症例の臨床背景因子、242症例の治療内容および予後の情報が収集された。菌種分布は、*Candida albicans* 40.7%, *C. parapsilosis* 23.0%, *C. glabrata* 17.9%, *C. tropicalis* 11.6%, *C. krusei* 2.4%, その他 4.3%であった。アンフォテリシンB (AMB), フルシトシン (5-FC), フルコナゾール (FCZ), イトラコナゾール (ITZ), ポリコナゾール (VCZ), ミカファンギン (MCFG) に対する MIC₅₀/MIC₉₀ は AMB 0.13/0.25, 5-FC ≤ 0.13/0.25, FCZ 0.5/32, ITZ 0.06/1, VCZ ≤ 0.03/0.5, MCFG 0.02/1 μg/mL であった。菌種別の FCZ 耐性率は *C. albicans* 1.8%, *C. parapsilosis* 0.8%, *C. glabrata* 5.2%, *C. tropicalis* 3.2%, *C. krusei* 53.8%, 全体では5.2%であった。新しいアゾール系抗真菌薬である VCZ に対しては、FCZ 耐性率の高い *C. albicans*, *C. krusei* で相対的に低い MIC を示す一方、FCZ 非感受性菌の40%は VCZ 耐性であった。細胞壁合成阻害という新しい作用機序をもつ抗真菌薬 MCFG に対しては、FCZ 耐性菌における MIC₅₀ は0.02と高くなかった。

臨床背景因子と FCZ 耐性率の関連を単変量解析すると、年齢、基礎疾患が造血器悪性腫瘍、免疫抑制投与および好中球減少が有意に相関していた。多重ロジスティック回帰分析によると、造血器悪性腫瘍 ($P=0.009$, オッズ比6.59, 95%信頼区間1.6-26.9) のみが FCZ 耐性と有意に相関していた。ついで1ヶ月生存と、菌種、抗真菌薬感受性、臨床背景因子、抗真菌薬治療の適切性、中心静脈カテーテル抜去の有無との相関を解析した。単変量解析では菌種 (*C. parapsilosis*), 年齢 (70歳未満), 好中球減少なし、腹部手術後、適切な抗真菌薬治療、中心静脈カテーテルの抜去が有意に1ヶ月生存と相関していた。多変量ロジスティック回帰分析では、菌種 (*C. parapsilosis* であること, $P=0.009$, オッズ比3.3, 95%信頼区間1.2-9.0), 適切な抗真菌薬治療 ($P=0.03$, オッズ比2.1, 95%信頼区間1.1-4.1), 中心静脈カテーテルの抜去 ($P=0.001$, オッズ比6.0, 95%信頼区間2.2-16.1) のみが1ヶ月生存と相関する独立因子であった。

これらの結果より、日本におけるカンジダ血症の起炎菌種および FCZ 耐性率が初めて明らかとなり、新規抗真菌薬 VCZ, MCFG はカンジダ血症の治療薬として有望であることが判明した。FCZ 耐性菌によるカンジダ菌血症は造血器悪性腫瘍であることと有意に相関しており、抗真菌薬予防投薬の普及の影響が考えられた。カンジダ血症患者の予後改善のためには中心静脈カテーテルの早期抜去と十分量・期間の抗真菌薬投与を推進すべきであることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

我が国初、全国規模のカンジダ菌血症サーベイランスにて、菌種、薬剤感受性とフルコナゾール（FCZ）耐性および予後に関連する因子を解析した。

菌種は、*Candida albicans* 41%、非 *albicans Candida* 属 53%、FCZ 耐性率は全体で5.2%であった。ボリコナゾール（VCZ）と FCZ の間には部分的交差耐性が、ミカファンギン（MCFG）の効果には菌種差が認められた。

FCZ 耐性の予測因子は造血器悪性腫瘍（ $P < 0.01$ 、オッズ比[OR] 6.6、95%信頼区間[CI] 1.6-27）であり、予防投薬汎用の影響が考えられた。菌種と薬剤感受性、それに基づく治療の適切性を含めた多変量解析では、菌種（*C. parapsilosis*, $P < 0.01$, OR 3.3, 95%CI 1.2-9.0）、適切な抗真菌薬治療（ $P = 0.03$, OR 2.1, 95%CI 1.1-4.1）、中心静脈カテーテルの抜去（ $P < 0.01$, OR 6.0, 95%CI 2.2-16）が1ヶ月生存と独立して相関しており、予後向上に向けて中心静脈カテーテル抜去と菌種・感受性に基づく十分な抗真菌薬投与の重要性が示唆された。

以上の研究は日本のカンジダ菌血症の起炎菌種とFCZ耐性率、VCZおよびMCFGの有効性と特徴を明らかにし、菌種と薬剤耐性を加味した包括的解析による予後因子の初の解明に貢献し、カンジダ菌血症の治療戦略の構築に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年3月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。