

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.45 No. 2 (No.528)
2024年 2月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課

事務局 感染研感染症疫学センター
〒162-8640 新宿区戸山1-23-1
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

インパウンド真菌症(ヒストプラズマ症) 3, 播種性クリプトコックス症の疫学 4, 国内初の *Candida auris* 血症 6, 国内における *Candida auris* 施設内アウトブレイク対応の備え 8, 真菌および真菌症の検査法 9, 真菌の薬剤感受性試験 10, アスペルギルス症: 薬剤耐性問題の現状と対策 11, 国内の抗真菌薬耐性白癬菌 12, 新規抗真菌薬イサブコナゾールと期待される開発中の抗真菌薬 13, A群溶血性レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の50歳未満を中心とした報告数の増加 15, 奈良県におけるパロキサビル耐性変異インフルエンザウイルスのcommunity cluster 17

本誌に掲載されている特集の図、表は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された患者および病原体検出に関するデータ、ならびに2) 感染症に関する上記1) 以外のデータ、に基づいて解析、作成された。データは次の諸機関の協力により提供されている: 地方衛生研究所、保健所、地方感染症情報センター、厚生労働省検疫所、健康・生活衛生局。なお掲載されている原稿は、本誌から執筆を依頼したものである。

〈特集〉 真菌症 2023年12月現在

真菌症の分類

真菌症は病原真菌が引き起こす感染症の総称で、病変の局在によって、表皮・粘膜面に病変が限局する表在性真菌症と、1つまたは複数の臓器病変、あるいは、播種性病変を形成する深在性真菌症の2つに大別される。前者には口腔カンジダ症、カンジダ膈炎、カンジダ皮膚炎などが含まれ、罹患者数は多いが一般的に重症度は低い。一方で後者は主として免疫不全患者に生じ、頻度は低いものの、重篤な病態を引き起こすことが多い。他にも真菌が原因となる病態としては、アス

ペルギルス属等によるアレルギー性疾患(気管支喘息・副鼻腔炎)や、アフラトキシン等のマイコトキシンによる中毒が挙げられ、これらも広い意味で真菌症に含まれる。

感染症法に規定される深在性真菌症

深在性真菌症の原因真菌は、健常者にも感染症を引き起こす高病原性真菌と呼ばれるものと、主として免疫不全患者に感染症を引き起こすもの(日和見感染症)に大別できる。多くの真菌は後者に属するが、前者に属する真菌の代表的な菌種として、クリプトコックス属や、主として海外の流行地域で感染し帰国後に発症する形式の輸入真菌症(流行地域が原因真菌ごとに限られることから地域流行型真菌症と呼ばれることもある)の原因真菌であるコクシジオイデス属、ヒストプラズマ属、ブラストミセス属などが挙げられる。これらの高病原性真菌のうち、感染症法に基づく届出対象疾患としては、コクシジオイデス症が4類感染症、播種性クリプトコックス症が5類感染症に定められており、コクシジオイデス症は診断後直ちに、播種性クリプトコックス症は診断後7日以内に全数届出が義務付けられている(それぞれの届出基準についてはhttps://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/kekaku-kansenshou1/01.htmlを参照)。

コクシジオイデス症の流行地域は、主として米国南西部(アリゾナ州、カリフォルニア州、テキサス州、ネバダ州、ユタ州など)とメキシコ西部の半砂漠地域であり、その他、中南米でも発症例の報告がある。これら半砂漠地域の土壌中に生息するコクシジオイデス属の分生子を吸入することにより発症する。

感染症発生動向調査においてコクシジオイデス症は、2012年第1週～2023年第48週の期間中、患者34例が届出された(表、次ページ図1)。性別は男性22例、女性12例と男性が多く、年齢別では20代が13例と最多であった(次ページ図2)。推定感染地域は米国が31例(うち、19例がアリゾナ州、8例がカリフォルニア州と(2ページにつづく))

表. コクシジオイデス症患者届出, 2012年第1週～2023年第48週

診断年	年齢	性別	推定感染国・地域
2012	30代	男	米国・アリゾナ州
2012	20代	女	米国・アリゾナ州
2013	20代	男	米国・カリフォルニア州
2013	20代	男	米国・カリフォルニア州
2013	20代	男	米国・カリフォルニア州
2013	20代	男	米国・カリフォルニア州
2014	30代	男	米国・アリゾナ州
2014	40代	女	米国・アリゾナ州
2015	20代	男	米国・カリフォルニア州
2015	30代	男	米国(感染地域不明)
2015	50代	女	米国・アリゾナ州
2016	40代	女	米国・アリゾナ州
2016	60代	女	米国・アリゾナ州
2016	30代	男	米国・アリゾナ州
2017	40代	女	米国・アリゾナ州
2017	40代	男	米国・アリゾナ州
2017	40代	男	米国・アリゾナ州
2017	30代	女	米国・カリフォルニア州
2018	20代	男	米国・カリフォルニア州
2018	20代	男	米国・アリゾナ州
2019	40代	女	米国・アリゾナ州
2019	50代	女	米国・カリフォルニア州
2020	40代	男	米国・アリゾナ州
2020	20代	男	米国・アリゾナ州
2020	20代	男	米国・アリゾナ州
2020	50代	女	日本・東京都 (コクシジオイデスの検体取り扱い経験あり)
2020	50代	女	米国・ネバダ州
2020	30代	男	米国・ネバダ州
2022	10歳未満	男	ニカラグア・マナグア市
2022	30代	女	米国・ケンタッキー州
2023	20代	男	米国・アリゾナ州
2023	40代	男	メキシコ・イラプアト市
2023	20代	男	米国・アリゾナ州
2023	20代	男	米国・アリゾナ州

(感染症発生動向調査: 2023年12月5日現在届出数)

(特集つづき)

図1. コクシジオイデス症患者診断年別届出数、2012年第1週～2023年第48週

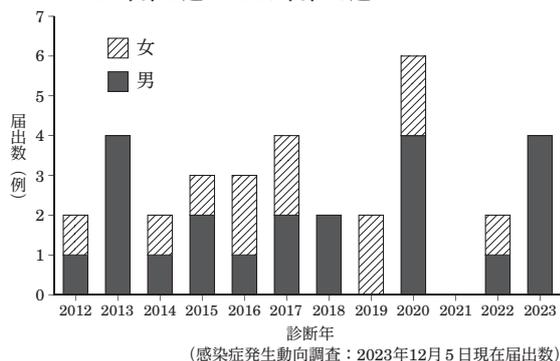
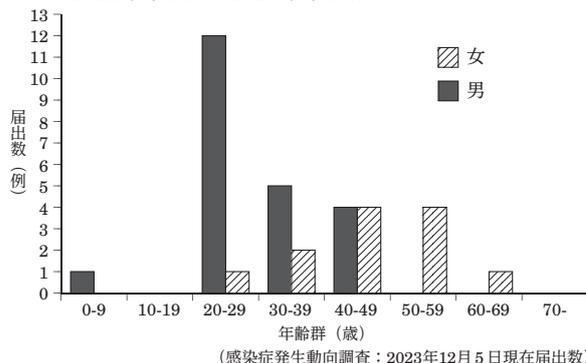


図2. コクシジオイデス症患者性別年齢群別届出数、2012年第1週～2023年第48週



の届出票への記載あり、前ページ表)であり、大半を占めた。残り3例のうち2例は海外における感染(メキシコ1例、ニカラグア1例)であるが、1例は国内での発症である。しかしながら国内発症例は、以前にコクシジオイデス属の検体を扱った経験のある人に生じたものであり、わが国にコクシジオイデス属が土着し、感染症を発症したことを疑わせるものではない。その他、わが国で発症する地域流行型真菌症としてはヒストプラズマ症が多く、こちらも年間数例が診断されている(本号3ページ)。

播種性クリプトコックス症は5類感染症として全数が把握されており、年間120-180例程度が届出されている(本号4ページ)。その発生動向に季節性は認められない。主として高齢の免疫不全者での発症が報告されているが、免疫正常者、若年者での報告も一定数存在しており、注意を要するものと考えられる。最も分離頻度の高い菌種は*Cryptococcus neoformans*であるが、近年では免疫正常者でも脳脊髄炎の症状をより高頻度に生じると報告される*Cryptococcus gattii*も認められており、分離菌株中に占める割合の評価などが今後の課題である。

公衆衛生的に重要な新興真菌感染症

主として免疫不全患者に感染症を生じる病原真菌として頻度の高いものは、カンジダ属とアスペルギルス属と報告されている。中でもカンジダ属は、臨床における深在性真菌症の中で最も報告されており、特に注意を要する真菌である。最も分離頻度の高い菌種は*Candida albicans*であるが、近年では*C. albicans*以外の菌種(non-*albicans Candida*)の割合が増加傾向にあることが報告されている。これらの中でも近年最も注目されている菌種は*Candida auris*である。*C. auris*は2009年に佐藤・楨村らにより、慢性中耳炎患者の耳漏から分離された非侵襲性の株として初めて報告された菌種である。しかし、その後世界各国から血流感染症(侵襲性)例が複数報告され、英国・米国などでは院内アウトブレイクも認められている。*C. auris*はヒトの皮膚・環境中に長期間定着し、医療器具などを介した伝播が認められること、また抗真菌薬耐性頻度が高く、現在臨床上使用可能なすべての抗真菌薬に耐性を示す株が存在すること、などが知られており、新興

真菌感染症に位置付けられ、世界各国で対策が取られている。わが国では、これまで非侵襲性症例の報告しかなく、2023年に初の血流感染症死亡例が報告(本号6ページ)されて以来、2023年5月1日付で厚生労働省健康局結核感染症課より事務連絡が发出され(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001093562.pdf>)、その発生動向の把握を開始すると同時に、アウトブレイク時の対策が進められている(本号8ページ)。

真菌症の検査、薬剤感受性試験と抗真菌薬耐性

真菌症の確定診断は難しく、臨床検体から分離真菌を得るための培養検査の他、病理組織学的検査や遺伝子検査、血清診断など、複数の検査法を組み合わせることが必要となる(本号9ページ)。分離真菌が得られた場合、遺伝学的同定法が用いられることが一般的であるが、近年では質量分析装置も同定に広く用いられており、特に酵母様真菌の同定においては高い精度を示す。また、分離真菌を得ることの利点の1つに、薬剤感受性試験が実施可能になることが挙げられる。抗真菌薬耐性株が世界的にも問題となっている昨今、分離菌株の薬剤感受性試験は臨床に直結する重要なデータとなることが多く、その実施は極めて重要である(本号10ページ)。

近年、世界的に問題となっている薬剤耐性真菌としては、深在性真菌症の原因真菌であるアスペルギルス属のアゾール系抗真菌薬耐性(本号11ページ)や、カンジダ属のアゾール系、エキノキャンディン系抗真菌薬耐性に加え、表在性真菌症の原因真菌であるトリコフィトン属でも耐性株が問題視されている(本号12ページ)。中でも前述の*C. auris*は抗真菌薬耐性頻度が高く、93%の分離株がフルコナゾール耐性、35%がアムホテリシンB耐性、また41%が2種類以上の抗真菌薬に耐性という報告もある(<https://doi.org/10.1093/cid/ciw691>)。各真菌感染症に対する標準治療は確立されつつあるが、病型によっては月～年単位の抗真菌薬治療が必要となり、治療中に抗真菌薬耐性株が出現するリスクは常に存在する。薬剤耐性真菌の耐性機序の解析を行うと同時に、新規抗真菌薬開発と治療法の模索は真菌感染症領域における急務の課題である(本号13ページ)。

<特集関連情報>

インバウンド真菌症 (ヒストプラズマ症)

ヒストプラズマ症は *Histoplasma* spp. (ヒストプラズマ属菌) による感染症であり、近年診断症例数が増加している。カプスラーツム型ヒストプラズマ症 (*H. capsulatum* による) の流行地の中心は米国中央部のミシシッピ渓谷からオハイオ渓谷である。その他の国・地域 (中南米, 東南アジア, オーストラリア, ヨーロッパなど) にも広範囲・散発的に流行地がみられる。一方, ズボアジ型ヒストプラズマ症 (*H. duboisii* による) は, 中部および東部アフリカ (特にウガンダ, ケニア, ガボン, コンゴ共和国, コンゴ民主共和国) などの特定地域でみられる。ズボアジ型ヒストプラズマ症は皮膚, 骨, 軟部組織が病変部位となることが多い。皮膚病変は潰瘍をとともなう多発性丘疹が多い。骨病変は無痛性で, 多発性であることが多い。播種型は多臓器を侵し, 極めて予後不良である。

以下, 世界的に最も頻度の高いカプスラーツム型ヒストプラズマ症について述べる。なお, 国内発症例のなかには明らかな渡航歴を認めないものもある¹⁾。

本菌はコウモリの排泄物中に多く生息するとされ, 流行地の洞窟探検後の多発感染事例が報告されている²⁾が, 洞窟探検のエピソードがない症例も多い。感染しても90%では不顕性感染で終わる。感染形態は酵母型

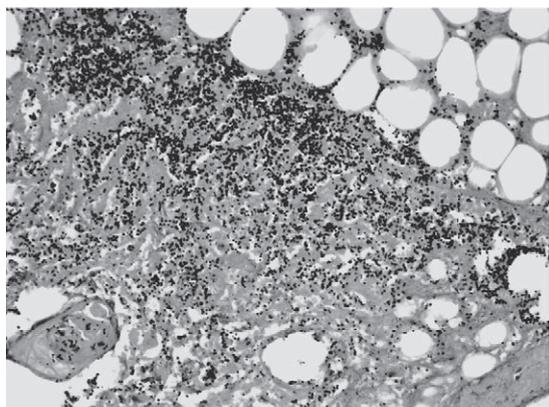


図1. 播種性ヒストプラズマ症患者の皮膚病変



図2. 急性肺ヒストプラズマ症患者の肺CT像

で (図1), 生体内ではマクロファージなどに貪食され, 通常は数週間で細胞性免疫の賦活化により肉芽腫が形成され石灰化して治癒する。しかしながら, ときに菌が宿主内で潜伏し, 数カ月あるいは数年後に発症することがある。

病型

A. 急性肺ヒストプラズマ症: 感染者のおよそ5%程度の症例で急性肺ヒストプラズマ症を発症する。菌体を吸入後, 数週間の潜伏期を経て非特異的なインフルエンザ様症状 (発熱, 全身倦怠感, 頭痛, 胸痛, 乾性咳嗽など) で発症する。症状は一過性で, 大部分は3~4週間で自然治癒する。倦怠感が数カ月持続することもある。胸部CT画像では両側多発性の小結節影 (図2) ないしは浸潤影が典型的である。縦隔・肺門リンパ節腫脹や胸水貯留などもみられる。陰影は数カ月で消退傾向となっていくが, しばしば石灰化を残す。縦隔リンパ節腫脹にともない胸痛, 咳, 嚥下障害をきたすことがある。また小児では気管支の圧排にともなつて無気肺が出現することもある。

免疫低下宿主や, 健常者であっても大量の菌に曝露した場合, 発熱, 悪寒などのほか呼吸困難, 体重減少, ときに肝脾腫などで急激な発症をみることがある。胸部CT画像では両側性のびまん性網状粒状影, 粟粒性陰影などを呈する。症候は極めて重篤で, ときに急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) をともなう場合もある。稀に縦隔リンパ節の腫脹が著明となり, 互いに癒合しつつ乾酪壊死へと進展する肉芽腫性縦隔炎 (granulomatous mediastinitis) や, 縦隔・肺門リンパ節腫脹から進展し気管支や血管に浸潤する線維性縦隔炎 (fibrosing mediastinitis) を発症することがある。

B. 慢性肺ヒストプラズマ症: 急性肺ヒストプラズマ症症例のごく一部で自然治癒せず感染が進行し, 肺への空洞形成や線維化などが起こり, 持続的な肺炎症状, 湿性咳嗽, 咯血, 全身倦怠感の遷延, 体重減少, 呼吸不全などを呈するものがある。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) など肺に基礎疾患を有する患者に多い。病初期に胸部画像上, 区域性の肺炎像を呈するが, 多くは自然に消退, その後同部位に空洞形成や線維化をきたす。病変は上肺野 (肺尖部) に優位で, 進行すると下肺野に進展する。病変部周囲の胸膜肥厚をしばしば認める。胸水貯留は稀である。結核, サルコイドーシスなどの鑑別を要する。進行性呼吸不全で致死的となりうる。

C. 播種性ヒストプラズマ症: 後天性免疫不全症候群 (AIDS), 血液悪性疾患, 臓器・血液幹細胞移植, 免疫抑制薬使用, 先天性T細胞欠損などの細胞性免疫不全が存在する患者では, 酵母がマクロファージ内で増殖し, 播種に進展する。新生児も播種性病型のリスク因子とされている³⁾。急性の経過, 慢性の経過を示す場合がある。急性に経過する場合には, リンパ節腫脹, 高熱, 悪寒, 全身衰弱などをともない, 肝脾腫, 消化管出血に

ともなう貧血などが認められる。慢性の場合には、口腔、咽喉頭、口唇、鼻粘膜や亀頭などを中心とした粘膜潰瘍、肝機能障害(肝脾腫)、副腎機能障害、心内膜炎などをともなう。重症例では、ショック、呼吸不全、肝不全、腎不全、血液凝固異常などが認められることがある。中枢神経系の病変は5-20%にみられ、髄膜炎、脳実質内病変、脳血管障害、脳炎などを呈する。画像所見として、肺野の粒状網状影・粟粒影、肝脾腫、リンパ節腫大や副腎腫大を認めることがある。

検査・診断

尿中抗原検査が利用可能である。感度98%、特異度97%とされるが他の属の真菌(*Blastomyces*属, *Paracoccidioides*属など)において交差反応が起こる可能性が指摘されている。

確定診断のために、可能な限り病変部組織の採取を行い病理学的検索を行う。主な検体としては肺生検、播種型ではリンパ節、血液、骨髓、肝臓、粘膜などの病変部位である。感染力が極めて強く取り扱いには十分な注意が必要で、培養は一般医療機関では行わず、専門の施設(国立感染症研究所真菌部もしくは千葉大学真菌医学研究センター)に依頼する。

治療

治療はイトラコナゾールもしくはアムホテリシンBリボソーム製剤を用いる。フルコナゾールも有効性の報告があるが、イトラコナゾールに劣ることが示されているため、使用の際には注意深い観察が必要である。ボリコナゾールの有効性が期待されるが、症例数が少なくエビデンスは不十分であるため、他薬が使用できない場合の第二選択として考慮する。

軽症あるいは中等症の急性肺ヒストプラズマ症ではイトラコナゾール、重症・びまん性病変の場合は、初期治療としてアムホテリシンBリボソーム製剤、その後イトラコナゾールを投与する。

慢性肺ヒストプラズマ症ではイトラコナゾールを1~2年投与する。イトラコナゾールを3カ月間投与しても改善がみられないとき、あるいは重症例はアムホテリシンBリボソーム製剤を投与、その後イトラコナゾール投与とする。

播種性ヒストプラズマ症ではアムホテリシンBリボソーム製剤を投与後、イトラコナゾールを投与する。中枢神経病変合併時はアムホテリシンBリボソーム製剤を用いる。

参考文献

- 1) Kikuchi K, *et al.*, *Microbiol Immunol* 52: 455-459, 2008
- 2) 須崎 愛ら, *感染症誌* 69: 444-449, 2005
- 3) Wheat LJ, *et al.*, *Clin Infect Dis* 45: 807-825, 2007
千葉大学真菌医学研究センター
臨床感染症分野
渡辺 哲

<特集関連情報>

播種性クリプトコックス症の疫学

クリプトコックス症は、クリプトコックス属が原因真菌である感染症であり、土壌など環境中に存在する真菌の経気道的な吸引が最も一般的な感染経路である¹⁾。ヒト-ヒト感染はないと報告されている。経気道的な吸引に続発する肺感染症が最も多くみられる病型であるが、呼吸器等の感染部位から中枢神経系あるいは全身性に播種した症例を播種性クリプトコックス症と呼び、感染症法に基づく5類感染症の全数把握対象疾患に定められ、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届け出ることが規定されている。届出基準には血液、脳脊髄液など通常無菌である検体からのクリプトコックス属の分離・同定、病理組織学的診断、ラテックス凝集法によるクリプトコックス荚膜抗原陽性例などが含まれ、詳細は<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-140912-3.html>に記載されている。

原因真菌のクリプトコックス属は、厚い荚膜を有することが特徴の酵母様真菌の一種である。脳脊髄液などを検体とした墨汁法での顕微鏡観察においては、厚い荚膜のために菌体が染色されず、酵母様真菌の像が明瞭に浮かび上がることが特徴である(図1)。原因菌種は大きく*Cryptococcus neoformans*と*Cryptococcus gattii*に分けられ、遺伝子検査により鑑別する。*C. neoformans*は世界的に広く生育し、ハトなど鳥類の堆積糞中で増殖する¹⁾。一方*C. gattii*は従来オーストラリアなど熱帯・亜熱帯地域に限局し、ユーカリなどの樹木から検出される菌種として報告されていたが、1990年代終盤に、カナダのバンクーバー島で*C. gattii*を原因菌種とするクリプトコックス症が急増し、その後ブリティッシュコロンビア州本土、北米西海岸へと徐々に拡大し、アウトブレイクを引き起こした^{2,3)}。わが国でも2007年に国内初の*C. gattii*感染症が発表され、以降散発的に認められている^{4,5)}。

*C. gattii*感染症は*C. neoformans*感染症に比して免

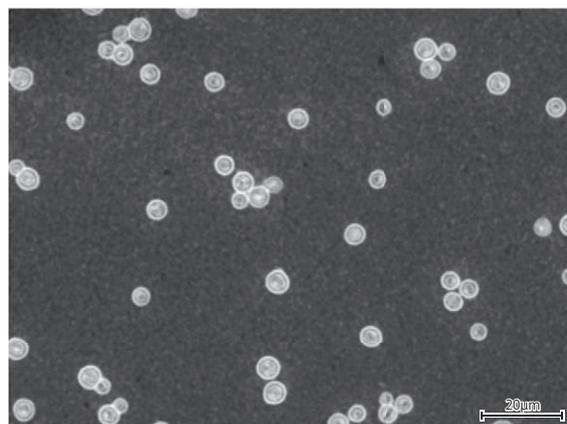


図1. 墨汁法で顕微鏡観察されたクリプトコックス属菌

疫正常者での発症例が多く、重症例が多く報告されていることから特に注意を要する。わが国でも、明らかな流行地への渡航歴のない *C. gattii* 感染例が国内で診断・報告されて以来、国内での疫学調査の必要性が高まり、2014 (平成26) 年9月19日に感染症法に基づく感染症発生動向調査の全数把握対象疾患 (5類感染症) に播種性クリプトコックス症が追加された。本稿では、5類感染症に規定されて以降の播種性クリプトコックス症の発生動向を後方視的に解析し、その病態について概説する。

感染症発生動向調査

全数届出が規定された2014年第39週～2023年第48週までに、総計1,400例の届出があった (図2)。毎週1から数例が届出されているが、週当たりの届出数が10件を超える週は認められなかった。また、発生動向に季節性は認められなかった。

性別・年齢分布

届出された1,400例のうち、男性は800例、女性は600例で、男女比は1.33であった。年齢の中央値は76歳 (範囲3-108歳) であり、60歳以上の症例は1,193例と、全体の85.2% (男性79.9%, 女性92.3%) を占めた。届出時点での死亡例は185例 (男性105例、女性80例) で、全体の13.2%を占め、その年齢中央値は79歳 (範囲25-108歳) であった (図3)。死亡例の男女別は、男性105例 (13.1%), 女性80例 (13.3%) であり、明らかな男女差は認められなかった。

症状・基礎疾患

感染症発生動向調査届出票に記載された臨床症状・所見を次ページ表に示す。症状のうち、最も頻度の高いものは免疫不全の有無にかかわらず発熱であり、67.9%の患者に認められた。次いで意識障害 (47.6%), 真菌血症 (41.4%), 頭痛 (29.5%) と続き、脳髄膜炎・播種性感染症に起因する症状が上位を占める結果であった。一方で肺感染症を示唆する呼吸器症状は18.0%であった。播種性感染を示唆する皮疹 (5.9%), 紅斑 (2.1%) や、重篤な中枢神経系症状 (14.7%), 痙攣 (4.6%) の症状なども報告されている。基礎疾患の有無をみると、免疫不全を有する症例が1,103例 (78.8%) である一方、明らかな免疫不全を有さない症例は297例 (21.2%) であり、免疫不全を有する症例が大半を占める。クリプトコックス症は後天性免疫不全症候群 (AIDS) 指標疾患の1つとして知られているが、HIV感染症/AIDSが基礎疾患として報告された症例は52例 (3.7%, 年齢中央値44.5歳, 年齢範囲24-67歳, 男性51例, 女性1例) にとどまり、わが国においてはHIV感染症/AIDSを基礎疾患とする播種性クリプトコックス症は少ない。

診断検査法

播種性クリプトコックス症の検査方法別届出数をみると、血液・脳脊髄液など無菌的検体からの真菌の分離・同定が1,239例 (88.5%) と最多を占め、次いでラ

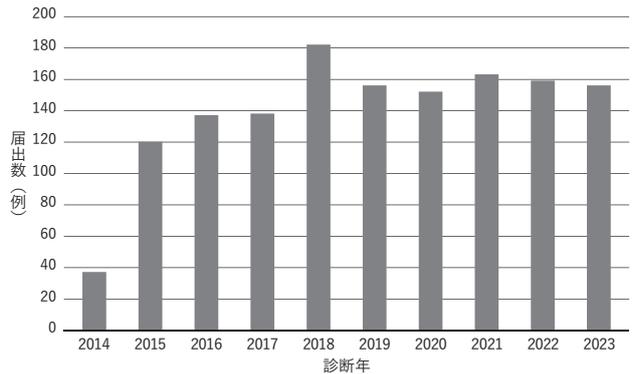


図2. 播種性クリプトコックス症患者診断年別届出数, 2014年第39週～2023年第48週

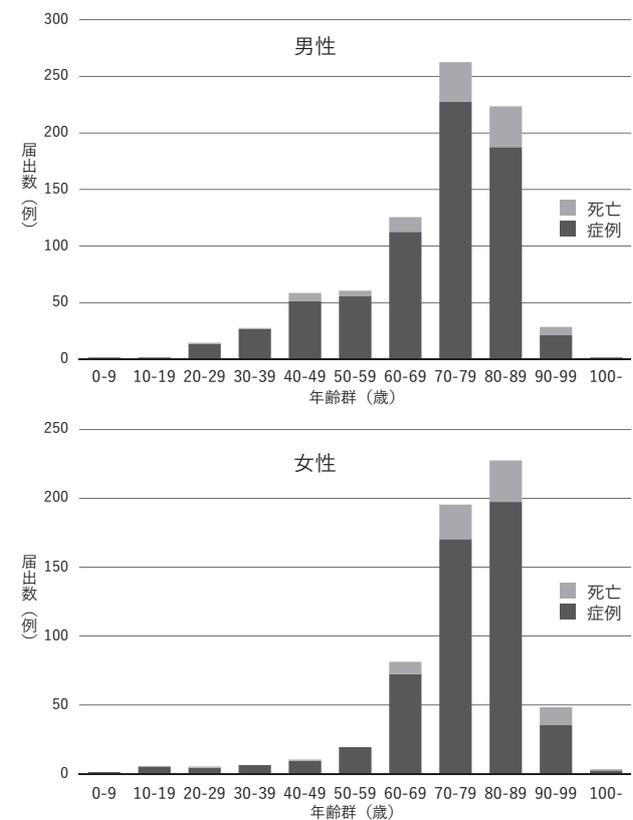


図3. 播種性クリプトコックス症患者性別年齢群別届出数, 2014年第39週～2023年第48週

テックス凝集法によるクリプトコックス荚膜抗原の検出によるものが549例 (39.2%), 病理組織学的診断 (組織診断または細胞診断で荚膜を有する酵母細胞の証明) が355例 (25.4%) であった (診断方法については重複を含む)。原因菌種に関する情報は不足しており、本調査では *C. neoformans* と *C. gattii* の割合は不明である。

結語

10年以上にわたる発生動向調査により、わが国における播種性クリプトコックス症の疫学が徐々に明らかとなってきている。基礎疾患として免疫不全を有する症例が大半を占めるが、従来報告されるHIV感染症/

表. 感染症発生動向調査届出票に記載された播種性クリプトコックス症患者の臨床症状および所見

臨床症状および所見	全体 n=1,400 (%)	免疫不全なし n=297 (%)	免疫不全あり n=1,103 (%)
発熱	950 (67.9)	170 (57.2)	780 (70.7)
意識障害	666 (47.6)	147 (49.5)	519 (47.1)
真菌血症	580 (41.4)	80 (26.9)	500 (45.3)
頭痛	413 (29.5)	103 (34.7)	310 (28.1)
胸部異常陰影	312 (22.3)	40 (13.5)	272 (24.7)
呼吸器症状	252 (18.0)	34 (11.4)	218 (19.8)
項部硬直	209 (14.9)	54 (18.2)	155 (14.1)
中枢神経系症状	206 (14.7)	59 (19.9)	147 (13.3)
皮疹	83 (5.9)	5 (1.7)	78 (7.1)
痙攣	65 (4.6)	12 (4.0)	53 (4.8)
紅斑	30 (2.1)	3 (1.0)	27 (2.4)
麻痺	29 (2.1)	8 (2.7)	21 (1.9)
骨病変	12 (0.9)	5 (1.7)	7 (0.6)
眼内炎	9 (0.6)	3 (1.0)	6 (0.5)
その他	148 (10.6)	44 (14.8)	104 (9.4)

(感染症発生動向調査：2023年12月5日現在届出数)

AIDSを基礎疾患とする症例は少なく、様々な免疫不全が危険因子となることを理解しておくことが重要である。一方でクリプトコックス症、特に *C. gattii* が原因菌種である症例は免疫正常者においても重症化することが報告されており、医療従事者は本症を見逃さないように注意する必要がある。疫学研究における今後の課題として、*C. neoformans* と *C. gattii* の割合の調査や、重症化・死亡例と関連する危険因子の特定、などが挙げられる。本症の発生動向調査を継続し、さらに知見を集積する必要がある。

参考文献

- 1) May RC, *et al.*, Nat Rev Microbiol 14: 106–117, 2016
- 2) Byrnes EJ 3rd, *et al.*, J Infect Dis 199: 1081–1086, 2009
- 3) Kidd SE, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 101: 17258–17263, 2004
- 4) Okamoto K, *et al.*, Emerg Infect Dis 16: 1155–1157, 2010
- 5) Nakao M, *et al.*, Intern Med 55: 3021–3024, 2016

国立感染症研究所

真菌部

阿部雅広 宮崎義継

<特集関連情報>

国内初の *Candida auris* 血症の1例

今回、国内初の *Candida auris* (*C. auris*) 血症を経験したので報告する¹⁾。

特に既往のない71歳男性。転院5カ月前(2020年)にフィリピンセブ島に語学留学をしていた。転院2カ月前に、転倒を契機にした第12胸椎圧迫骨折および新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の診断で現地医療機関に入院した。重症COVID-19の診断で、気管挿管・人工呼吸器による管理が開始された。転院1カ月前に多剤耐性アシネトバクター属菌(MDRA)による人工呼吸器関連肺炎を発症した。同時期に心肺停止となり、自己心拍再開後、バスキュラーアクセス+末梢挿入型中心静脈カテーテル(PICC)を挿入され、血液透析が開始された。最期の時を地元で過ごさせたいという家族の希望に応じて、国際医療搬送を行った。

海外での長期ICU入院歴ならびにMDRA肺炎歴があったため、ICU個室管理のうえ、接触予防策+飛沫予防策を開始し、耐性菌スクリーニング(喀痰、尿、便培養)を行った。右上腕PICCならびに左内頸バスキュラーアクセス挿入部に異常所見はなかったものの、カテーテル関連血流感染症を念頭に、血液培養採取後、デバイスの入れ替えを行った。前医から投与されていたメロペネム+コリスチンに加え、バンコマイシン+ミカファンギン(MCFG)の投与を開始した。Glasgow Coma Scale (GCS)はE1V1M1、睫毛反射も消失しており、頭部CTでは低酸素脳症、脳浮腫、頭蓋内出血の所見があった。入院2日目に入院時の血液培養から酵母様真菌が検出され、質量分析計を用いた血液培養ボトルからの直接同定法で *C. auris* と同定された。また、入院4日目に入院時の血液培養から *Trichosporon asahii* が追加で検出され、入院3日目に再検した血液

培養からも *C. auris* ならびに *T. asahii* が検出され、各々持続真菌血症であることが判明した。腎機能障害のためポリコナゾール点滴静注の追加投与は避け、MCFG からリポソーマル・アムホテリシン B (L-AMB) へ変更した。同日、家族に病状を説明し、ベスト・サポータティブ・ケアの方針となり、入院 11 日目に多臓器不全のため永眠された。

C. auris は、2005 年に分離された外耳道由来株を解析し、2009 年に日本で同定・報告された新たな真菌である²⁾。その後、韓国、インド、英国など世界各国で同定され、国別報告数ではインドが最も多く、米国、英国が次ぐ³⁾。血液から分離されることが多く³⁾、血流感染症の院内死亡率は 30-60% と非常に高い⁴⁾。感染リスクは、広域抗菌薬投与、中心静脈カテーテル留置、ICU 入室、尿道カテーテル留置、手術歴などであり⁵⁾、一般的な侵襲性カンジダ症のリスク因子と類似する。

C. auris は、遺伝的に clade I-IV に分類されており、一般的に日本や韓国の株は clade II (東アジア株) に属するが、本株は、サンガーシーケンスの結果、clade I (南アジア株) であった。clade II を除く clade I, III, IV は、院内アウトブレイクや多剤耐性を生じやすく、医療現場における喫緊の課題となっている。また、*C. auris* は、従来の生化学的検査では同定困難や誤同定が生じうる。例えば、選択培地である CHROMagar Candida 培地では、白、ピンク、赤、緑など様々なコロニーを形成する。CHROMagar Candida Plus 培地では、同定精度が向上し、青いハローをとともう薄い青色のコロニーを形成するが、*C. parapsilosis* との区別が難しい。さらに、従来の生化学的同定キットでは、*C. haemulonii*, *C. catenulate*, *C. famata*, *C. sake* などと誤同定される⁶⁾。そのため、*C. auris* をデータベースに含んだ質量分析計や遺伝子検査 (PCR 法、LAMP 法など) を用いて同定する必要がある。そのため、感染リスクの高い国・地域での入院 (特に ICU 入室) 歴がある場合、抗真菌薬耐性もしくは同定困難なカンジダ属が検出された場合は、菌株同定に関して管轄保健所に相談する。

C. auris は、多剤耐性傾向があり、米国疾病予防管理センター (CDC) の『Antibiotic Resistance Threats in the US, 2019』では Urgent Threat に、世界保健機関 (WHO) の『Fungal Priority Pathogen List, 2022』でも Critical Priority Group に位置付けられている。実際、フルコナゾール (FLCZ) に対して 80%、アムホテリシン B (AMPH-B) に対して 35% が耐性を示し、エキノキャンディン系も含む 3 系統すべての抗真菌薬に耐性を示す株も報告されており、しばしば治療薬選択に難渋する⁵⁾。CDC は、第一選択薬に MCFG を挙げており、臨床的効果不良もしくは 5 日を超える持続真菌血症の場合は、L-AMB への変更を考慮するよう推奨している。*C. auris* のブレイクポイントは、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), The European Committee

表. 本菌株 (*C. auris*) の薬剤感受性試験 (MIC)

抗真菌薬	<i>C. auris</i> ($\mu\text{g/mL}$)	ブレイクポイント* ($\mu\text{g/mL}$)
フルコナゾール	64	≥ 32
ポリコナゾール	0.25	N/A
アムホテリシン B	2	≥ 2
カスポファンギン	0.5	≥ 4
ミカファンギン	0.06	≥ 4

*CDC による暫定的な *C. auris* のブレイクポイント

on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) では定義されておらず、CDC による暫定値が使用されている。CLSI M27-E4, 2017 に準じた薬剤感受性試験 (微量液体希釈法) を行った結果、本株も FLCZ ならびに AMPH-B に耐性であることが判明した (表)。

幸い、本症例を起点とした院内水平伝播は生じなかったが、病院内でのアウトブレイク制圧まで 1 年以上を要した事例も報告されている⁷⁾。*C. auris* は環境表面に長く生息し、乾燥または湿潤環境では 1 週間、プラスチック表面では 2 週間も生存できる。そのため、個室隔離、接触予防策、手指衛生に加え、患者退出後の環境清掃が重要である。手指衛生は、アルコールによる手指消毒を中心に行う。環境清掃では、次亜塩素酸ナトリウムやエタノールなどの中水準以上の消毒液が有効であり、クロルヘキシジングルコン酸塩や第四級アンモニウム塩などの低水準消毒液の効果は限定的であると考えられている。

謝辞: 病院のスタッフならびに帝京大学真菌研究センター榎村浩一先生らに深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Ohashi Y, *et al.*, J Infect Chemother 29: 713-717, 2023
- 2) Satoh K, *et al.*, Microbiol Immunol 53: 41-44, 2009
- 3) Osei Sekyere J, Microbiologyopen 7: e00578, 2018
- 4) Spivak ES, *et al.*, J Clin Microbiol 56: e01588-17, 2018
- 5) Hu S, *et al.*, Front Microbiol 12: 658329, 2021
- 6) Jeffery-Smith A, *et al.*, Clin Microbiol Rev 31: e00029-17, 2017
- 7) Schelenz S, *et al.*, Antimicrob Resist Infect Control 5: 35, 2016

佐賀大学医学部
附属病院感染制御部
の野多加志

＜特集関連情報＞

国内における *Candida auris* の施設内アウトブレイク対応の備え

Candida auris (*C. auris*) は血流感染症等の侵襲性感染症を起こすこと、抗真菌薬への耐性が多く認められ、感染症を起こすと治療が困難であり致死率が高いこと、施設内感染の発生やその感染制御が困難であること、から国際的に問題となっている真菌である^{1,2)}。近年諸外国において急速な感染例の拡大がみられており、医療機関のみならず人工呼吸器に対応する介護施設等においてもアウトブレイク事例が複数報告されている³⁾。本稿では、今後発生が懸念される施設内アウトブレイクに備えた国内の体制と対応について紹介する。

国内の発生状況と報告体制

2009年に世界で初めて非侵襲性の *C. auris* が国内で報告された⁴⁾。その後、2020年に国内では確認されていなかった clade I による侵襲性感染症により死亡した症例が2023年に論文報告された⁵⁾。これを受け、国内発生状況を把握するため、厚生労働省(厚労省)は自治体へ事務連絡⁶⁾を発出し、*C. auris*による感染が疑われる、あるいは診断した症例について報告を依頼した。報告対象は、①起炎菌が *C. auris* と確定、またはカンジダ属が分離されているが *C. auris* と同定されていない *C. auris* を疑う侵襲性感染症(血流感染症等)の事例、②起炎菌が *C. auris* と確定、かつ、薬剤感受性試験でフルコナゾール、アムホテリシンB、エキノキャンディン系抗真菌薬のいずれかに耐性を示す局所感染症(外耳道真菌症等)の事例である。症例を探知した医療機関は、最寄りの保健所へ連絡し、管轄保健所が厚労省および国立感染症研究所(感染研)へ報告を行う。確定例は質量分析法または遺伝子検査により同定された症例と定義しているが、質量分析法では誤同定される可能性が否定できない⁷⁾。そのため、保健所等に分離菌確保・送付の協力を依頼し、感染研にて遺伝子検査等による確認を実施している。また確定例は、国や自治体が調査票等を用い症例の特徴を把握し、対策に活かすことが想定される。

想定される施設内アウトブレイク対応

C. auris は、人の手を介した直接的な接触感染や、環境表面を介した間接的な接触感染により伝播する。探知次第、その探知例との接触が疑われる人へのスクリーニング培養検査と施設内感染対策を実施する。スクリーニング培養検査は、検査対象のうち52%が陽性となった報告もあることから⁸⁾、保菌者を含めた拡がりを持つ把握するために重要である。検体採取部位は、海外のガイドランスでは主に腋窩や鼠径部が推奨されているが^{2,9)}、研究では、鼻腔および手掌・指先が他の部位より分離頻度が高いとの報告もあり¹⁰⁾、資源等に応じた検体採取部位および対象範囲の検討を行う。施設内感染対策

は、アルコール手指消毒薬による職員の手指衛生の徹底等の標準予防策に加え、患者・保菌者の原則個室隔離や物品の専有化を含む厳重な接触予防策を実施する必要がある⁹⁾。接触予防策の解除については、保菌者のスクリーニング検査において3回連続陰性が確認された後に、再び菌が検出されたものは8%程度しかなかったという報告があるものの¹¹⁾、国内外で明確な方針は定まっていない。また、*C. auris* は環境表面で長期間生存し¹²⁾、体温計等の医療器具やベッド柵といった様々な環境からの分離が報告されているため^{3,11)}、有効とされる薬剤(エタノール、次亜塩素酸ナトリウム等)を適切に用いた環境消毒が重要である⁹⁾。加えて、中長期的にみた抗真菌薬の適正使用や、院内外へのコミュニケーションも対応の重要な要素である。

参考文献

- 1) World Health Organization, WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action, 2022
- 2) CDC, About *Candida auris* (*C. auris*) (Accessed on 18 December 2023)
- 3) Pacilli M, *et al.*, Clin Infect Dis 71: e718-e725, 2020
- 4) Satoh K, *et al.*, Microbiol Immunol 53: 41-44, 2009
- 5) Ohashi Y, *et al.*, J Infect Chemother 29: 713-717, 2023
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課、「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)」, 令和5年5月1日付事務連絡
- 7) Mahmoudi S, *et al.*, J Mycol Med 29: 174-179, 2019
- 8) Prestel C, *et al.*, MMWR 70: 56-57, 2021
- 9) UKHSA, *Candida auris*: laboratory investigation, management and infection prevention and control, 2023 (Accessed on 18 December 2023)
- 10) Proctored DM, *et al.*, Nat Med 27: 1401-1409, 2021
- 11) Eyre DW, *et al.*, N Engl J Med 379: 1322-1331, 2018
- 12) Welsh RM, *et al.*, J Clin Microbiol 55: 2996-3005, 2017

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース (FETP)

高橋あずさ 小野貴志 佐々木 優

実地疫学研究センター

藤井英里 中下愛実 島田智恵 砂川富正

薬剤耐性研究センター

併任実地疫学研究センター

黒須一見 山岸拓也

真菌部

宮崎義継 阿部雅広

感染症危機管理研究センター

嶋田 聡 吉見逸郎

<特集関連情報>

真菌および真菌症の検査法

真菌症の確定診断は難しく、臨床現場においては真菌症疑いととどまってしまうことも少なくない。真菌症の診断基準の1つとして頻用される『改訂 European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group (EORTC/MSG)』criteriaでは、確定診断に必要な検査項目として、罹患臓器(臨床検体)から真菌が分離されること、および病理組織学的に特徴的な真菌の所見を確認すること、の2点がまず挙げられている¹⁾。また、真菌種によっては血清学的診断(クリプトコックス属のグルクロノキシロマンナン抗原検査:後述)が確定診断の根拠として用いられることや、病理組織学的に真菌が確認された場合に、パラフィンブロックから作製された切片の遺伝子検査を行うことで菌種同定・確定診断となることも併せて規定されている。これらの確定診断の根拠を基に考えると、真菌症診断において重要な項目として、A)適切な検体を(罹患臓器から確実に)、B)適切な時期に(可能な限り抗真菌薬投与前に)、C)無菌的に(環境真菌の混入を最大限防ぐ形で)採取し検査に供すること、の3点が考えられる。真菌症診断に必要な検査のうち、分離真菌の同定検査や血清学的診断の一部は検査会社などで対応可能なものもあるが、すべての検査にはまだ対応できていないのが現状である。

国立感染症研究所真菌部(以下、真菌部)では前述の背景を受け、①分離菌株の遺伝子検査・薬剤感受性試験、②臨床検体の培養・遺伝子検査、③パラフィン切片からの遺伝子検査、④地域流行型真菌症疑い症例における抗原・抗体検査、などの真菌検査業務を、医療機関からの依頼検査または行政検査の形で実施している²⁾。

分離真菌を臨床検体から得ることは、同定・薬剤感受性試験を実施することが可能となるため臨床的に大きな意義がある。従来、分離された菌株の同定には形態学的・生化学的手法が広く用いられていたが、近年の遺伝学的同定法の普及にともない、従来の手法では同定が困難な菌種、他菌種に誤同定される菌種が存在することが明らかとなってきているため、現在では分離菌株の同定には遺伝学的同定法を用いることが一般的になっている。菌株の遺伝子検査においては、rRNA遺伝子領域[internal transcribed spacer (ITS)領域およびD1/D2領域]の塩基配列を解析し、データベースと照合して同定することが一般的である。rRNA遺伝子

領域の解析のみでの菌種同定が困難な場合は、その他の領域[例:クリプトコックス属やトリコスボロン属の場合はintergenic spacer (IGS)領域、アスペルギルス属の場合は β -tubulin遺伝子やcalmodulin遺伝子など]の塩基配列解析も行い、rRNA遺伝子領域の結果と合わせて総合的に同定を行うことが必要となる。

臨床検体の検査に当たっては、臨床現場で採集された生検検体・手術検体のほか、気管支肺胞洗浄液、血液、胸水・腹水、脳脊髄液など、様々な検体を対象とする。真菌部では、これらの検体を培地に接種し、一定期間培養を行い、コロニー生育の確認・純培養を行う培養検査と、各種臨床検体から抽出したDNAをサンプルとして実施する遺伝子検査の2種類を主に実施している。臨床検体からの遺伝子検査においては、菌株の遺伝子検査同様、rRNA遺伝子領域および疑われる真菌種ごとに設定した遺伝子領域の塩基配列解析を行い、データベースと照合して原因菌種の同定検査を行う。また、臨床検体からの真菌分離培養に際し、海外渡航歴・居住歴から地域流行型真菌症(コクシジオイデス症、ヒストプラスマ症など)が疑われる場合は、検体の取り扱いに特に注意を要する。これらの真菌はバイオセーフティレベル(BSL)3に位置付けられ、健常人においても真菌感染症を発症する可能性があること、また特にコクシジオイデス属の場合は、寒天培地に発育したコロニーから孢子が飛散することによる検査室内感染のリスクが高いことから、一般の施設においてこれらの真菌を扱うことは極めて危険である。臨床情報から地域流行型真菌症が疑われる場合、疑いの時点で真菌部(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/fungikensa.html>)または千葉大学真菌医学研究センターに連絡し、臨床検体の処理方法等に関して事前に相談しておくことが望ましい。

臨床検体の培養・遺伝子検査から真菌症を支持する結果が得られなかった場合でも、病理組織学的に真菌に特徴的な所見が認められた場合には、パラフィンブロックから作製した切片を対象とした遺伝子検査も診断の1つの選択肢となりうる。パラフィン切片からDNAを抽出し、真菌由来の塩基配列が検出されるか解析することにより、原因真菌に関する情報を得ることが可能なケースも存在する。しかしながら、パラフィン切片からの遺伝子検査で真菌の同定が可能かどうかに関しては、組織中に存在する真菌量に依存するところが大きい。病理組織学的に認められる真菌量が少ない場合は、ヒト由来の塩基配列しか検出されない、あるいは環境真菌の混入を検出してしまう可能性が高まるため、注意を要する。病理組織学的検査でどの程度の真菌が認められた場合にはパラフィン切片の遺伝子検査で原因真菌が同定可能であるか、という定量的な判断は今後の課題である。

培養・遺伝子検査以外の診断法としては、血清学的

診断が挙げられる。臨床現場で使用可能な検査のうち、確定診断になる検査の1つとして、前述のクリプトコックス属のグルクロノキシロマンナン抗原検査が挙げられる。本検査は、血清のほか脳脊髄液を検体とした検査が実施可能であり、検査陽性は確定診断となる重要な所見である。その他、補助診断ではあるが信頼度が比較的高いものとして、血液悪性疾患患者等におけるアスペルギルス属ガラクトマンナン抗原検査、真菌全般を対象とした β -D-グルカン検査などが临床上頻用されるが、偽陽性・偽陰性例の存在が報告されており、得られた結果は臨床情報と合わせて解釈することが重要である^{3,4)}。血清学的診断の範囲で真菌部で実施する検査としては、地域流行型真菌症に対する抗原・抗体検査が挙げられる。具体的には、コクシジオイデス症疑い患者の抗体検査(血清)、ヒストプラズマ症疑い患者の抗原検査(尿)の2種類である。いずれも補助診断の位置付けではあるが、海外渡航歴・居住歴から上記真菌症を疑う患者において、臨床検体の検査と合わせて実施することで診断に近づくことが可能となる。

真菌症の診断は難しく、新規診断法の開発研究が今後の大きな課題である。前記診断法のほかに、真菌部ではイムノクロマト法に基づく新規診断法の開発研究や、研究ベースでの次世代シーケンスを用いた遺伝子検査法なども進めている。より正確な真菌症診断を目指し、これらの研究を進めることが喫緊の課題であると考えられる。

参考文献

- 1) Donnelly JP, *et al.*, Clin Infect Dis 71: 1367-1376, 2020
- 2) 国立感染症研究所真菌部, 真菌同定検査依頼に関するお知らせ
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/fungi-kensa.html>
- 3) Karageorgopoulos DE, *et al.*, Clin Infect Dis 52: 750-770, 2011
- 4) Haydour Q, *et al.*, Ann Am Thorac Soc 16: 1179-1188, 2019

国立感染症研究所
真菌部 阿部雅広

<特集関連情報>

真菌の薬剤感受性試験

はじめに

真菌の薬剤感受性試験は、真菌症治療において抗真菌薬の選択や投与量を決定するうえで重要な検査の1つである。また近年、多剤耐性の*Candida auris*やアゾール耐性の*Aspergillus fumigatus*など、各種抗真菌薬に対して耐性を示す真菌の増加にともない、薬剤感受性試験の必要性が高まっている。現在、国内では、微量液体希釈法およびディスク拡散法、E-testが体外診断薬として認可を受けている。これらの試験法のうち、国際的に推奨されている微量液体希釈法で試験が実施されることが多い。これまでに真菌の薬剤感受性試験の標準試験法は、米国のClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) が主導し、制定されてきた。CLSIに追随しヨーロッパのThe European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) や日本医真菌学会などが独自の標準試験法を発表している。本稿ではグローバルスタンダードとして、わが国を含めて広く受け入れられているCLSIの標準試験法を中心に解説する。

酵母様真菌の薬剤感受性試験法

国内ではCLSI M27-A3¹⁾の微量液体希釈法に準拠した感受性キットとして、「酵母様真菌FP‘栄研’」(栄研化学)と「酵母様真菌DP‘栄研’」(栄研化学)が市販されている。また、菌の発育に応じて指示薬の色調が変化することを利用した「酵母様真菌薬剤感受性キットASTY」(極東製薬工業)が市販されている。これらのキットではエキノキャンディン系のミカファンギン(MCFG)およびカスポファンギン(CPFG)、ポリエン系のアムホテリシンB(AMPH-B)、フッ化ピリミジン系のフルシトシン(5-FC)、アゾール系のフルコナゾール(FLCZ)およびイトラコナゾール(ITCZ)、ポリコナゾール(VRCZ)、ミコナゾール(MCZ)の計7種の感受性試験が実施できる。CLSIでは酵母様真菌の微量液体希釈法の試験方法がM27シリーズに、判定基準がM60シリーズに記載されており、2024年1月現在では、それぞれの最新版は2017年に発表されたM27-Ed4²⁾と2022年に発表されたM27M44S-Ed3³⁾である。上述した国内で発売されている感受性キットは2008年に発表されたM27-A3に準拠しており、CLSIの最新版ではM27-A3から判定時間やブレイクポイントが大きく変更されており、感性・耐性の判断基準が大きく異なることに注意が必要である。また、酵母様真菌の薬剤感受性試験は、カンジダおよびクリプトコックスによる深在性真菌症に限り保険が適応される。

糸状菌の薬剤感受性試験法

国内では糸状菌に対応した微量液体希釈法の感受性キットは発売されていないため、酵母様真菌用の感受

性キットを流用し、糸状菌の薬剤感受性試験が実施されている。CLSIでは糸状菌の微量液体希釈法の試験方法がM38シリーズに、判定基準がM61シリーズに記載されている。2024年1月現在、M38シリーズの最新版はM38-Ed3⁴⁾である。糸状菌のブレイクポイントについては2020年に発表されたM61-Ed2⁵⁾に*A. fumigatus*のVRCZのみが記載されている。糸状菌の薬剤感受性試験は、酵母様真菌の薬剤感受性試験と比べて手技が煩雑であることや、保険収載されていないことから、試験を実施できる施設は限られる。

参考文献

- 1) Rex JH, *et al.*, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Third Edition, CLSI, 2008
- 2) Alexander BD, *et al.*, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 4th Edition, CLSI, 2017
- 3) Procop GW, *et al.*, Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 3rd Edition, CLSI, 2022
- 4) Alexander BD, *et al.*, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi, 3rd Edition, CLSI, 2017
- 5) Procop GW, *et al.*, Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi, 2nd Edition, CLSI, 2020

国立感染症研究所
真菌部 村長保憲

<特集関連情報>

アスペルギルス症：薬剤耐性問題の現状と対策

アスペルギルス症は、環境中に広く存在する*Aspergillus*属の糸状菌が原因となる深在性真菌症の1つである。胞子や分生子の形で空気中に浮遊し、ヒトがこれらを吸入することによって感染が生じる。特に、侵襲性肺アスペルギルス症は、免疫不全患者（好中球減少症の患者や造血幹細胞移植を受けた患者など）において発症しやすい。予後は非常に重篤で、現在利用可能な最も効果的な治療薬を用いても、依然として高い死亡率を有している¹⁾。経口抗真菌薬として国内承認されているのは、アゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール、イサブコナゾールのみである。長期投与が必要な外来治療において重要な役割を果たしており、耐性化の進行は治療の困難化を招く可能性がある。

近年、特に懸念されているのが、アゾール耐性アスペルギルスの出現である。ここ10年以上にわたり世界的な問題となっており、オランダ、英国をはじめとする

多くの国々で報告されている²⁾。アゾール耐性侵襲性アスペルギルス症患者の90日死亡率は、アゾール感受性感染症患者よりも約25%高く、不適切な抗真菌薬療法を開始したボリコナゾール耐性アスペルギルス症患者では、適切な治療を受けた患者よりも42日死亡率が高いことも明らかにされている³⁾。アゾール耐性株の割合は国によって異なり、特定の耐性株が世界中に広がる可能性が指摘されている²⁾。日本においても、アゾール耐性の*Aspergillus fumigatus*が環境および臨床から分離されている^{4,5)}。この問題の重要性は世界保健機関（WHO）によっても認識されており、2022年に発行されたWHOの『Fungal Priority Pathogen List』の最重要病原体として*A. fumigatus*が掲載されている⁶⁾。このリストは、公衆衛生上の脅威となる真菌病原体を優先順位付けし、研究や資源の割り当てを促進するために作成されたものである。*A. fumigatus*のリスト入りは、この病原体のアゾール耐性が世界的に重要な健康問題であることを示している。

アゾール系抗真菌薬は、真菌の細胞膜構成脂質エルゴステロールの合成に必要な、14- α -デメチラーゼCyp51Aを阻害することによって薬剤の効果が発揮される。しかし、Cyp51Aの遺伝子変異やプロモーター領域の重複化によってCyp51Aの発現が上昇し、アゾール耐性が生じることが知られている⁷⁾。これらの変異はアゾール耐性の主要な要因とされており、治療の困難化を招いている。近年の研究では、Cyp51A以外の遺伝子、例えばHmg1は、真菌の細胞膜合成にかかわる重要な酵素であり、この遺伝子の変異がアゾール系抗真菌薬に対する感受性に影響を与える可能性がある⁸⁾。このように、アゾール耐性の機序はCyp51Aの変異に限らず、より複雑な遺伝的背景に基づいていることが明らかになってきている。また、アゾール耐性の発生には、患者におけるアゾール系抗真菌薬の長期投与が一因とされ、長期投与が感性株を排除し、耐性株の選択的増殖を促進する。これにより、治療が困難な耐性株が優勢となる状況が生じる。さらに、アゾール系抗真菌薬と化学構造が似ている農薬の大量使用も、環境中のアスペルギルス属の薬剤耐性獲得に寄与している可能性が議論されている⁹⁾。これらの農薬は、環境中の真菌に対しても選択圧をかけ、耐性株の出現を促進することが指摘されている。このような状況は、医療用アゾール系抗真菌薬の効果を低下させるだけでなく、公衆衛生上のリスクも高めることになる。

近年、*A. fumigatus*以外の近縁の菌種（隠蔽種とも呼ばれる）である*Aspergillus lentulus*, *Aspergillus felis*などが臨床的に重要な病原体として報告されている¹⁰⁾。これらの隠蔽種は、*A. fumigatus*と比較して、アゾール系抗真菌薬やアムホテリシンBといった従来の抗真菌薬に対して低感受性、あるいは耐性を示すことが知られている。これらの抗真菌薬はアスペルギルス症治

療に広く使用されているが、隠蔽種による感染症では効果が限られる可能性がある。したがって、原因菌種の正確な同定が重要であり、DNA 配列解析が有効である。また、これらの隠蔽種に効果的な新しい抗真菌薬の開発や薬剤感受性試験の標準化が新たな課題となっている。

アゾール耐性アスペルギルスへの対応には、新規抗真菌薬の開発、既存薬使用ガイドラインの見直し、耐性監視システムの強化が重要である。農業分野でのアゾール系抗真菌薬使用の制限も必要で、環境中の耐性株拡散を防ぐことが求められる。早期診断と迅速な治療開始が重要であるが、診断は困難であり、他の肺疾患との鑑別が必要である。画像診断、培養、分子生物学的手法を組み合わせた診断戦略と、薬剤感受性試験による適切な抗真菌薬の選択が治療成功の鍵となる。予防策としては、免疫不全患者の環境管理が重要であり、空気清浄器の使用や粉塵が多い環境への曝露回避、免疫抑制療法を受ける患者への抗真菌薬予防投与が推奨される。

参考文献

- 1) Earle K, *et al.*, Virulence 14: 2172264, 2023
- 2) Burks C, *et al.*, PloS Pathog 17: e1009711, 2021
- 3) Lestrade PP, *et al.*, Clin Infect Dis 68: 1463-1471, 2018
- 4) Toyotome T, *et al.*, J Infect Chemother 23: 579-581, 2017
- 5) Onishi K, *et al.*, Méd Mycol J 58: E67-E70, 2017
- 6) World Health Organization, WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action, 2022
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363682/9789240060241-eng.pdf>
- 7) Bosetti D and Neofytos D, Curr Fungal Infect Rep 17: 77-86, 2023
- 8) Hagiwara D, *et al.*, Emerg Infect Dis 24: 1889-1897, 2018
- 9) Chowdhary A, *et al.*, PloS Pathog 9: e1003633, 2013
- 10) Lamoth F, Front Microbiol 7: 683, 2016

国立感染症研究所
真菌部 梅山 隆

<特集関連情報>

国内の抗真菌薬耐性白癬菌について

はじめに

白癬は日常診療でよく遭遇する皮膚疾患であり、足白癬の国内の有病率は21.6% (患者数は約2,500万人)、爪白癬は10.0% (約1,000万人) と推計されている。*Trichophyton rubrum* に代表される白癬菌 (皮膚糸状菌) が白癬の原因真菌である。治療は抗真菌薬の外用または内服により行われ、アリルアミン系のテルビナフィン (TRBF) やアゾール系抗真菌薬などが使用される。

TRBFは白癬の治療薬として世界各地で使用されており、国内では1993年に外用薬が、1997年に内服薬が承認、発売された。白癬菌に対する強い抗真菌活性を有するTRBFは現在も主要な白癬治療薬の1つであるが、一方でTRBF耐性白癬の報告、研究が近年増加しており、注目を集めている。最初の報告は2003年の米国からで、TRBF 250mg/日、24週間の内服治療が無効であった爪白癬患者からTRBF耐性 *T. rubrum* が分離されたというものであった。国内では、2018年にTRBF耐性 *T. rubrum* が足白癬から分離、報告された。また、TRBF耐性株はTRBFが標的とするスクアレノエポキシダーゼ (SQLE) の遺伝子に変異を有していることがわかっている。

国内の抗真菌薬耐性白癬の現状

耐性株についての疫学的な情報はほぼなかったため、国内における現状を把握することを目的として、我々は2020年と2022年に抗真菌薬耐性白癬菌の疫学的調査を実施した^{1,2)}。2020年の調査では、1都6県の医療機関を受診した白癬患者から分離された210株の臨床分離株を収集した。そのうち5株 (2.3%) がTRBF耐性株であり、*T. rubrum* であった。薬剤感受性試験では、TRBFに対する最小発育阻止濃度 (MIC) は32μg/mL以上と高値を示したが、イトラコナゾール (ITCZ) などのアゾール系薬剤のMICは低く、感受性があった。すべての耐性株でSQLE遺伝子のアミノ酸置換 (L393F) を起こす遺伝子変異があることが確認された。TRBF耐性株が分離された患者の内訳は、足白癬4例、体部白癬1例であり、そのうち3例にSQLE阻害薬による治療歴があることが確認された。

2022年にも同様な方法で調査を行い、288株の臨床分離株を収集した。前回調査で調べたTRBF耐性に加えて、2022年の調査ではITCZに対する耐性についても検索した。その結果、TRBF耐性株は4株 (1.4%) で、足白癬から分離された *T. rubrum* 3株と、爪白癬から分離された *T. interdigitale* 1株であった。SQLE遺伝子の配列には前回調査と同様な変異 (L393F) を3株に認めたほかに、1株に別のアミノ酸置換 (F397L) を起こす遺伝子変異を確認した。ITCZに対する耐性を有する株は3株 (1.0%) あり、いずれも *T. rubrum* であつ

表. SQLEのアミノ酸変異とTRBF感受性低下

変異を生じたアミノ酸	アミノ酸置換
I121	I121M
V237	V237I
L393	L393F, L393S
F397	F397L , F397I, F397V
F415	F415I, F415S, F415V
H440	H440Y
F484	F484Y

下線を引いたL393F, L393S, F397Lのアミノ酸変異は、顕著なTRBF感受性低下を起こす

た。2022年の調査で確認した抗真菌薬耐性株は合計で7株(2.4%)であったが、いずれの株も単剤耐性であり、多剤耐性を示したものはなかった。

2度の調査の結果から、国内の白癬菌の耐性率は約2%であることがわかった。耐性率2%は小さい値だが、国内の白癬患者が数千万人と推計されていることを踏まえると、耐性白癬の罹患者が国内に50万人以上いることを意味しており、潜在的な問題の大きさを感じさせる。

TRBF耐性化を評価するうえでSQLE遺伝子の変異を調べることは有用であり、今回の調査では2種類のアミノ酸置換が確認された。実際にはSQLEのアミノ酸変異には多数のパターンがあるが^{3,4)}、顕著な感受性低下を起こすのはその一部だけである(表)。

輸入感染症としてのTRBF耐性*T. indotineae*

近年インドとその周辺国において、TRBF耐性の白癬菌による体部白癬の流行が多数報告されている。その原因真菌は遺伝子や表現型、病原性において、従来の*T. mentagrophytes*や*T. interdigitale*とは差異が認められ、新種として*T. indotineae*と報告された⁵⁾。*T. indotineae*による感染症は主に体部白癬であり、炎症が強く、大きい紅斑を躯幹や四肢などに多発するのが特徴である。流行地域はインドやネパールなどであり、同地域からの渡航者が日本や欧州、中国などの多くの地域に病原真菌を拡大させている。*T. indotineae*の多くはTRBF耐性であると考えられており、SQLE変異を有している。インド国内ではTRBFとステロイド外用薬の混合外用薬が市販薬として広く使用されており、そのことが*T. indotineae*のTRBF耐性化を惹起したと推測されている。新規の輸入感染症としての*T. indotineae*の国内における感染拡大に注意が必要である。

多剤耐性白癬菌に対する懸念

2022年に国内において多剤耐性*T. rubrum*の分離が報告された⁶⁾。この症例では治療開始の当初はTRBF単剤耐性の体部白癬であったが、アゾール系薬剤の内服、外用治療中にそれらの薬剤にも耐性を獲得し多剤耐性化した。SQLE阻害薬とアゾール系薬剤の両者に対する耐性を白癬菌が獲得してしまうと、治療薬の選

択はかなり限定されてしまい、治療に難渋することになる。今後同様な多剤耐性白癬の出現が懸念される。

現状において耐性白癬菌の大部分は単剤耐性であり、皮膚真菌症の診療の根幹を揺るがすような存在ではない。しかしメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)などの多剤耐性菌の歴史を鑑みるに、病原菌は臨床医の予想を超えて薬剤耐性を獲得しうる可能性がある。抗真菌薬耐性白癬菌の出現は皮膚真菌症診療への警鐘ととらえて、診療の在り方を再考する機会とすべきなのかもしれない。

利益相反など: この文章に関連して、開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Hiruma J, *et al.*, J Dermatol 48: 564-567, 2021
- 2) Hiruma J, *et al.*, J Dermatol 50: 1068-1071, 2023
- 3) Saunte DML, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 63: e01126-19, 2019
- 4) Yamada T, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 61: e00115-17, 2017
- 5) Kano R, *et al.*, Mycopathologia: 947-958, 2020
- 6) Kano R, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 66: e0239321, 2022

東京医科大学

皮膚科学分野 比留間淳一郎

<特集関連情報>

新規抗真菌薬イサブコナゾールと期待される開発中の抗真菌薬

はじめに

深在性真菌症に対してわが国で使用できる抗真菌薬は作用機序別に4種10薬剤程度にすぎない。多彩な機序の抗真菌薬に比較して、その選択肢は限られる。本稿では、最も新しい抗真菌薬のイサブコナゾール(2023年上市)および、国内外で開発中の注目される新規抗真菌薬について概説する。

1) イサブコナゾール(Isavuconazole: ISCZ)

イサブコナゾール(ISCZ)は、クリプトコックス症やアスペルギルス症、ムーコル症に対して治療適応を有するアゾール系抗真菌薬である。カンジダ属に対する*in vitro*の感受性は良好であったが、侵襲性カンジダ症を対象としたカスポファンギンとの比較試験において非劣性が証明できなかったため、カンジダ症には治療適応を有していない。本薬は侵襲性糸状菌感染症と慢性肺アスペルギルス症の治療に期待される。

血液疾患で最も多い糸状菌感染症は侵襲性アスペルギルス症で、次にムーコル症が挙げられる。侵襲性アスペルギルス症に対しては従来、ボリコナゾール(VRCZ)が第一推奨薬、その代替薬としてアムホテリシンBリポソーム製剤(L-AMB)が推奨されていた¹⁾。一方、ムー

コル症の治療にはL-AMBが推奨されていたが、L-AMBは使用時の副作用等が懸念される。また、临床上、両者の鑑別は難しく、両者をカバーする安全性の高い抗真菌薬の登場が期待されていた。国際共同で実施された侵襲性糸状菌感染症を対象としたISCZとVRCZの有効性と安全性を比較した臨床試験(SCURE試験)では、42日目までの全死亡率は、ISCZ群19% (48/258例)、VRCZ群20% (52/258例) で非劣性が示された。また、有害事象は、ほとんどの患者(ISCZ群96%、VRCZ群98%、 $p=0.122$)で認められたものの、肝胆道系障害(9% vs 16%、 $p=0.016$)や眼障害(15% vs 27%、 $p=0.002$)、皮膚または皮下組織障害(33% vs 42%、 $p=0.037$)の頻度はISCZ群の方が低く、安全性に優れることが示唆された²⁾。また、腎機能障害を有する侵襲性真菌症(ムーコル症、クリプトコックス症を含む)患者を対象に実施されたVITAL試験(国際共同、非盲検、非対照試験)では、全例をISCZ群に割り付けて、その有効性および安全性が評価された。その結果、主要評価項目である42日目の有効率はmITT-Aspergillus集団で29.2% (7/24)、mITT-Mucorales集団で31.4% (11/35)であった。さらに、本試験でムーコル症としてISCZの投与を受けた患者(21例)と、過去の研究(Fungiscope Registry Database)に登録されたムーコル症でアムホテリシンBの投与を受けた患者(33例)をマッチさせたときの、Kaplan-Meier生存曲線はほぼ同様であった。これらの結果は、ムーコル症に対してISCZはアムホテリシンBと同様に治療薬として期待できることを示唆している。

米国感染症学会(IDSA)ガイドライン2016では、侵襲性アスペルギルス症の治療にVRCZによる一次治療が推奨(強い推奨: 質の高いエビデンス)されているが、その代替薬としてL-AMBとともにISCZ(強い推奨: 中等度の質のエビデンス)が挙げられている³⁾。また欧州のECIL-6ガイドラインにおいても、侵襲性アスペルギルス症に対してISCZはVRCZと同じ推奨

度やエビデンスレベルが付与されている⁴⁾。一方、ムーコル症に対する欧州ガイドラインでは、L-AMBの高用量が強い推奨度で挙げられているが、腎障害がある場合や一次治療が無効な場合の選択肢としてISCZが推奨されている⁵⁾。また、慢性肺アスペルギルス症に対してわが国で実施された第Ⅲ相比較試験では、投与終了時の有効率はISCZ 82.7% (43/52)、VRCZ 77.8% (21/27)と同程度であった。また、全体の有害事象はISCZ 90.4% (47/52)、VRCZ 92.5% (25/27)と同程度であったが、差明や視力障害の有害事象はVRCZでそれぞれ、25.9% (7/27)、14.8% (4/27)みられたものの、ISCZでは1件も認められなかった⁶⁾。ISCZには注射薬と経口薬があり、入院および外来の糸状菌感染症の治療に期待される。

2) 開発中の抗真菌薬

臨床開発の段階へ進んでいる新規作用機序を含む抗真菌薬が複数ある(表)。本稿では、開発中の2つの抗真菌薬について最近の知見を記す。

Rezafungin

Rezafunginはカンジダ血症および侵襲性カンジダ症の治療薬、または血液・骨髄移植後のカンジダ属、アスペルギルス属、ニューモシスチス属による侵襲性真菌症の予防薬として開発中の週1回静脈内投与の次世代のキャンディン系抗真菌薬である。カンジダ血症および侵襲性カンジダ症患者におけるRezafungin週1回静脈内投与群(1週目400mg、その後週1回200mg、合計2-4回投与)とカスポファンギン(CPFG)投与群(1日目70mg 負荷投与、その後1日50mg 投与)の有効性および安全性を比較することを目的に、多施設共同二重盲検二重ダミー無作為化第Ⅲ相試験(ReSTORE試験)が実施された。その結果、主要エンドポイントである14日目の改善率〔Rezafungin群59% (55/93)、CPFG群61% (57/94)〕および30日目の全死亡率〔Rezafungin群24% (22/93)、CPFG群21% (20/94)〕において、RezafunginはCPFGに比べて非劣性が示された。また治療に起因する有害事象や重篤な有害事象は認めら

表. 開発中の抗真菌薬

化合物	作用機序	有効な真菌種	開発段階
Fosmanogepix (APX001)	グルコシルホスファチジルイノシトールアシル化の阻害	カンジダ属、クリプトコックス属、アスペルギルス属、フサリウム属など	第Ⅲ相試験
ニコマイシンZ	キチン合成阻害	ココシジオイデス属、ヒストプラズマ属、プラストミセス属	第Ⅱ相試験 (準備中)
T-2307	ミトコンドリア膜電位阻害	カンジダ属、クリプトコックス属、アスペルギルス属	第Ⅰ相試験
Olofilm (F901318)	ピリミジン合成経路阻害	アスペルギルス属、ステドスポリウム属	第Ⅱ相試験
AR-12	アセチルCoA合成阻害	カンジダ属、クリプトコックス属、アスペルギルス属	第Ⅰ相試験 (抗がん剤として)
Rezafungin	1,3-β-グルカン合成阻害	カンジダ属、アスペルギルス属、ニューモシスチス属 (予防)	第Ⅲ相試験
脂質ナノ結晶 (LNC) 経口アムホテリシンB	細胞膜直接阻害 (ドラッグデリバリーシステム)	カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、ムーコル属、他	第Ⅲ相試験

れなかった⁷⁾。

脂質ナノ結晶 (LNC) 経口アムホテリシンB

初期に開発された抗真菌薬であるアムホテリシンB デオキシコール酸は投与時の副反応や腎機能障害等の副作用が多かったが、L-AMBが開発され、その副反応も軽減している。一方、その経口薬であるファンギゾンシロップは経口投与しても消化管からはほとんど吸収されないために深在性真菌症の治療には使用されなかった。新規の脂質ベースのドラッグデリバリーシステムを利用したLNCアムホテリシンBはアムホテリシンB、カルシウム、および大豆由来の天然リン脂質であるホスファチジルセリンの3つの成分で構成されている。LNCを投与すると、標的細胞(例:マクロファージ)に取り込まれて、感染部位へ送達されるが、LNC薬物は細胞内に捕捉され、細胞内カルシウム濃度が低いとナノ結晶が開口し、薬物が細胞内に放出される。LNCアムホテリシンBはナノ結晶粒子内または標的細胞内に固定されているため、アムホテリシンBの全身性副作用の軽減が期待される。HIV関連クリプトコックス脳髄膜炎に対するLNCアムホテリシンB+5-FCと静脈内投与アムホテリシンB+5-FCのランダム化臨床試験において、静脈内投与アムホテリシンB群と比較して、LNCアムホテリシンB群では真菌学的効果や生存率は同程度で、有害事象は少なかったと報告されており⁸⁾、今後の開発が期待される。

参考文献

- 1) 深在性真菌症ガイドライン作成委員会, 深在性真菌症診断・治療ガイドライン2007, 協和企画, 2007
- 2) Maertens JA, *et al.*, *Lancet* 387: 760-769, 2016
- 3) Patterson TF, *et al.*, *Clin Infect Dis* 63: e1-e60, 2016
- 4) Tissot F, *et al.*, *Haematologica* 102: 433-444, 2017
- 5) Cornely OA, *et al.*, *Lancet Infect Dis* 19: e405-e421, 2019
- 6) Kohno S, *et al.*, *J Infect Chemother* 29: 163-170, 2023
- 7) Thompson GR, *et al.*, *Lancet* 401: 49-59, 2023
- 8) Boulware DR, *et al.*, *Clin Infect Dis* 77: 1659-1667, 2023

大阪公立大学大学院
医学研究科臨床感染制御学
掛屋 弘

<速報>

A群溶血性レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の50歳未満を中心とした報告数の増加について (2023年12月17日現在)

(web版速報掲載日: 2024年1月15日)

背景・目的

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) は、急激かつ劇的な病状の

進行を特徴とする致命率の高い感染症である。STSSは、感染症法に基づく感染症発生動向調査において、5類全数把握疾患と定められている。届出に必要な要件は、ショック症状に加えて肝不全、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群、軟部組織炎、全身性紅斑性発疹、中枢神経症状のうち2つ以上をとらない、かつ通常無菌的な部位(血液など)等からβ溶血を示すレンサ球菌が検出されることであり、要件を満たすと診断された場合、届出対象となる。STSSの病原菌は、A群溶血性レンサ球菌 (group A *Streptococcus*: GAS, *Streptococcus pyogenes*) の他、B群、C群、G群の溶血性レンサ球菌などがある。本稿では、感染症発生動向調査上、STSSとして届出された症例のうちGASによる症例(以下、GASによるSTSS症例)について述べる。

GASは病態によって、飛沫感染、接触感染により伝播する¹⁾。臨床症状は、上気道炎(主に咽頭炎)、皮膚軟部組織感染症(蜂窩織炎や壊死性筋膜炎など)、菌血症など多彩であり、それぞれの重症度も軽症例からSTSSに至る重症例まで様々である。日本におけるGAS感染症に関連したサーベイランスは、上述のSTSSの他、小児科定点把握疾患のGAS咽頭炎がある。GAS咽頭炎は、感染症発生動向調査の小児科定点把握の5類感染症であり、全国約3,000カ所の小児科定点医療機関から毎週報告がされている。一方、海外のサーベイランスは、STSS等を含む侵襲性GAS感染症(通常無菌的な部位からの*S. pyogenes*検出)として行われており、2022年以降、その報告数は増加している^{2,3)}。

今般、日本において、GASによるSTSS症例およびGAS咽頭炎症例が増加しつつある。また2023年夏以降、日本国内で初めて、2010年代に英国で流行した病原性および伝播性が高いとされる*S. pyogenes* M1UK lineage (UK系統株)の集積が確認されている。

以上より、さらなる感染拡大が懸念されることから、周知が必要と考え、以下のとおり現状のとりまとめを行った。

GASによるSTSS症例の発生動向 (2023年12月17日現在) (webのみ掲載図: <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2024/2/528p01f01.gif>, 次ページ表)

感染症発生動向調査に届出されたGASによるSTSS症例は、過去6年間(2018年以降、ただし2023年は1月1日~12月17日)で2023年は2番目に報告数が多く、340例の報告(最も多い年は、2019年415例)があった。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行開始後である2020~2022年の報告数は減少していたが、2023年7月以降、50歳未満を中心として報告数が増加した。

届出時死亡例は、過去6年間で2023年は2019年の101例に続き2番目に多く、97例の報告があった。特に50歳未満において、報告数に占める届出時の死亡数の割合が、2023年7月以降30.9%(21例/68例)と増加した(2018年19.7%, 2019年24.1%, 2020年12.8%,

表. 日本国内における劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) として届出された症例のうちA群溶血性レンサ球菌 (GAS) による症例および届出時死亡例の属性 (2018年1月~2023年12月*)

GASによるSTSS症例		年	2018 (n=312)	2019 (n=415)	2020 (n=265)	2021 (n=177)	2022 (n=209)	2023* (n=340)
性別、人数 (%)	女性		149 (47.8)	201 (48.4)	125 (47.2)	76 (42.9)	94 (45.0)	162 (47.6)
年代、人数 (%)	0-19歳		10 (3.2)	13 (3.1)	9 (3.4)	3 (1.7)	4 (1.9)	12 (3.5)
	20-49歳		66 (21.2)	70 (16.9)	30 (11.3)	19 (10.7)	29 (13.9)	82 (24.1)
	50-69歳		112 (35.9)	154 (37.1)	101 (38.1)	64 (36.2)	96 (45.9)	119 (35.0)
	70歳以上		124 (39.7)	178 (42.9)	125 (47.2)	91 (51.4)	80 (38.3)	127 (37.4)
年齢中央値 [四分位範囲]		66 [51.5-76]	67 [52-77]	68 [58-80]	71 [57-79]	65 [54-76]	64 [47-75]	
GASによるSTSS届出時死亡例		年	2018 (n=86)	2019 (n=101)	2020 (n=58)	2021 (n=29)	2022 (n=41)	2023* (n=97)
性別、人数 (%)	女性		43 (50.0)	54 (53.5)	27 (46.6)	11 (37.9)	16 (39.0)	39 (40.2)
年代、人数 (%)	0-19歳		2 (2.3)	1 (1.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (2.1)
	20-49歳		13 (15.1)	19 (18.8)	4 (6.9)	2 (6.9)	2 (4.9)	23 (23.7)
	50-69歳		28 (32.6)	30 (29.7)	25 (43.1)	9 (31.0)	19 (46.3)	31 (32.0)
	70歳以上		43 (50.0)	51 (50.5)	28 (48.3)	18 (62.1)	18 (43.9)	41 (42.3)
年齢中央値 [四分位範囲]		69.5 [61-83]	70 [55-82]	69 [60-78]	73 [61-87]	64 [57-78]	67 [49-78]	

*2023年は1月1日~12月17日の集計

**直近の報告は遅れて届出される症例があり、表に反映されにくいいため、解釈には注意が必要である

(感染症発生動向調査: 2023年12月17日現在届出数**)

2021年9.1%, 2022年12.1%, 2023年1~6月15.4%)。

S. pyogenes M1_{UK} lineage (UK系統株)

GASの分類は、病原因子として知られているM蛋白をコードする *emm* 遺伝子配列で行われ、*emm1*型であるM1型株が最も多く分離される⁴⁾。2011年以降、英国にてM1型株の中でも、特徴的な27種類の単塩基置換を有するUK系統株の分離頻度が増加し、欧州、北米、豪州等ではUK系統株がM1型株の中で主要な分離系統となっている⁵⁾。UK系統株は、UK系統株ではないM1型株 (以下、従来株) と比較し、発赤毒素の産生量が約9倍多く、伝播性も高いとされている。衛生微生物技術協議会溶血レンサ球菌レファレンスセンター⁶⁾へ集められた日本全国のSTSS患者から分離されたGASの菌株解析 (PCR法)^{7,8)} (2023年11月30日時点) によると、2018~2023年において、STSS患者から収集されたGAS 760株のうち、M1型株は215株 (28.3%)であった。そのうちUK系統株は50株 (23.3%) (2018年7株, 2019年23株, 2020年4株, 2021年1株, 2022年1株, 2023年14株), 従来株は165株 (76.7%) (2018年63株, 2019年71株, 2020年9株, 2021年6株, 2022年0株, 2023年16株)であり、M1型株に占めるUK系統株の割合は、2018年10.0%, 2019年24.5%, 2020年30.8%, 2021年14.3%, 2022年100%, 2023年46.7%であった。STSS患者の年齢中央値 [四分位範囲] はUK系統株で59歳 [37-72歳] (n=50), 従来株で65歳 [45-73歳] (n=165)であった。また、2023年8月以降、関東地方において、都道府県単位でUK系統株によるSTSS患者の集積を認めた (GAS 19株中、M1型株10株, うち9株UK系統株)。

GAS咽頭炎の発生動向 (2023年12月17日現在) (webのみ掲載図: <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2024/2/528p01f01.gif>)

GAS咽頭炎の小児科定点当たり報告数は、COVID-19

流行開始後である2020~2022年は減少していたが、2023年第33週 (8/14~8/20) から急増し、過去6年の中で、第46週 (11/13~11/19) (定点当たり報告数3.79) 以降、最高値を更新している^{9,10)}。

まとめ

2023年7月以降は、特に50歳未満を中心としてGASによるSTSS症例報告数が増加するとともに、50歳未満において報告数に占める届出時の死亡数の割合の上昇がみられた。また、GAS咽頭炎の定点当たり報告数の増加や、UK系統株の地域集積も認められた。しかし、現時点では、このGASによるSTSS症例報告数の増加、GAS咽頭炎の定点当たり報告数の増加、UK系統株との相互の関連は不明である。

現状を明らかにするためには、病原性および伝播性が高いとされるUK系統株の国内での発生状況、疫学的特徴を把握する必要があり、積極的な菌株収集、疫学情報の収集が求められる。また、公衆衛生対応として、臨床医への適切な診断、治療、報告の推奨、一般市民への感染予防策 (手指衛生, 咳エチケット) の啓発、有症状時の早期受診の推奨が必要と考えられる^{2,3,11)}。なお、菌株解析は、感染症発生動向調査に報告されたGASによるSTSS症例の一部の症例にのみしか行われておらず解釈には注意が必要である。

謝辞: 感染症発生動向調査および菌株収集や解析にご協力いただいております全国自治体, 全国医療機関, 衛生微生物技術協議会溶血レンサ球菌レファレンスセンター関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 日本感染症学会, 侵襲性A群レンサ球菌感染症 <https://www.kansensho.or.jp/ref/d28.html>
- 2) 厚生労働省検疫所FORTH, 複数国における猩紅熱と侵襲性A群溶血性レンサ球菌感染症の増加, Disease outbreak news, 2022年12月15日

https://www.forth.go.jp/topics/20221218_00002.html

- 3) World Health Organization, Increase in invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities, 12 December 2022
<https://www.who.int/europe/news/item/12-12-2022-increase-in-invasive-group-a-streptococcal-infections-among-children-in-europe--including-fatalities>
- 4) 池辺忠義ら, IASR 33: 212–213, 2012
- 5) Lynskey NN, *et al.*, Lancet Infect Dis 19: 1209–1218, 2019
- 6) IASR 33: 211–212, 2012
- 7) Zhi X, *et al.*, Emerg Infect Dis 29: 1007–1010, 2023
- 8) 国立感染症研究所, A群溶血レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 検査マニュアル (劇症型溶血性レンサ球菌感染症起因株を含む) 2024年1月版
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/streptococcusA20240112.pdf>
- 9) 国立感染症研究所, A群溶血性レンサ球菌咽頭炎
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1646-03strepta.html>
- 10) 国立感染症研究所, IDWR 2023年第43号<注目すべき感染症> A群溶血性レンサ球菌咽頭炎
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pneumococcal-m/group-a-streptococcus-idwrc/12361-idwrc-2343.html>
- 11) UK Health Security Agency, UK guidelines for the management of contacts of invasive group A streptococcus (iGAS) infection in community settings
<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/64071ec5d3bf7f25fa417a91/Management-of-contacts-of-invasive-group-a-streptococcus.pdf>

国立感染症研究所

実地疫学研究センター

光嶋紳吾 土橋西紀 島田智恵
砂川富正

実地疫学専門家養成コース (FETP)

高橋あずさ 村井晋平 伊東花江
栢谷真貴 大竹正悟

細菌第一部

池辺忠義 明田幸宏

感染症疫学センター

高橋琢理

感染症危機管理研究センター

嶋田 聡 吉見逸郎

<国内情報>

奈良県におけるパロキサビル耐性変異インフルエンザウイルスの community cluster

抗インフルエンザ薬パロキサビル マルボキシル (商品名ゾフルーザ, 以下パロキサビル) はキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤で, 2018年に日本国内で承認された。国立感染症研究所インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターと全国地方衛生研究所は共同で, 2017/18シーズンから国内におけるパロキサビル耐性ウイルスの発生動向を監視している。

2018/19および2019/20シーズンには, パロキサビルに対する感受性が低下したインフルエンザA(H1N1)pdm09およびA(H3N2)ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播を検出した¹⁻³⁾。感染伝播したウイルスは10歳未満の小児から分離され, 臨床試験でパロキサビル投与後の患者から検出されパロキサビル耐性変異として知られるPAタンパク質のE23KまたはI38T変異を有していた。これらのヒト-ヒト感染はいずれも散发例で, これまでパロキサビル耐性変異ウイルスの community cluster は世界的にも確認されたことはなかった。

本研究では, 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行下で, 3シーズンぶりにインフルエンザが再流行した2022/23シーズンに, 世界的にも初めてパロキサビル耐性変異ウイルスの community cluster を奈良県において確認したので報告する⁴⁾。

2022/23シーズンには, 奈良県保健研究センターにおいて12株のA(H3N2)ウイルスが分離された。12株のうち, 2023年2~3月にかけて38°C以上の発熱で受診した30代, 50代, 60代の外来患者3名から分離された3株のウイルス (A/奈良/10/2023, A/奈良/12/2023, A/奈良/14/2023) は, PAタンパク質にE199G変異を有していた。PA E199G変異は, パロキサビルの臨床試験においてパロキサビル投与後に検出され, パロキサビル耐性変異として知られている。PA E199は高度に保存されており, PA E199G耐性変異ウイルスの出現頻度は低いことが知られているにもかかわらず, 本研究では12株の分離株中3株がPA E199G耐性変異ウイルスであった。PA E199G耐性変異ウイルスに感染した3名の患者間に疫学的関連はなく, 検体採取前にパロキサビルの投与を受けた患者もいなかった。また, 耐性変異ウイルス3株の全ゲノム配列はほぼ同一であり, 奈良県において同一由来の耐性変異ウイルスが感染伝播し, community cluster を引き起こしたと考えられる。

3株のPA E199G耐性変異ウイルスについて, パロキサビルおよび4種類のノイラミニダーゼ阻害剤 (オセルタミビル, ペラミビル, ザナミビル, ラニナミビル) に対する感受性を調べた結果, パロキサビルに対する感受性が2022/23シーズンに分離された野生型ウ

イルスと比べて3.4-7.3倍低下していた。一方、4種類のノイラミニダーゼ阻害剤に対しては感受性を示した。

バロキサビル耐性変異ウイルスは、バロキサビル投与から3～6日後に検出されることが報告されている²⁾。これまでに報告されたバロキサビル耐性変異のうち、PA I38耐性変異の出現頻度が最も高く、さらにバロキサビルに対する感受性の低下に最も大きな影響を与えることが知られている。また、12歳未満の小児におけるPA I38耐性変異ウイルスの出現頻度は、12～64歳の患者と比べて高い^{2,5,6)}。しかしながら、本研究では、30～60代の患者でPA E199G耐性変異ウイルスのcommunity clusterが確認された。このうち2名は、インフルエンザの家族内発生で小児が先行して発症していたことが報告されているが、これらの小児の検体は入手できず、解析できなかった。一方、2023年1月末には、本研究で2023年2～3月にかけて検出された3株のPA E199G耐性変異ウイルスとほぼ同一の全ゲノム配列を持ちながら耐性変異を持たないA/奈良/3/2023が、検体採取と同日にバロキサビルを投与された10代の患者から分離された。この患者の通う学校ではインフルエンザの集団発生が報告されており、集団発生のその他の検体は入手できなかったが、バロキサビル投与と患者の体内でPA E199G耐性変異ウイルスが出現し、小児の間で先行して流行していた可能性は否定できない。PA I38耐性変異ウイルスに感染した患者では、体内でのウイルス力価の再上昇、ウイルス排出期間・罹病期間の延長が報告されている⁶⁻¹⁰⁾、PA E199G耐性変異ウイルスに感染した患者への影響は今後の検討が必要である。一般に、耐性変異ウイルスは感受性ウイルスと比べて増殖・伝播能が低いと考えられているが、PA E199G耐性変異ウイルスは、少なくとも成人でのcommunity clusterを引き起こすのに十分な増殖・伝播能を持つと考えられる。複数の耐性変異を有するウイルスは、薬剤耐性のレベルが上昇し高度耐性を示すことが知られており、PA E199G耐性変異ウイルスの流行が拡大した場合、PA E199G耐性変異とPA I38耐性変異を二重に有する高度耐性ウイルスが出現するリスクが上昇する可能性がある。

日本国内では、COVID-19の流行下でインフルエンザの陽性例が著しく減少し、2020/21および2021/22シーズンにはインフルエンザの流行はなかったが、2022/23シーズンになって3シーズンぶりにインフルエンザの再流行があった。日本国内におけるバロキサビルの医療機関への供給量は、2018/19シーズンの528万人分がピークで、インフルエンザの流行がなかった2020/21および2021/22シーズンにはそれぞれ9.7万人分および1.2万人分に激減した。一方、2022/23シーズンには71.4万人分に増加した。2023/24シーズンもインフルエンザの流行が続いており、バロキサビル耐性変異ウイルスの感染拡大について継続的な監視が

重要である。

参考文献

- 1) Takashita E, *et al.*, Euro Surveill 24: 1900170, 2019
- 2) Takashita E, *et al.*, Emerg Infect Dis 25: 2108-2111, 2019
- 3) Takashita E, *et al.*, Antiviral Res 180: 104828, 2020
- 4) Takashita E, *et al.*, Euro Surveill 28: 2300501, 2023
- 5) Omoto S, *et al.*, Sci Rep 8: 9633, 2018
- 6) Hayden FG, *et al.*, N Engl J Med 379: 913-23, 2018
- 7) Hirotsu N, *et al.*, Clin Infect Dis 71: 971-981, 2020
- 8) Sato M, *et al.*, J Infect Dis 222: 121-125, 2020
- 9) Sato M, *et al.*, J Infect Dis 224: 1735-1741, 2021
- 10) Uehara T, *et al.*, J Infect Dis 221: 346-355, 2020

国立感染症研究所

インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター

高下恵美 藤崎誠一郎 森田博子 永田志保
三浦秀佳 岸田典子 中村一哉 白倉雅之
菅原裕美 佐藤 彩 秋元未来 渡邊真治
長谷川秀樹

奈良県保健研究センター

松浦侑輝 山本紗也 千葉翔子 井上ゆみ子
美並衣織 吉川采也加 山崎聖子

全国地方衛生研究所

IASR掲載記事一部改訂と訂正のお願いとお詫び

1. 一部改訂のお願い

IASR Vol. 44 No.11, p.18掲載

<特集関連情報> 2022/23シーズンの国内における家禽および野鳥由来A/H5亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの解析
の原稿の一部に改訂がありました(当初18種類とされていた遺伝子型が17種類に変更になりました, 詳細はhttps://www.naro.go.jp/publicity_report/press/laboratory/niah/160029.htmlをご参照ください)。

それとともないIASR掲載内容も改訂いたしました。

以下に改訂原稿を掲載しておりますのでご参照ください。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2616-related-articles/related-articles-525/12375-525r07.html>

2. 訂正のお詫びとお願い

IASR Vol. 45 No.1, p.9掲載記事中に誤りがありました。

以下のように訂正くださいますよう、お願い申し上げます。

* 左側本文上から7行目

誤: COVOD-19

↓

正: COVID-19

以下に修正原稿を掲載しておりますのでご参照ください。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2618-related-articles/related-articles-527/12489-527r05.html>