



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	北海道におけるCandida albicans臨床分離株の抗真菌薬感受性についての検討 : 難治性、再発性口腔カンジダ症との関連性
Author(s)	中村, 圭佑
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15962号
Issue Date	2024-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15962
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95670
Type	doctoral thesis
File Information	Keisuke_Nakamura.pdf



博 士 論 文

北海道における *Candida albicans* 臨床分離株の抗 真菌薬感受性についての検討 ～難治性、再発性口腔カンジダ症との関連性～

令和 6 年 3 月申請

北海道大学
大学院歯学院口腔医学専攻

中村 圭佑

1. 緒言

口腔カンジダ症は口腔常在菌である *Candida* 属菌種（主に *Candida albicans*）による日和見感染症である。*Candida* は宿主の加齢や薬剤による免疫機能の低下、口腔乾燥や義歯の使用によって増殖し、口腔内の疼痛や味覚異常などの様々な症状を引き起こすことが知られている¹⁾。口腔カンジダ症は浅在性真菌症だが、誤嚥などにより肺カンジダ症からカンジダ血症などの深在性真菌症へと進展し重篤な結果となり、最悪の場合、死に至ることもある¹⁾。

病原微生物の薬剤耐性は世界的に非常に問題となっており、2050年には薬剤耐性関連感染症の死亡者数（約1,000万人）が悪性腫瘍の死亡者数（約820万人）を上回ると予想されており、先送りできない問題となっている²⁾。カンジダ症においても同様に、抗真菌薬が効かない薬剤耐性が問題になってきている。侵襲性カンジダ症において、アゾール系抗真菌薬の出現は治療成績を改善したが、同時に耐性菌の出現を招く結果となってしまった³⁾。また、抗真菌薬に暴露することで後天的に薬剤耐性を獲得する *C. glabrata* の出現頻度増加や多剤薬剤耐性を持つ *C. auris* の出現は大きな問題である^{4,5)}。

口腔カンジダ症の治療は、多くの症例では抗真菌薬投与で症状の改善が期待できるが、その一方、抗真菌薬投与で症状の改善しない症例（難治性）を経験することも少なくない。また、一度症状の改善が得られても、数カ月後に症状の再燃がみられる症例（再発性）に遭遇し治療に難渋することがある。原因は、主に免疫低下、口腔乾燥や義歯の使用等の口腔内環境など宿主側に原因があるとされているが、詳細は分かっていない。Ouchi らは北海道における口腔カンジダ症患者から分離した臨床分離株と非口腔カンジダ症患者からの臨床分離株との間で組織破壊酵素活性などの違いがあることから、カンジダ菌自体の病原性の違いも原因の一つであると報告している⁶⁾。しかし、それらの臨床分離株において他の病原性、

例えば、薬剤耐性について検討を行っていない。

そこで、本研究では、Ouchi らの採取した *C. albicans* 臨床分離株の一部を使用し、抗真菌薬感受性の比較、検討を行い、北海道における口腔カンジダ症のさらなる病態把握を目的に実験を行った。また、口腔カンジダ症と診断された患者を治療効果別に分類し、その臨床分離株の薬剤感受性の違いについても比較、検討を行い、さらなる治療効果向上のための因子を探索することにした。

2. 材料と方法

・標準株と臨床分離株

C. albicans 標準株 IFM40009 は千葉大学真菌医学研究センターより分与された。臨床分離株は 2020～2021 年に口腔内の疼痛や違和感、味覚異常、口腔粘膜異常を主訴に北海道大学病院歯科診療センターを受診し、真菌培養検査を実施、同意を得た患者から採取した 64 株であった。薬剤耐性の検討を行うため、64 株中、受診時点で過去 3 ヶ月以内に抗真菌薬療法を受けた患者から採取した 10 株を除外した。対象者全員に対し、口頭および書面にて本研究に関する詳細な説明を行い、文書による同意を得た。本研究は、北海道大学病院倫理委員会の承認を得て実施された（承認番号：020-0049）。

・検体採取方法、同定方法

検体は舌背部を滅菌済みデンタルミラーで 10 回擦過して採取した。検体は、コロニーの色調と形態からカンジダを同定できる選択寒天培地プレートである CHROMagar™プレート（関東化学、東京）に塗布した。サンプル塗布後、プレートを 36℃で 48 時間培養し、*C. albicans* と推測されるコロニー 54 株を採取した。選択した *C. albicans* と推測される株を Sabouraud broth（Oxoid-Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA）で 24 時間培養後、

ゲノム DNA を抽出し、PCR 法により 51 株を *C. albicans* と判定した⁶⁾。*C. dubliniensis* が遺伝子型 D と判定されることが既に報告されているため、遺伝子型 D の 3 株は本実験から除外した⁷⁾。同定された *C. albicans* は 1.5 mL チューブに分注し、使用するまで-80℃で凍結保存した。

・口腔カンジダ症の診断方法

真菌培養検査にてカンジダ陽性であった臨床分離株 51 株のうち、臨床医が口腔内の自覚症状、他覚所見より口腔カンジダ症と診断し、抗真菌薬療法が行われたものを口腔カンジダ症（OC）と定義した⁸⁾。真菌培養検査でカンジダ陽性であっても、臨床医が他の口腔粘膜疾患と診断したものや血液検査（血算、鉄、亜鉛、銅、ビタミン B12）で他の疾患が疑われるものは非口腔カンジダ症（nOC）と定義した。

・口腔カンジダ症の治療効果判定

抗真菌薬治療に対する反応を 14 日間の治療後と症状改善後の経過に基づいて評価した。口腔内症状に対して抗真菌薬投与を行い、治癒群と予後不良群の 2 群に分類した。具体的には、14 日間の治療後に患者の自覚症状もしくは臨床医が他覚的に口腔粘膜の改善が認められるもので、その後の症状再燃をみとめないものを治癒群、14 日間の治療後に患者の自覚症状、もしくは口腔内の他覚症状が改善しないものを難治性群、14 日間の治療後に症状改善後、患者の自覚症状、もしくは口腔内の他覚症状が再度出現、症状増悪したものを再発性群とし、難治性群と再発性群を合わせて予後不良群と定義した。

・薬剤感受性試験

標準株と臨床分離株の抗真菌薬感受性は National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) により推奨されている M27-A3 ブロス微量希釈法で測定した⁹⁾。試験

対象薬剤は、ミカファンギン (MCFG)、カスポファンギン (CPFG)、アムホテリシン B (AMPH-B)、フルシトシン(5-FC)、フルコナゾール(FLCZ)、イトラコナゾール(ITCZ)、ボリコナゾール(VRCZ)、ミコナゾール(MCZ)の 8 剤である。キットは酵母様真菌 DP‘栄研’ (栄研化学) を使用した。製造者の指示に従い、菌液の濃度を調製し、96 ウェルマイクロプレートに各薬剤につき 2 倍希釈した 10 濃度分にそれぞれ接種した。判定時間は薬剤ごとに異なり、MCFG、CPFG は 24 時間、AMPH-B およびアゾール系抗真菌薬 (FLCZ、ITCZ、VRCZ、MCZ) は 24 時間または 48 時間、5-FC に対しては 48 時間とし、AMPH-B は完全発育阻止を、それ以外の薬剤はポジティブコントロールに対して 50%発育阻止 (培養の濁度をポジティブコントロールの 50%に減少させる薬剤濃度) を最小発育阻止濃度 (MIC) とした。MIC50 および MIC90 は、それぞれ 50%および 90%の臨床分離株の発育を抑制するのに必要な濃度である。測定法はマイクロプレートを振盪することでウェル内の菌液を均一に懸濁し、マイクロプレートリーダーを用いて懸濁液の 630nm における吸光度の測定を行った。得られた MIC 値の解釈は、アゾール系抗真菌薬においてはトレーリング発育の可能性があるので慎重に行った¹⁰⁾。トレーリング発育株とは 24 時間で感受性を示さないが、48 時間では感受性を示す菌株のことであり、その場合は NCCLS で定められている通り、24 時間での MIC を採用した。感受性の判定は NCCLS の M27-S3¹¹⁾に準じ、S (感受性)、I (中等度耐性) または SDD (用量依存的感受性)、R (耐性) の 3 群に分類した (表 1)。

M27-S3 に基準値の記載がない AMPH-B は European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 基準¹²⁾を採用し R (耐性) $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 、MCZ は NCCLS M27-S3、EUCAST とともに基準がなく、今回 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ を低感受性と定義した。

・統計解析

臨床分離株の抗真菌薬感受性について、薬剤間の耐性出現率の差の検定には Fisher の正確確率検定を用いた。薬剤耐性出現率の 95%信頼区間 (CI) 推定には Clopper-Pearson 法

を用いた。OC 由来株と nOC 由来株間での耐性株の出現率の差は Pearson の χ^2 検定 (連続修正あり)、治癒群と比較した予後不良群の耐性株の出現率の関連性は Pearson の χ^2 検定し、クラメールの連関係数 (V) を用いて評価した。全ての検定で有意水準を 5% とした。ソフトウェアは Microsoft® Excel for Mac バージョン 16.79 と R version 4.2.2 (2022-10-31 ucrt) Copyright (C) 2022 The R Foundation for Statistical Computing を使用した。

3. 結果

・患者背景

平均年齢は患者全体 (51 人) で 69.6 (± 11.0) 歳、OC 患者 (36 人) で 68.1 (± 11.4) 歳、nOC 患者 (15 人) で 73.3 (± 9.4) 歳であった。性差は患者全体で男性 16 人、女性 35 人、OC 患者で男性 13 人、女性 23 人、nOC 患者で男性 3 人、女性 12 人であった。治療効果別の分類については治癒群 17 人、予後不良群 15 人、転帰不明 4 人であった。

・薬剤感受性試験

今回の結果では臨床分離株 51 株の多くは、8 剤いずれに対しても比較的低い MIC を示した。ただ、臨床分離株の抗真菌薬感受性で、薬剤間に耐性出現率に違いが認められた (Fisher 検定の P 値 = 0.00176 < 0.05)。具体的には、薬剤別の結果は以下の通りであった (表 2)。MCFG の MIC は $\leq 0.015 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、47/51 株 (92.1%) が ≤ 0.015 であり、耐性株は認めなかった。CPFG の MIC は $0.06 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ の範囲に 50/51 株 (98.0%) が分布し、 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ を示す耐性株を 1/51 株 (2.0%) 認めた。AMPH-B の MIC は $\leq 0.03 \sim 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、38/51 株 (74.5%) が ≤ 0.03 と狭い分布を示し、耐性株は認めなかった。5-FC の MIC は $\leq 0.125 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ にほとんどの株が分布し、44/51 株 (86.2%) が ≤ 0.125 で低い MIC を示した。 $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ を示す耐性株を 1/51 株 (2.0%) のみ認めた。FLCZ の MIC は $\leq 0.125 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ にほとんどの株が分布し、19/51 株 (37.2%) が ≤ 0.125 であっ

た。64 μ g/mL 以上を示す耐性株を 1/51 株 (2.0%) のみ認めた。ITCZ の MIC は $\leq 0.015 \sim 1 \mu$ g/mL に多くの株が分布し、24/51 株 (47.1%) が ≤ 0.015 であった。1 μ g/mL 以上を示す耐性株を 7/51 株 (13.7%) 認めた。VRCZ の MIC は $\leq 0.015 \sim 0.125 \mu$ g/mL、40/51 株 (78.4%) が ≤ 0.015 で、耐性株は認めなかった。MCZ の MIC は $\leq 0.03 \sim 1 \mu$ g/mL、24/51 株 (47.1%) が ≤ 0.03 であった。16 μ g/mL 以上の低感受性株を 2/51 株 (3.9%) 認めた。分離株 1 株 (No.8) で FLCZ、ITCZ と MCZ の 3 薬剤に交差耐性を認めた。一方、別の分離株 1 株 (No.47) は MCZ 耐性であったが、FLCZ と ITCZ には交差耐性を示さなかった (表 3)。

C. albicans 標準株 IFM40009 での薬剤感受性試験の結果は MCFG : $\leq 0.015 \mu$ g/mL、CPFG : 0.06μ g/mL、AMPH-B : 0.03μ g/mL、5-FC : $\leq 0.125 \mu$ g/mL、FLCZ : 0.25μ g/mL、ITCZ : 0.015μ g/mL、VRCZ : $\leq 0.015 \mu$ g/mL、MCZ : 0.03μ g/mL であった。標準株と臨床分離株との MIC 比較においては、MCFG では 4 株 (7.8%)、CPFG では 26 株 (51.0%)、AMPH-B では 3 株 (5.9%)、5-FC では 7 株 (13.7%)、FLCZ では 13 株 (25.5%)、ITCZ では 12 株 (23.5%)、VRCZ では 11 株 (21.6%)、MCZ では 20 株 (39.2%) の臨床分離株が標準株よりも高い MIC を示した。

耐性株 10/51 株 (16.7%) のうち、OC 由来株で 6/36 株 (16.7%) (95%CI : 6.4~32.8%)、n OC 由来株で 4/16 株 (25.0%) (95%CI : 7.3~52.4%) を認めた (表 4-1、表 4-2)。OC 由来株と n OC 由来株の間での耐性株の出現率に有意差を認めなかった ($p=0.75$ 、Pearson の χ^2 検定 (連続修正あり))。OC 由来株と n OC 由来株とを比較して MIC₅₀、MIC₉₀ に違いはほとんど認めなかった (表 5-1、表 5-2)。

治療効果別の MIC 比較においては、耐性菌は治癒群で 1/17 株 (5.9%)、予後不良群で

5/15 株 (33.3%) を認め、治癒群と予後不良群の耐性株の出現率に有意な関連を認めた ($p = 0.047 < 0.05$ 、Pearson の χ^2 検定、 $V=0.35$) (表 6-1、6-2、表 6-3)。2 群で MIC50 に違いはほとんど認めなかったが、5-FC、FLCZ、ITCZ、VRCZ、MCZ の MIC90 では治癒群と比較して予後不良群で高値を示した (表 7-1、7-2)。

4. 考察

今回の研究は口腔からの臨床分離株を使用し、抗真菌薬感受性の比較、検討を行った。本邦では、須藤らが OC または食道カンジダ症の AIDS 患者から臨床分離された 74 株の *Candida* に対する抗真菌薬感受性を in vitro で評価した¹³⁾。また、Kamikawa らは鹿児島大学病院における口腔からの臨床分離株を用いて抗真菌薬感受性を in vitro で評価した^{14,15)}。北海道における同様の報告はなく、渉猟しうる範囲では本研究が初めてである。

今回の結果より、北海道における臨床分離株の抗真菌薬感受性で、薬剤間に耐性出現率に違いが認められた (Fisher 検定の P 値 = 0.00176 < 0.05)。薬剤別耐性出現率では、MCFG0% (95%CI: 0~7.0%)、CPFG2.0% (95%CI: 0~10.4%)、AMPH-B0% (95%CI: 0~7.0%)、5-FC2.0% (95%CI: 0~10.4%)、FLCZ2.0% (95%CI: 0~10.4%)、ITCZ13.7% (95%CI: 5.7~26.2%)、VRCZ0% (95%CI: 0~7.0%)、MCZ3.9% (95%CI: 0.5~13.4%) であった。Kamikawa らは *C. albicans* 分離株は試験したすべての薬剤 (96.1~100.0%) に感受性であったと報告している^{14,15)}。今回われわれの結果においては ITCZ で高い耐性出現率が検出されてものの、それ以外では耐性出現率 0~3.9%であったことから前述の報告と近い結果となった。

口腔カンジダ症の発症と関連する要因は様々報告されているが、薬剤耐性についての検討は行われていない¹⁶⁾。そこで本研究では、OC 由来株と nOC 由来株の間での耐性株の出

現率を比較し、薬剤耐性が口腔カンジダ症発症と関連があるかを検討した。OC 由来株と n OC 由来株で比較した結果より、耐性株 10/51 株 (19.6%) のうち、OC 由来株で 6/36 株 (16.7%) (95%CI: 6.4~32.8%)、n OC 由来株で 4/15 株 (26.7%) (95%CI: 7.8~55.1%) を認めた。OC 由来株と n OC 由来株の間での耐性株の出現率に有意差は認めなかったことから ($p=0.75$ 、Pearson の χ^2 検定 (連続修正あり))、薬剤耐性は北海道における口腔カンジダ症発症の有意な関連因子とは見出すことは出来なかった。ただし、サンプルサイズが小さいため、有意な差が検出できなかった可能性は考えられる。

また、本研究では、耐性株出現が治療成績に関連するか検討した。治療効果別の結果より、耐性菌は治癒群で 1/17 株 (5.9%)、予後不良群で 5/15 株 (33.3%) を認め、治癒群と比較した予後不良群の耐性株の出現率は有意に高かった ($p = 0.047 < 0.05$ 、Pearson の χ^2 検定、 $V=0.35$)。このことから、*C. albicans* 臨床分離株の薬剤耐性が治療効果に関係し、薬剤耐性が口腔カンジダ症治療の予後の有意な因子であることを示唆していると考えられた。

今回、治療で実際に投薬された薬剤と薬剤感受性試験で耐性を認めた薬剤が一致した症例は 1 例もみられなかった (表 3)。しかし、今後耐性株が増加してきた場合に、投与された薬剤に耐性があるにも関わらず抗真菌薬感受性試験を行われないうまま、その薬剤を長期的、または繰り返し使用されてしまうことにより、治療が奏功しない、または長期化する事例が頻発する可能性は考えられる。適切に薬剤感受性試験を行うことが、難治性や再発性の口腔カンジダ症の発生の予防、あるいは完全な治癒に必要と考えられる。

この研究では口腔カンジダ症の診断方法について留意点がある。今回、我々は口腔カンジダ症の診断を客観的指標としては培養検査陽性のみに基づいて行った。しかし、本来は一般には口腔カンジダ症の診断には培養検査陽性に加え、直接顕微鏡検査を行い、仮性菌糸を確

認し確定診断を得る必要がある¹⁷⁾。一方で、実際には最終的には抗真菌薬療法を行うかどうかは客観的指標ではなく臨床医の判断に依存しているのも事実であり、今後の臨床検体による口腔カンジダ症研究のために、診断上の統一された基準の確立が必要であると思われる。

今後、引き続きサンプルサイズを大きくするとともに、*C. albicans* 以外のカンジダ属(non-*albicans Candida*)の臨床分離株に関しても調査を行うことで、難治性や再発性の口腔カンジダ症治療の成功に貢献したい。

5. 結論

- ・現時点で北海道における口腔から分離された *C. albicans* 臨床分離株の薬剤耐性出現率は低いことが明らかになった。
- ・調査した 8 種の薬剤間に薬剤耐性出現頻度に違いを認めた。
- ・OC 由来株と n OC 由来株で薬剤耐性出現率に有意な差を認めなかった。
- ・治療により治癒した口腔カンジダ症由来の臨床分離株と比較して、難治性や再発性由来の臨床分離株で薬剤耐性が多くみられ、このことは難治性や再発性の原因の一つである可能性を示唆している。

6. 謝辞

今回の研究を行うにあたり、北海道大学大学院歯学研究院口腔診断内科学教室の北川善政先生、佐藤淳先生、坂田健一郎先生はじめ医局員の皆様方、並びに口腔分子微生物学教室の指導教官の長谷部晃先生、鈴木志穂先生、李智媛先生にご指導頂きました。この場をお借りして深謝申し上げます。

7. 参考文献

- 1) Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA: Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *Journal of Fungi*, 6: 15, 2020.
- 2) O'Neill J: Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Government of the United Kingdom, 2016.
- 3) Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA: International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, *Canada*, and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol*, 36: 1886-1889, 1998.
- 4) 廣瀬 由紀, 田渕 経司: *Candida auris*. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌, 2: 1-5, 2022.
- 5) Clark-Ordóñez I, Callejas-Negrete OA, Aréchiga-Carvajal ET, Mouriño-Pérez RR: *Candida* species diversity and antifungal susceptibility patterns in oral samples of HIV/AIDS patients in Baja California, Mexico. *Medical Mycology*, 55: 285-294, 2016.
- 6) Ouchi C, Hasebe A, Sakata K-i, Sato J, Yamazaki Y, Ohga N, Kitagawa Y: Genotypes and virulence-related activities of *Candida albicans* derived from oral cavity of patients in Hokkaido. *Archives of Oral Biology*, 157: 105827, 2024.
- 7) De Luca C, Guglielminetti M, Ferrario A, Calabr M, Casari E: Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility. *New Microbiol*, 35: 459-468, 2012.
- 8) Hato H, Sakata KI, Sato J, Hasebe A, Yamazaki Y, Kitagawa Y: Factor associated with oral candidiasis caused by co-infection of *Candida albicans* and *Candida glabrata*: A retrospective study. *J Dent Sci*, 17: 1458-1461, 2022.
- 9) Institute CaLS. Reference Method for Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard—Third Edition. CLSI document M27-A3. Wayne, Pennsylvania. (2008).
- 10) Arthington-Skaggs BA, Lee-Yang W, Ciblak MA, Frade JP, Brandt ME, Hajjeh RA, Harrison LH, Sofair AN, Warnock DW: Comparison of visual and spectrophotometric methods of broth microdilution MIC end point determination and evaluation of a sterol quantitation method for in vitro susceptibility testing of fluconazole and itraconazole against trailing and nontrailing *Candida* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 46: 2477-2481, 2002.
- 11) Institute CaLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of

- yeasts : third informational supplement M27-S3. Wayne, Pennsylvania. (2008).
- 12) Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W: EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST)*. *Clinical Microbiology and Infection*, 18: E246-E247, 2012.
 - 13) 須藤 貴子, 榎村 浩一, 川田 かおる, 伊藤 章, 岡 慎一, 内田 勝久, 山口 英世: 微量液体希釈法による口腔・食道カンジダ症分離株の感受性試験 各種抗真菌薬の in vitro 活性と fluconazole の in vitro/in vivo 活性相関. *日本化学療法学会雑誌*, 45: 115-122, 1997.
 - 14) Kamikawa Y, Nagayama T, Fujisaki J, Hirabayashi D, Kawasaki K, Hamada T, Mori Y, Kamikawa Y, Mukai H, Sato T, Sugihara K: Clinical study on anti-fungal drug activity against clinically isolated strains of oral *Candida* species. *Oral Science International*, 10: 87-94, 2013.
 - 15) Kamikawa Y, Mori Y, Nagayama T, Fujisaki J, Hirabayashi D, Sakamoto R, Hamada T, Sugihara K: Frequency of clinically isolated strains of oral *Candida* species at Kagoshima University Hospital, Japan, and their susceptibility to antifungal drugs in 2006–2007 and 2012–2013. *BMC Oral Health*, 14: 14, 2014.
 - 16) 酒井 克彦, 森田 奈那, 三邊 正樹, 鶴見 惇, 秀島 能, 松本 祐介, 小松 万純, 本田 健太郎, 野村 武史, 松浦 信幸: 口腔カンジダ症患者の臨床的検討. *Journal of Japanese Society of Oral Medicine*, 27: 59-65, 2021.
 - 17) 上川 善昭: 口腔カンジダ症と治療. *歯科薬物療法*, 41: 35-42, 2022.

表 1：抗真菌薬感受性試験の判定基準（ $\mu\text{g/mL}$ ）

抗真菌薬	S	I (SDD)	R
MCFG	≤ 2	-	≥ 4
CPFG	≤ 2	-	≥ 4
AMPH-B	≤ 1	-	≥ 2
5-FC	≤ 4	8～16	≥ 32
FLCZ	≤ 8	16～32	≥ 64
ITCZ	≤ 0.125	0.25～0.5	≥ 1
VRCZ	≤ 1	2	≥ 4
MCZ	-	-	≥ 16

S：感受性、I：中等度耐性（SDD：用量存の感受性）、R：耐性

表 2：臨床分離株全体の抗真菌薬感受性試験での MIC (μg/mL)

抗真菌薬	MIC (μg/mL)															合計	S	I(SDD)	R
	≤0.015	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥64				
MCFG	47	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0****				51	51	-	0
CPFG		0*	0	25	20	4	1	0	0	0	0	1****				51	50	-	1
AMPH-B		38*	10	3	0	0	0	0	0	0	0	0****				51	51	-	0
5-FC				44**	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	51	50	0	1
FLCZ				19**	13	6	3	3	6	0	0	0	0	0	1	51	50	0	1
ITCZ	24	15	0	1	0	2	2	6	0	0	1***					51	40	4	7
VRCZ	40	3	4	2	2	0	0	0	0	0	0***					51	51	0	0
MCZ		24*	7	8	8	1	0	1	0	0	0	2****				51	49	-	2

* : ≤0.03 μg/mL、** : ≤0.125 μg/mL、*** : ≥4 μg/mL、**** : ≥8 μg/mL

表 3：耐性株を認めた患者の治療背景と抗真菌薬感受性試験結果（ $\mu\text{g/mL}$ ）

サンプルNo.	年齢	性別	OC/ n OC	投薬した薬剤	症状効果	抗真菌薬感受性							
						MCFG	CPFG	AMPH-B	5-FC	FLCZ	ITCZ	VRCZ	MCZ
No.8	46	M	OC	AMPH-B	予後不良	×	×	×	×	○ (≧64)	○ (≧8)	×	○ (≧16)
No.11	70	M	OC	AMPH-B	予後不良	×	×	×	×	×	○ (1)	×	×
No.27	64	F	OC	MCZ	予後不良	×	×	×	×	×	○ (1)	×	×
No.34	80	M	OC	AMPH-B	治癒	×	×	×	×	×	○ (1)	×	×
No.41	73	F	OC	MCZ	予後不良	×	×	×	○ (≧64)	×	×	×	×
No.47	83	F	OC	AMPH-B	予後不良	×	×	×	×	×	×	×	○ (≧16)
No.18	79	F	nOC	-	-	×	×	×	×	×	○ (1)	×	×
No.25	72	F	nOC	-	-	×	×	×	×	×	○ (1)	×	×
No.29	71	F	nOC	-	-	×	×	×	×	×	○ (1)	×	×
No.30	76	F	nOC	-	-	×	○ (≧16)	×	×	×	×	×	×

表中の用語説明 OC：口腔カンジダ症、nOC：非口腔カンジダ症、抗真菌薬感受性結果→○：耐性（括弧の中は MIC を示す）、×：感受性または中等度耐性（用量存的感受性）

表 4-1 : OC 由来株の抗真菌薬感受性試験での MIC ($\mu\text{g/mL}$)

抗真菌薬	MIC ($\mu\text{g/mL}$)															
	≤ 0.015	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 64	合計
MCFG	33	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0****				36
CPFG		0*	0	20	15	0	1	0	0	0	0	0****				36
AMPH-B		28*	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0****				36
5-FC				30**	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	36
FLCZ				15**	9	5	1	1	1	4	0	0	0	0	1	36
ITCZ	21	9	0	1	0	1	0	0	3	0	0	1***				36
VRCZ	30	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0***				36
MCZ		19*	7	4	3	1	0	0	0	0	0	0	2****			36
																34
																2

* : $\leq 0.03 \mu\text{g/mL}$, ** : $\leq 0.125 \mu\text{g/mL}$, *** : $\geq 4 \mu\text{g/mL}$, **** : $\geq 8 \mu\text{g/mL}$

表 5-1：臨床分離株全体、OC 由来株、nOC 由来株の抗真菌薬感受性試験における MIC50
(μ g/mL)

抗真菌薬	全体	OC由来株	nOC由来株
MCFG	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
CPFG	0.125	0.06	0.125
AMPH-B	0.015	0.015	0.015
5-FC	0.06	0.06	0.06
FLCZ	0.125	0.125	0.125
ITCZ	0.015	≤ 0.015	0.015
VRCZ	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
MCZ	0.03	0.015	0.06

表 5-2：臨床分離株全体、OC 由来株、nOC 由来株の抗真菌薬感受性試験における MIC 90
($\mu\text{g/mL}$)

抗真菌薬	全体	OC由来株	nOC由来株
MCFG	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
CPFG	0.25	0.125	0.25
AMPH-B	0.03	0.03	0.03
5-FC	0.125	0.125	0.06
FLCZ	2	2	2
ITCZ	1	1	1
VRCZ	0.03	0.03	0.03
MCZ	0.125	0.125	0.125

表 6-1 : OC 由来株のうち、治癒群の抗真菌薬感受性試験での MIC ($\mu\text{g/mL}$)

抗真菌薬	MIC (μg/mL)															合計	S	I(SDD)	R
	≦0.015	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≧64				
MCFG	16	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0****				17	17	-	0
CPFG		0*	0	9	0	7	1	0	0	0	0	0****				17	17	-	0
AMPH-B		15*	0		2	0	0	0	0	0	0	0****				17	17	-	0
5-FC				15**	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	17	0	0
FLCZ				6**	5	4	0	0	2	0	0	0	0	0	0	17	17	0	0
ITCZ	12	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0***				17	15	1	1
VRCZ	15	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0***				17	17	0	0
MCZ		10*	2	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0****			17	17	-	0

* : $\leq 0.03 \mu\text{g/mL}$, ** : $\leq 0.125 \mu\text{g/mL}$, *** : $\geq 4 \mu\text{g/mL}$, **** : $\geq 8 \mu\text{g/mL}$

表 6-2：OC 由来株のうち、予後不良群の抗真菌薬感受性試験での MIC (μ g/mL)

抗真菌薬	MIC (μ g/mL)														
	≤ 0.015	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 64
MCFG	14	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0****	15	15	15
CPFG		0*	0	8	7	0	0	0	0	0	0	0****	15	15	15
AMPH-B		12*	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0****	15	15	15
5-FC				11**	2	1	0	0	0	0	0	0	15	14	14
FLCZ				5**	4	1	1	1	1	2	0	0	15	14	14
ITCZ	6	5	0	1	0	0	0	2	0	0	1***		15	12	12
VRCZ	11	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0***		15	15	15
MCZ		6*	4	1	1	1	0	0	0	0	0	2****	15	13	13

* : $\leq 0.03 \mu$ g/mL、** : $\leq 0.125 \mu$ g/mL、*** : $\geq 4 \mu$ g/mL、**** : $\geq 8 \mu$ g/mL

表 7-1：OC 由来株のうち治療効果別に分類した場合の MIC50 (μ g/mL)

抗真菌薬	OC由来株	治癒群	予後不良群
MCFG	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
CPFG	0.06	0.06	0.06
AMPH-B	0.015	0.015	0.015
5-FC	0.06	0.06	0.06
FLCZ	0.125	0.125	0.125
ITCZ	≤ 0.015	≤ 0.015	0.015
VRCZ	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
MCZ	0.015	0.015	0.03

表 7-2 : OC 由来株のうち治療効果別に分類した場合の MIC90 (μ g/mL)

抗真菌薬	OC由来株	治癒群	予後不良群
MCFG	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
CPFG	0.125	0.25	0.125
AMPH-B	0.03	0.06	0.03
5-FC	0.125	0.125	0.25
FLCZ	2	2	4
ITCZ	1	0.25	1
VRCZ	0.03	0.015	0.6
MCZ	0.125	0.125	16