

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域病態検査学教育研究分野 氏名 平野龍一
<p>(論文題目) Impact on antifungal susceptibility patterns of previous vs. revised Clinical and Laboratory Standards Institute breakpoints for <i>Candida</i> species isolated from candidemia: experience of two tertiary care institutions in Japan.</p> <p>(カンジダ血症患者より分離されたカンジダ属菌への修正版 Clinical and Laboratory Standards Institute 感性基準による抗真菌薬感受性結果への影響に関する研究)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>背景: カンジダ血症は致死率が高く、眼内炎や心内膜炎など多様な合併症を伴うことから、臨床上重要な疾患である。様々なカンジダ属菌がカンジダ血症の起因菌となり、抗真菌薬への感受性は菌種間で大きく異なる。そのため、各地域での分離菌傾向と抗真菌薬感受性を把握し、予後改善に寄与する医療行為を同定することは、本疾患の適切な治療管理に重要である。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)は近年、カンジダ属菌に対する抗真菌薬の感性基準を修正し、菌種毎に異なる基準を設定した(revised CLSI breakpoints (R-BP)). R-BP と従来の菌種非特異的な感性基準値(previous CLSI breakpoint (P-BP))での、カンジダ属菌の抗真菌薬耐性株の検出性能を比較した研究は乏しい。R-BP による耐性株検出性能を評価することは、適切な抗真菌薬治療に重要である。本研究は R-BP を用いることによるカンジダ属菌に対する抗真菌薬感受性傾向への影響を評価すること、ならびにカンジダ血症患者における予後予測因子の同定を主たる目的とし実施した。</p> <p>対象と方法: 2007 年 1 月から 2016 年 12 月にかけて、青森県立中央病院と弘前大学医学部附属病院において血液培養から 1 セット以上カンジダ属菌が分離され、カンジダ血症と診断された計 187 例、分離されたカンジダ属菌 193 株を対象とした。菌種非特異的な CLSI M27-A3 に基づく感受性結果を P-BP とし、菌種特異的な CLSI M59 もしくは M60 に基づく結果を R-BP とした。R-BP での判定上非感性であった抗真菌薬が投与された症例を不適切治療とした。診断後 30 日以内の死亡率を主たる予後指標とし、多変量 Cox's ハザード分析により予後予測因子を同定した。本研究計画は、弘前大学大学院医学研究科 倫理審査委員会の承認を得て実施した(迅速審査整理番号; 2017-1072)。患者の匿名性</p>	

を確保しながら診療記録と細菌検査結果に基づき調査した.

結果: カンジダ血症の発生率は、0.045 cases/1,000 in-patients であった.分離菌の内訳は、*C. albicans* 39.3%、*C. parapsilosis* 27.4%、*C. glabrata* 10.3%、*C. guilliermondii* 9.3%、*C. tropicalis* 3.6%、*C. krusei* と *C. pelliculosa* がそれぞれ 0.5%、同定不能な other *Candida* species が 8.8%であった. R-BP に基づき抗真菌薬への感受性を評価した結果、fluconazole (FLCZ) (P-BP; 93.0% vs. R-BP; 79.4%)、および voriconazole (VRCZ) (P-BP; 97.2% vs. R-BP; 91.0%)への感受性率で有意な低下を認めた. Micafungin、amphotericin B への感受性率は差が無かった. 個々の菌種では、*C. parapsilosis*、*C. glabrata*、*C. tropicalis* のアゾール系抗真菌薬に対する感受性率が、R-BP では従来基準である P-BP と比較して低下傾向を認めた. 抗真菌薬の全身投与が実施された症例のうち、約 10%が R-BP での判定上不適切な治療であった. 30 日以内の死亡率は 29.4%であった. 多変量 Cox's ハザード分析の結果、年齢、呼吸器疾患、*C. albicans*、抗真菌薬の未投与が有意な予後悪化因子である一方、血清アルブミン値、*C. parapsilosis*、外科系病棟、中心静脈留置カテーテル (central venous catheter (CVC))の抜去、血液培養の再検によるカンジダ属菌の陰性化確認が有意な予後改善因子であった.

結論: 早期の抗真菌薬治療に加えて、CVC 抜去による感染巣の除去と血液培養の陰性化確認が、治療に関連する予後因子であった. R-BP は従来基準と比較し、FLCZ や VRCZ などアゾール系抗真菌薬への耐性株を効率的に検出し、そうした傾向は non-*albicans* カンジダ属菌にて顕著であった. 本研究は、カンジダ血症患者より分離されたカンジダ属菌での抗真菌薬感受性検査の実施と、R-BP に基づく感受性判定の重要性を支持する結果であった.