

病原カンジダ菌種の多様化とその医真菌学的インパクト

Variegation of pathogenic *Candida* species and its impact on medical mycology

やま ぐち ひで よ
山口 英 世
Hideyo YAMAGUCHI

はじめに

重篤な真菌感染症のなかで最も高い頻度で発生するのは、いうまでもなくカンジダ血症（血流カンジダ感染症）に代表される侵襲性カンジダ感染症（以下カンジダ症と略します）です^{1, 2)}。1980 年代以降、カンジダ症の治療に有効な抗真菌薬がいくつも臨床に導入されてきましたが、本症の発生頻度は減少する気配がありません。その理由としては、(i) 免疫能が低下した高齢者の増加、(ii) 血液疾患患者やがん患者に対する強力な治療（抗がん療法や免疫抑制療法）による好中球減少期間の遷延、(iii) 広域・複数または長期間の抗菌薬の使用による細菌感染症以外の日和見感染（つまり真菌感染）リスクの増大、(iv) 骨髄（または造血幹細胞）移植、固型臓器移植の普及、(v) 体内留置医療器具（血管カテーテル、プロテーゼなど）の汎用、といった宿主側の様々な要因があげられています³⁻⁶⁾。さらに病原体（*Candida*）側の要因として、抗真菌薬（特にアゾール系薬）耐性株の増加に加えて、原因菌種の多様化が進んでおり、感染患者の的確なマネジメントに欠かせない適切な抗真菌薬の選択はますますむずかしい状況に追い込まれているといっても過言ではありません^{3, 7)}。その結果、今やカンジダ症は、集中治療室などにおいては 4 番目に多い血流感染症となり、その死亡率は 23～53%にものぼると報告されています^{6, 7)}。

カンジダ症の原因菌としては、*Candida albicans* のほかに non-*albicans Candida* spp. 4 菌種（*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*）が以前からよく知られており、これらの菌種によるカンジダ血症の疫学、臨床、微生物学などに関してはすで

に多くの知見が集積されています^{6, 8-13)}。ところが、それ以外の non-*albicans Candida* spp. となると、比較的高い頻度で出現する *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis* などですら限られたデータしか得られていません¹⁴⁻¹⁷⁾。これらの菌種を含めて、一般に non-*albicans Candida* spp. は抗真菌薬感受性が低いとされています^{14, 18-20)}。したがって、カンジダ症の主要な原因菌種だけではなく、出現頻度をもっと低い（しかし抗真菌薬療法に反応しにくい）菌種についても出来る限り理解と認識を深めておくことがカンジダ症患者の臨床的マネジメントのレベル向上に不可欠と考えられます。

そこで、まれにしか出現しないものも含めて、カンジダ症の原因菌として知られる各菌種の疫学、分類学、抗真菌薬感受性、同定法などをまとめてみました。

I. 原因菌種の疫学

1980 年代までは、カンジダ症の原因菌といえば圧倒的多数が *C. albicans* で占められていました¹³⁾。そして non-*albicans Candida* spp. と総称されるその他の原因菌としては、*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, *C. kefyr* といったいくつかの限られた菌種が知られているだけでした²¹⁾。しかし 1990 年代に入ると、この状況に大きな変化があらわれました。最も目立つのは、*C. albicans* の菌種分布比率の低下傾向、いいかえれば non-*albicans Candida* spp. の比率が徐々に上昇したことであり、特に *C. glabrata* は *C. tropicalis* や *C. parapsilosis* を凌ぐ増加ぶりを示しました^{13, 22-29)}。

考えられる理由はいくつかあります。第1は、1990年代初めにフルコナゾール (FLCZ) が臨床導入されたことです。このアゾール系抗真菌薬は、*C. albicans* に対する良好な活性、高い安全性、経口的にも非経口的にも投与可能、好適な薬物動態と薬力的プロファイルなど、アムホテリシン B (AMPH) をはじめとする既存の抗真菌薬に優る数々の長所をもっているために、カンジダ症その他の真菌症の治療に広く使用されるようになりました。そればかりではありません。好中球減少症など高い感染リスクをもつ患者に対する予防目的で、しかも多くの場合、低用量で投与される例も急増しました。今のところ確たる証拠はありませんが、こうした FLCZ の濫用ともいえる過剰な使用が大きな選択圧として働いた結果、カンジダ症原因菌の疫学に多大な変化を与えた可能性があることは多くの専門家が指摘するところ³⁰⁾です。第2の理由は、それ以前に比べて世界のより広い地域で、より多様な患者集団について疫学的サーベイランスが行われるようになったことです。カンジダ症原因菌の菌種分布が調査対象とする患者集団や地域の違いに大きく影響されることは、多くのグローバルサーベイランスの成績から明らかです。3番目の理由としては、血液悪性腫瘍患者に代表されるような免疫能が著しく低下した患者の増加があげられます。こうした患者では、病原性がそれほど高くなくとも体温 (37℃) 附近の温度で発育できる菌種ならば感染を成立させる潜在的能力をもつことになります。その結果、これまで自然環境中にしか生息していなかった腐生菌が次々と“emerging fungal pathogen” (正式な訳語がないのでここでは「新出現病原真菌」とよぶことにします) と化してカンジダ症を引き起こすようになったために、原因菌種の多様化を招いたと推測されます^{31, 32)}。

こうして多様化したカンジダ症原因菌の菌種分布は現在どのような状況にあるのでしょうか。これを知るためには、正確な菌種同定を伴った大規模な疫学サーベイランスのデータが不可欠です。しかも菌種同定は、以前から知られている主な原因菌ばかりではなく、まれにしか検出されない「新出現病原真菌」についても漏れなく行われていることが必要条件となります。もし分布比率が0.1%以下のまれな菌種まで調べようとするなら、少なくとも数千株の分離株を収集し解析しなければなりません。そうし

た大規模サーベイランスはこれまでごく少数しか実施されてきませんでした。その代表例とされるのが ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Program (以下 ARTEMIS サーベイランスと略します) です。このサーベイランス研究を主宰した Pfaffer & Diekema¹³⁾ のレビューによりますと、1997年から2003年までの6.5年間に39ヶ国の127医療施設から毎年収集されたカンジダ症患者からの分離株134,715株が解析されました。この超大規模の疫学研究は、近年の原因菌種の世界的な出現状況とその年次推移をうかがい知るうえで最も信頼できる知見を提供してくれました。菌種分布に関する主な結果は次の通りです。(i) *C. albicans* は原因菌種の60%以上を占めてダントツ1位である。(ii) 続く2位から5位までを *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* および *C. krusei* がそれぞれ占め、これら4菌種の分布比率をを合すると22~30%にもなる。(iii) 6~8位にランクされるのは *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* および *C. kefyr* (ただし順番は必ずしもこの通りではない) の3菌種であるが、その合計分布比率は2%以下にとどまる。

この菌種分布パターンは、少なくとも2007年までは変わっておらず²²⁾、したがって少なくともグローバルレベルでは安定した状況で推移していると考えられます。そのほか ARTEMIS サーベイランスのデータには、0.1%以上の比率で出現する菌種として *C. inconspicua*, *C. famata*, *C. rugosa*, *C. dubliniensis*, *C. norvegensis* が、さらに0.1%以下のきわめて低い比率の菌種として *C. lipolytica*, *C. sake*, *C. pelliculosa*, *C. apicola*, *C. zeylanoides* など合計18菌種が、各々含まれています^{13, 22)}。これに他の疫学研究のデータや新しい分類学的知見を加えて、Johnson³³⁾ は、ヒト感染症に関与する *Candida* spp.として43菌種をあげ、それを出現頻度の高さに基づいて、“common species” (*C. albicans* ほか主要8菌種)、“less common species” (*C. dubliniensis* ほか10菌種) および“rare species” (25菌種)、の3つのカテゴリーにクラス分けしています。かなり妥当な分け方と考えますが、common, less common, rareといった表現はいまいなので、私は出現頻度を菌種分布比率に基づく具体的な数値で示した原因菌種クラス分けの試案をつくってみました。表1がそれであり、*C. albicans* からごくまれにしか検出されない病原菌種に至るま

で合せて51の菌種が7つのランク（ランクⅠ～Ⅶ）に分けられています。しかし実際に日常検査で遭遇する菌種となると、その分布比率からみてせいぜいランクⅠからⅤまでの15菌種程度に過ぎません。

上位5菌種に *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* および *C. krusei* が入ること、また *C. albicans* と *C. krusei* がそれぞれ第1位と第5位にランクされることは、ARTEMIS サーベイランス²²⁾ ばかりではなく、もう1つの大規模なグローバルサーベイランスである SENTRY サーベイランス²³⁾、さらにはドイツ^{24, 25)}、デンマーク²⁶⁾、スペイン²⁷⁾、米国²⁸⁾ といった欧米諸国の国内サーベイランスにおいても同様です。一方、残りの3菌種の分布比率とその順位については、各サーベイランスの間でかなりの違いがみられます（表2）。なかでも分布比

率が最も大きく開いている菌種は *C. parapsilosis* (3.7% [デンマーク]～20.7% [スペイン])、次が *C. glabrata* (11.7% [ARTEMIS サーベイランス]～31.3% [ドイツ]) です。地域差に加えて、対象患者集団の基礎疾患や免疫能、医療環境などが影響していると考えられますが、本当の理由は分かっていません。

アジア地域におけるカンジダ症原因菌の菌種分布と他の地域におけるそれとの間にかなりの違いがあることは、ARTEMIS サーベイランスの結果からも明らかです^{13, 22)}。そこで表1に示した菌種分布パターンがわが国の実際の状況にもあてはまるかどうかを知るために、この種のデータが報告されている国内の2つの全国サーベイランス、それに地理的にも医療環境の点でもわが国に近い韓国と台湾のサー

表1 カンジダ症原因菌として確定またはほぼ確定している *Candida* 菌種と出現頻度

出現頻度 ランク	<i>Candida</i> 分離株全体のなかで 占める割合 (%)	菌 種
I	40～60	<i>C. albicans</i>
II	5～30	<i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i>
III	2～4	<i>C. krusei</i>
IV	0.5～1	<i>C. guilliermondii</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. kefyr</i>
V	0.1～1	<i>C. inconspicua</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. norvegensis</i> , <i>C. metapsilosis</i> , <i>C. orthopsilosis</i>
VI	0.01～0.1	<i>C. lipolytica</i> , <i>C. sake</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. apicola</i> , <i>C. zeylanoides</i>
VII	< 0.01	<i>C. auris</i> , <i>C. brankii</i> , <i>C. bracarensis</i> , <i>C. catenulata</i> , <i>C. chiropterorum</i> , <i>C. ciferrii</i> , <i>C. colliculosa</i> , <i>C. elemophila</i> , <i>C. fabianii</i> , <i>C. fermentati</i> , <i>C. fregschussii</i> , <i>C. haemulonii</i> , <i>C. hellenica</i> var. <i>hellenica</i> , <i>C. holmi</i> , <i>C. humicola</i> , <i>C. intermedia</i> , <i>C. lambica</i> , <i>C. magnoliae</i> , <i>C. marina</i> , <i>C. membranaefaciens</i> , <i>C. nivariensis</i> , <i>C. palmiophila</i> , <i>C. pararugosa</i> , <i>C. pintolopesii</i> , <i>C. pseudohaemuloninae</i> , <i>C. pseudorugosa</i> , <i>C. pulcherrima</i> , <i>C. subhashii</i> , <i>C. thermophila</i> , <i>C. utilis</i> , <i>C. valida</i> , <i>C. viswanathii</i>

（表1は本号の末尾にカラーで掲載しています。）

表2 グローバルサーベイランスおよび欧米の国内サーベイランスにおけるカンジダ血流感染症原因菌主要5菌種分離株の菌種分布

地域	全世界	全世界	ドイツ	ドイツ	デンマーク	スペイン	米国
収集年	2005～2007	2008～2009	2004～2006	2004～2005	2004～2009	2008～2009	2004～2008
収集・解析分離株数	88,647	1,354	512	561	2,901	984	2,019
サーベイランスの 名称または報告者	ARTEMIS ²²⁾	SENTRY ²³⁾	Fleck <i>et al</i> ²⁴⁾	Borg <i>et al</i> ²⁵⁾	Arendrup <i>et al</i> ²⁶⁾	Cisterna <i>et al</i> ²⁷⁾	Horn <i>et al</i> ²⁸⁾
菌 種 分 布 (%)							
<i>C. albicans</i>	65	48.4	43	58.5	57.1	49.1	45.6
<i>C. glabrata</i>	11.7	18.2	31.3	19.1	21.1	13.6	26
<i>C. tropicalis</i>	8	10.6	11.7	7.5	4.8	10.8	8.1
<i>C. parapsilosis</i>	5.6	17.1	5.7	8	3.7	20.7	15.6
<i>C. krusei</i>	2.5	2	3.7	1.4	4.1	2.1	2.5
その他の <i>Candida</i> spp.	15.2	5.5	4.6	5.5	9.2	3.7	2.2

表3 日本ならびに韓国および台湾の各国内サーベイランスにおける
Candida 分離株の菌種分布

国別		日本	日本	韓国	韓国	台湾
報告者		Takakura <i>et al.</i> ³⁴⁾	Yamaguchi <i>et al.</i> ³⁵⁾	Yoo <i>et al.</i> ³⁶⁾	Jung <i>et al.</i> ³⁷⁾	Yang <i>et al.</i> ³⁸⁾
分離源		血液	血液その他の 臨床検体	臨床検体	血液	血液その他の 無菌部位由来体液
収集年		2001 ～ 2002	2001 ～ 2005	2000 ～ 2002	2006 ～ 2007	2002 ～ 2006
分離株総数		535	1,486	612	639	339
菌種 分布 (%)	<i>C. albicans</i>	40.7	59.4	51.4	37.9	53.7
	<i>C. glabrata</i>	17.9	22.1	9.1	11.3	12.4
	<i>C. tropicalis</i>	11.6	8.9	20.7	19.9	22.1
	<i>C. parapsilosis</i>	23.0	5.0	13.8	26.1	9.1
	<i>C. krusei</i>	2.4	2.0	1.3	0.5	0.9
	<i>C. guilliermondii</i>	1.3	1.1	1.1	1.1	0.9
	<i>C. lusitaniae</i>	0.6	0.9	0.8	0.8	
	<i>C. kefyi</i>	—	0.1	—	0.1	
	<i>C. inconspicua</i>	—	<0.1	—	—	
	<i>C. famata</i>	0.7	—	0.8	0.5	
	<i>C. rugosa</i>	—	—	0.2	0.1	0.3
	<i>C. dubliniensis</i>	—	0.3	—	—	
	<i>C. lipolytica</i>	—	—	—	0.5	
その他の <i>Candida</i> spp.		1.7 ^a	0.1 ^b	0.7 ^c	1.2 ^d	0.6 ^e

^a 未同定菌種 (9 株) ; ^b *C. auris* sp. nov (1 株) ; ^c *C. holmi*, *C. humicola*, *C. intermedia*, *C. utilis* (各 1 株) ; ^d *C. utilis* (2 株), *C. catenulata* (1 株), *C. intermedia* (1 株), *C. pelliculosa* (1 株), *C. pseudohaemuloniae* (1 株), 未同定菌種 (2 株) ;

^e *C. pelliculosa* (2 株) .

バイランスの結果を比較してみました (表3)。わが国における全国規模の比較的大きなサーベイランスとしては、血液分離株 535 株を対象とした高倉博士ら³⁴⁾の研究と、血液その他のカンジダ症関連検体からの分離株 1,486 株を解析した筆者らのグループ³⁵⁾の研究があります。それぞれの研究報告にみられる主要菌種の分布比率は、*C. albicans* 40.7%と 59.4%、*C. glabrata* 17.9%と 22.1%、*C. tropicalis* 11.6%と 8.9%、*C. parapsilosis* 23.0%と 5.0%、*C. krusei* 2.4%と 2.0%、*C. guilliermondii* 0.6%と 0.9%、*C. lusitaniae* 0.6%と 0.9%であり、どちらの報告の結果も表1に示した分布パターンとは矛盾しませんでした。また両報告を比べると、基本的には同様の結果になりましたが、例外は *C. parapsilosis* であり、菌種分布比率に4倍以上の差がみられました。この点については後の項であらためて触れたいと思います。さらにこれらのわが国の結果を、韓国の2つのサーベイランス^{36, 37)}と台湾のサーベイランス³⁸⁾の結果と比較してみました、大きな違いは見出せませんでした。強いていえば、*C. tropicalis* の分布比率が約 20%と日本よりもやや高い傾向を示したぐらいです。以上の結果を総合しますと、わが国を含む東アジア地域の菌種分布パターンは欧米地域をはじめとする世界的な趨勢に順じていると結論してよさそうです。

II. 原因菌種の分類学

昨年 (2011 年)、酵母分類学の標準書である“The Yeasts, a Taxonomic Study”の新版 (第 5 版)³⁹⁾ が刊行されました。第 4 版⁴⁰⁾ の刊行が 1998 年のことですから、13 年ぶりの改訂ということになります。この新旧 2 つの版を比較しますと、属 (genus) の数は 100 から 149 へ、菌種 (species) の数は 700 余りから約 1,500 へと、いずれも大幅に増えています。このように増加した最大の理由は、菌種の同定基準が第 4 版までは表現型形質 (炭水化物利用・発酵能、発育形態など) に置かれていたのに対して、第 5 版では基本的には特定遺伝子の塩基配列つまり遺伝型形質に置き換えられたことにあります。その背景には、1990 年代末から 2000 年代初めにかけて、ほぼすべての既知酵母の主な遺伝子の配列が解読された結果、遺伝型に基づく迅速で正確な菌種同定が可能になったという事実があります。この分子生物学的方法論は新しい菌種の発見・記載に広く用いられるようになったばかりでなく、属や菌種の間に進化系統関係を明らかにするうえでも、またこれまで別々の菌種として記載されてきた同一菌種の有性世代 (テレオモルフ) と無性世代 (アナモルフ) を結びつけるのにも大変役立っています。図1は、主なカン

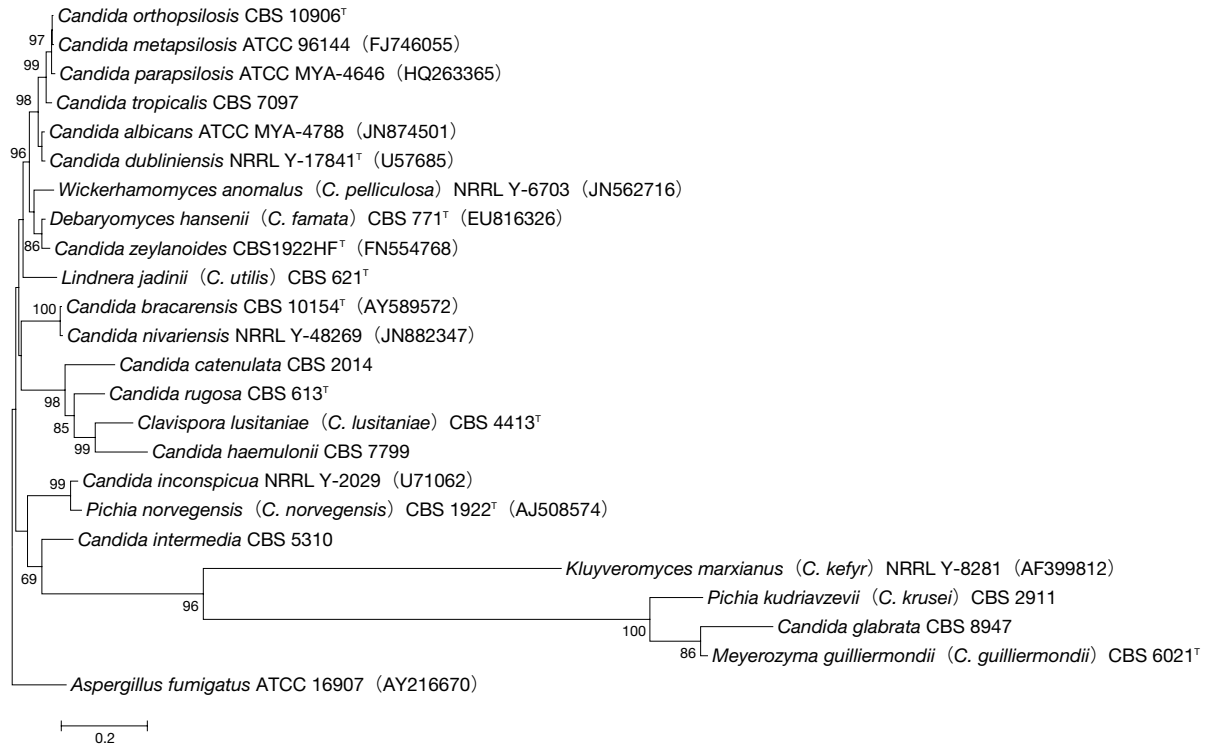


図1 28S rRNA 遺伝子 D1/D2 領域の類似性に基づいて作られた近隣接合法による *Candida* 菌種の樹系図

ジダ症原因菌種の進化系統関係を示す樹系図です。

酵母を含むすべての真菌の分類学に関するあらゆる規約は、国際植物命名規約 (International Code of Botanical Nomenclature ; ICBN) のなかで定められることになっています (ICBN の最新版は、2005 年にウィーンで開催された第 17 回国際植物学会議で採択されました⁴¹⁾)。それに示されているように、真菌は生物としてはきわめて異例なのですが 2 つの有効名 (valid names) をもっています。つまり 1 つの菌種に 2 つの菌名がつけられていて、どちらも正式菌名として有効だということです。1 つの菌名はテレオモルフに対してつけられたもの、もう 1 つの菌名はアナモルフに対するものです。こうした菌名の多重性が生じた理由は、多くの真菌ではテレオモルフが見つかっていないか、またはあるテレオモルフとあるアナモルフとが、実は同一菌種だと分かっていないことにあります。テレオモルフとアナモルフの関係がはっきりしている菌種の場合には、菌名としてはテレオモルフのそれが優先します。一方、テレオモルフが不明な菌種については、アナモルフの菌名がそのまま使われることになります。

Candida はそうしたアナモルフを代表する属名であり、*C. albicans* などのようにテレオモルフが不明

な菌種についてはそれが正式な菌名になります。問題はテレオモルフが判明した *Candida* 菌種のよび方です。例えば、*C. krusei* のテレオモルフは *Pichia kudriavzevii* であることが知られています。したがって *P. kudriavzevii* の菌名が優先するはずですが、医真菌学領域では混乱を避けるために従来からのアナモルフの菌名 *C. krusei* をそのまま使うのが慣例になっています。*Candida* が子囊菌酵母 (ascomycetous yeast) のアナモルフの 1 属名であることは、以前からその細胞構造や生化学的性状の特徴から推測されていましたが、近年の遺伝子配列解析の結果からそれが確認されました。さらにいくつかの *Candida* 菌種のテレオモルフが明らかになり、いずれも子囊菌であることが判明しています⁴²⁾。表 4 に、アナモルフーテレオモルフの関係が特定されたカンジダ症原因菌種のテレオモルフの菌名を示します。その多岐にわたるテレオモルフの属名からも *Candida* が多種多様な菌種を含むきわめて不均質な分類群であることがよく分かります。

ヒトや動物に病原性を示す酵母の多くは子囊菌酵母ですが、その大半を占めるのはアナモルフ属としての *Candida* のメンバーです。“The Yeasts, a Taxonomic Study” 第 5 版では、病原性子囊菌酵母とし

表4 *Candida* 病原菌種のアナモルフとテレオモルフの関係

アナモルフの菌名	テレオモルフの菌名
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Lodderomyces elongisporus</i> (?)
<i>Candida krusei</i>	<i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Isaatchenkia marxianus</i>)
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Meyerozyma guilliermondii</i> (<i>Pichia guilliermondii</i>)
<i>Candida lusitanae</i>	<i>Clavispora lusitanae</i>
<i>Candida famata</i>	<i>Debaryomyces hansenii</i>
<i>Candida norvegensis</i>	<i>Pichia norvegensis</i>
<i>Candida lipolytica</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>
<i>Candida pelliculosa</i>	<i>Wickerhamomyces anomalus</i> (<i>Pichia anomala</i>)
<i>Candida ciferrii</i>	<i>Trichomonascus ciferrii</i>
<i>Candida colliculosa</i>	<i>Torulaspora delbrueckii</i>
<i>Candida holmii</i>	<i>Kazachstania exigna</i>
<i>Candida pintolopesii</i>	<i>Kazachstania pintolopesii</i>
<i>Candida lambica</i>	<i>Pichia fermentans</i>
<i>Candida pulcherrima</i>	<i>Metschnikowia pulcherrima</i>
<i>Candida utilis</i>	<i>Lindnera jadinii</i>
<i>Candida valida</i>	<i>Pichia membranifaciens</i>

て17菌種をあげており、そのうち13菌種までが次の *Candida* 菌種で占められています。(i) *C. albicans*, (ii) *C. dubliniensis*, (iii) *C. glabrata*, (iv) *C. nivariensis*, (v) *C. bracarensis*, (vi) *C. guilliermondii*, (vii) *C. krusei*, (viii) *C. lusitanae*, (ix) *C. parapsilosis*, (x) *C. metapsilosis*, (xi) *C. orthopsilosis*, (xii) *C. tropicalis*, (xiii) *C. pelliculosa*. いずれの菌種も前出の表1に含まれていますが、必ずしも出現頻度が高いものばかりではありません。

Ⅲ. 幾つかの主な原因菌種とそれに似た「隠れ菌種」

表1にみられるように、カンジダ症原因菌として記載される菌種の数近年大幅に増えました。その理由は「疫学」の項で述べた通りですが、もう1つあげることができます。それは以前から存在していたにもかかわらず、表現型形質がそっくりなある主要菌種とほとんどまたはまったく区別がつかなかったために蔭に隠れて見逃されていたいわば「隠れ菌種 (cryptic species)」ともいうべき新顔の菌種です。こうした隠れ菌種の存在は遺伝型形質の解析がなされるようになってようやく明らかになりました。

1995年、それ以前には *C. albicans* と誤同定されていた *C. dubliniensis* が最初の隠れ菌種として同定されました⁴³⁾。2005年には、それまで *C. parapsilosis* I、IIおよびⅢ群と3つにグループ分けされていた菌株群がそれぞれ *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* および *C. metapsilosis* の菌名をもつ独立した菌種として正式に承認されました⁴⁴⁾。また同年(2005年)と

翌2006年には、いずれも *C. glabrata* とみなされてきた *C. nivariensis*⁴⁵⁾ と *C. bracarensis*⁴⁶⁾ がそれぞれ新種として提案されました。さらに *C. guilliermondii* についても別菌種 *C. fermentati* を含んでいる可能性が指摘されています⁴⁷⁾。これらの新種があらたに出現した菌種ではなく従来から存在していた隠れ菌種であることは、以前に収集された保存菌株のなかに混在していることから明らかです^{48, 49)}。以上の4つの菌種複合群について、もう少し詳しく説明します。

1. *C. albicans* と隠れ菌種 (*C. dubliniensis*)

1990年代に入って、発芽管形成能や厚膜分生子形成能をもつといった表現型形質が *C. albicans* と非常によく似ているものの、遺伝型形質が明らかに異なる *Candida* の新種と考えられる菌株がHIV感染患者の口腔から分離されるようになり、1995年にSullivanらはこれを *C. dubliniensis* と命名しました⁴³⁾。その後、*C. dubliniensis* はHIV感染患者の口腔カンジダ症だけではなく、カンジダ血症などの侵襲性感染症を発症した骨髄移植患者などからも分離されています⁵⁰⁾。*C. dubliniensis* が1990年代以前から *C. albicans* にまぎれ込んで存在していたことは間違いなく、当時 *C. albicans* と同定された菌株の約2%が実は *C. dubliniensis* であったことが英国の研究グループによる保存株の遺伝型解析の結果から判明しています^{48, 51)}。またわが国でも1999年から2000年にかけて分離された *C. albicans* 301株のなかに *C. dubliniensis* が5株(1.6%)含まれていたことが報告されています⁵²⁾。

表5 *Candida dubliniensis* を *Candida albicans* から鑑別するのに役立つ表現型形質の特徴

菌種	通常培地に 42～45℃ 48時間培養した時の発育	厚膜分生子産生の特徴 ^a	炭水化物利用能 (< 48時間)		
			キシロース	α-メチル-D-グルコシド	トレハロース
<i>C. dubliniensis</i>	ほとんどまたは まったく発育しない	通常、豊富で 対または小集簇をつくる	—	—	—/(+) ^b
<i>C. albicans</i>	発育する	通常、孤立性でまれにのみ 対または小集簇をつくる	+/(–) ^c	+/(–) ^c	—

^aTween80 含有寒天培地などの厚膜分生子産生培地に室温培養^b大多数の菌株は発育陰性、一部の菌株のみ発育陽性^c大多数の菌株は発育陽性、一部の菌株のみ発育陰性

このように *C. albicans* と比べれば *C. dubliniensis* の出現頻度はかなり低いといえますが、それでも *Candida* 菌種全体の 0.1% またはそれ以上の割合で出現しますから (表1)、決して無視はできません。したがって、可能な限り、両菌種を正確に同定することが望まれます。図1からも分かるように、*C. dubliniensis* は、*C. albicans* とは進化系統的にきわめて近縁な菌種であり、信頼できる本菌の同定や *C. albicans* との鑑別には分子生物学的手法が欠かせません^{51～54)}。ただし 42～45℃ の高温で発育しないこと、一部の炭水化物の利用能を欠くことなどの表現型の特徴に基づいてある程度まで *C. albicans* と識別することができます (表5)。また CHROMagar *Candida* 培地 (後述) に発育させた *C. albicans* のコロニーが明るい緑色を呈するに対して、*C. dubliniensis* のそれは暗緑色であることから両菌種の鑑別が可能だとする報告もあります^{48, 55)}。しかし *C. dubliniensis* のこの特徴的な発色は、継代培養ではみられなくなるという異論があります。私達の経験でも両菌種の保存株はどれも明るい緑色に発色してほとんど区別することができませんでした (本号末尾に掲載された図2参照)。

2. *C. parapsilosis* と 2 つの隠れ菌種 (*C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*)

近年、カンジダ症原因菌としての *C. parapsilosis* に新たな注目が集まっています。第1の理由は、本菌によるカンジダ症が1990年代から著しい増加傾向を示していることです⁵⁶⁾。ヨーロッパ、ラテンアメリカ、東アジアの各地域では、カンジダ血流感染症の最多原因菌あるいは *C. albicans* に次いで2番目に多い原因菌とする疫学データが数多く報告されており^{13, 57～60)}、わが国においても同様の状況にあると考えられます^{34, 61)}。特に新生児での *C. parapsilosis*

血流感染症は深刻な問題となっており^{62～65)}、超低体重新生児を収容する新生児集中治療室 (NICU) ではアウトブレイクの発生事例も確認されています⁶⁶⁾。これには NICU 内での本菌の直接的な接触伝播 (母親または医療スタッフなどからの) や、汚染器具、薬品、エアゾルなどを介した間接伝播が関与していると推測されます⁶⁷⁾。また *C. parapsilosis* が *C. albicans* とならんで、バイオフィーム形成能が高いことも、中心静脈カテーテル留置患者における本菌による高いカンジダ血症発生率と密接に関係していることが容易に想像されます^{13, 68)}。

C. parapsilosis が注目される第2の理由としてあげられるのが、2つの隠れ菌種の存在です。*C. parapsilosis* 分離株の遺伝型形質にかなりの不均一性がみられ、分子生物学的解析から3つの明らかに異なる菌株群 (グループ I、II、III) に分けられることは以前から知られていました。2005年に英国の Tavanti らの研究グループは、グループ II とグループ III をそれぞれ *C. orthopsilosis* と *C. metapsilosis* という新種とする一方、グループ I の分離株に対しては *C. parapsilosis* の菌名を残すことを提案しました⁴⁴⁾。この提案が妥当なことは、多くの分子生物学的解析 (multilocus sequence typing など) のデータから支持されています。

したがって、従来の *C. parapsilosis* は実は3菌種からなる複合群だったということになります。それでは *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* および *C. metapsilosis* は臨床検体中にどのような比率で含まれているのでしょうか。Tavanti らが *C. parapsilosis* 複合群 32 株を調べた初期の研究では、それぞれの比率は 21 株 (66%)、9 株 (28%)、2 株 (6%) でした⁴⁴⁾。しかしその後のより多数の分離株を解析したいくつもの研究の結果は、そろって2つの隠れ菌種の比率がもっと低いことを示しています。例えば、Lockhart

らによる6大陸29ヶ国から5年間にわたって収集された*C. parapsilosis*複合群1,929株についての結果では、*C. parapsilosis* 91.3%、*C. orthopsilosis* 6.1%、*C. metapsilosis* 1.8%となりました⁶⁹⁾。またGomez-Lopezらによる78株のスペイン分離株(2002～2003年)についての報告によれば、*C. orthopsilosis*が67株(19.2%)、*C. metapsilosis*が5株(1.4%) 各々見つかったとのこと⁷⁰⁾。さらに、最近、ブラジル(141株)⁷¹⁾、ポルトガル(175株)⁷²⁾、イタリア(138株)⁷³⁾、および台湾(71株)⁶¹⁾で行われた同様の調査研究からは、*C. orthopsilosis*と*C. metapsilosis*の検出比率は、それぞれ9%と3%、2.3%と2.9%、と3.6%と1.4%、5.6%と8.5%、と報告されています。これに対して、両菌種特に*C. metapsilosis*が臨床検体からほとんどまたはまったく検出されなかったとする結果もわが国⁷⁴⁾を含めていくつかの国や地域^{49, 75)}についての調査から得られていますが、これは解析対象菌株数が少なかったことによるものと考えてよいようです。表現型形質がほとんど違ってないのに、*C. parapsilosis*に比べて*C. orthopsilosis*や*C. metapsilosis*の出現頻度がはるかに低い理由を説明する根拠として、2つの新種特に*C. metapsilosis*の病原性の低さを示唆する実験的研究の成績があります⁷⁶⁾。

*C. parapsilosis*複合群3菌種は、ともに進化系統関係がきわめて近く(図1)、表現型もまったくといってよいほど違いがありません。加えて、どの菌種も大多数の抗真菌薬に高い感受性を示しますから^{69, 70)}、日常的な臨床検査に際しては敢えてそれらの同定・鑑別まで行う必要はなさそうです。

3. *C. glabrata*と2つの隠れ菌種 (*C. nivariensis*, *C. bracarensis*)

「疫学」の項で触れたように、FLCZ感受性が低いことを臨床的特徴とする*C. glabrata*は、*C. albicans*に次いで多いカンジダ血流感染症の原因菌であり、その出現頻度は免疫不全患者の増加とともに増大しているばかりでなく、粘膜カンジダ感染症(口腔カンジダ症、膣カンジダ症)からも高頻度に分離されるようになりました。*C. glabrata*の生物学的特徴や本菌感染症の臨床的特徴については、いくつかのすぐれたレビュー^{77, 78)}がありますので、ぜひ参照して下さい。

*C. parapsilosis*複合群の場合と同様に、これまで

*C. glabrata*と同定されてきた分離株のなかには、*C. nivariensis*と*C. bracarensis*という2つの新種が含まれていることが、最近判明しました^{45, 46)}。*C. nivariensis*が最初に分離されたのは、2005年、大西洋に浮かぶカナリア諸島のとある病院に入院していた3人のスペイン人患者の臨床検体(BAL液、血液、尿)からでした⁴⁵⁾。その後しばらくの間はこの菌に関する報告がなかったのですが、2001～2006年のARTEMISサーベイランスで収集された*C. glabrata*分離株1,598株中に1株(オーストラリアの患者の胸水由来)だけ見つかりました⁷⁹⁾。同じ頃、インドの研究グループは2人のカンジダ症患者の血液、喀痰からの酵母分離株363株中に見出された*C. nivariensis*2株(0.5%)を⁸⁰⁾、またインドネシアの研究グループはHIV感染患者に続発した口腔咽頭カンジダ症の病変部からの分離株1株を⁸¹⁾、さらに英国の研究グループは2005～2006年の間に同国の患者から分離した16株を⁸²⁾、各々報告しました。日本でも藤田博士らが、カテーテル関連カンジダ血症の患者から本菌を分離しています⁸³⁾。英国分離株はFLCZ、イトラコナゾール(ITCZ)、ボリコナゾール(VRCZ)およびフルシトシン(5-FC)に対して、また日本分離株はFLCZに対して、いずれも*C. glabrata*よりも低感受性であり^{82, 83)}、これが*C. nivariensis*同定の必要性を後押しする根拠となっています。

一方、*C. bracarensis*は、ポルトガル人患者の膣浸出物と英国の病院に入院していた患者の血液培養から最初に分離され、2006年にCorreiaらによって新種として提案されました⁴⁶⁾。前出のARTEMISサーベイランス(2001～2006年)で収集された*C. glabrata*1,598株のなかに、実は*C. bracarensis*も2株含まれていたのです⁷⁹⁾。1株は喀痰由来、もう1株は血液由来であり、いずれも2002年に分離されました。その後、Bishopらも*C. glabrata*分離株137株中に*C. bracarensis*3株を見つけ出しましたが、*C. nivariensis*は1株もありませんでした⁸⁴⁾。またスペインの研究グループが、同国で2008～2009年に収集された*C. glabrata*臨床分離株143株の遺伝型を調べたところ、*C. bracarensis*が3株含まれているのに対して、*C. nivariensis*の株はまったくないことが分かりました⁸⁵⁾。これらの報告を見る限り、*C. bracarensis*の出現頻度は*C. glabrata*の2～3%程度に過ぎず、*C. nivariensis*の頻度はそれよりさらに低い

と推測されます。両隠れ菌種とも *C. glabrata* よりも抗真菌薬感受性が低く^{82-84, 86)}、今後の出現状況によっては臨床的問題となる可能性が考えられます。

C. nivariensis と *C. bracarensis* とは互いに進化系統的に近縁なのは理解できますが、奇妙なことに両菌種は樹系図のうえでは *C. glabrata* とはかなりかけ離れた位置にあります(図1)。そのくせに、これらの3菌種の表現型はまったくといってよいほど区別が付きません。僅かに *C. nivariensis* と *C. bracarensis* では CHROMagar *Candida* 培地上で白色のコロニーをつくることやトレハロース利用能を欠くことなどの点だけが *C. glabrata* と異なり、これが臨床検査室での最も簡便な識別法として利用されています^{82, 86, 87)}。しかし同様の生化学的特性をもつ *Candida* 菌種はほかにもあるので、確実に同定するには分子生物学的手法に頼るほかありません。

4. *C. guilliermondii* と隠れ菌種 (*C. fermentati*)

Lockhartらは、全世界で収集した *C. guilliermondii* 分離株を解析した結果、隠れ菌種として *C. fermentati* が含まれていることを見出しました⁸⁸⁾。この新しい菌種が含まれる割合はごく僅かでしたが、世界的に広く分布していることが分かりました。*C. fermentati* 分離株の抗真菌薬感受性は、全体的には *C. guilliermondii* のそれとよく似ていますが、ミカファンギン感受性だけはもっと高いようです。

IV. 原因菌種の抗真菌薬感受性

カンジダ症原因菌のなかでも特に出現頻度の高い菌種については、これまで各種抗真菌薬に対する感受性や耐性率の検索を目的としたグローバルレベル、国レベルまたは施設レベルのサーベイランス研究の結果が数多く報告されてきました(そのなかのグローバルサーベイランスおよび日本国内サーベイランスのデータについては、本誌にすでに掲載された拙著レビュー⁸⁹⁾を参照して下さい)。しかし出現頻度の低い菌種まで包含したサーベイランス研究となるとごく少数に限られてきます。「疫学」の項でも述べたように、例えば菌種分布の比率が0.1%程度の菌種も含めようとするならば、*Candida* 分離株を数千株以上も収集しなければなりませんし、そうしたまれな菌種まで確実に同定する必要があるからで

す。この厳しい条件をクリアした疫学研究はといえば、今のところ ARTEMIS サーベイランスが唯一です。また、このグローバルサーベイランスは、世界のほぼすべての地域をカバーし、しかも10年以上にもわたって継続的に行われていることから、全世界および各地域の動向を知るのに欠かせない疫学データを提供してくれる点でもきわめて貴重です。

この ARTEMIS サーベイランスの最近の報告²²⁾には、2001～2007年に収集された *C. albicans* 以下30を超す多数の *Candida* 菌種の分離株190,000株についての FLCZ および VRCZ に対する菌種別の感受性と耐性率の比較データが示されています。表6はそのデータに基づいて作成したものです。この表からも分かるように、FLCZ 耐性率は *C. krusei*, *C. inconspicua*, *C. rugosa*, *C. norvegensis* など40%を超えて最も高く、*C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. zeylanoides*, *C. lipolytica*, *C. sake* などが10～40%でこれに続きます。一方、FLCZ 耐性率が5%以下と低い菌種は、*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefir*, *C. dubliniensis* などでした。*C. albicans* と表現型形質も遺伝型形質もよく似ている *C. dubliniensis* については、当初は *C. albicans* よりも FLCZ 感受性が低く、耐性化しやすいとされていましたが、最近のデータでは両者ともに FLCZ その他のアゾール系抗真菌薬に対して高い感受性(低い耐性率)を示し^{50, 90)}、臨床的観点からは両菌種を区別する必要性は低いと考えられます。FLCZ 耐性率に

表6 出現頻度が比較的高い *Candida* 菌種分離株のフルコナゾール (FLCZ) とボリコナゾール (VRCZ) に対する耐性率

菌種	FLCZ 耐性率	VRCZ 耐性率
<i>C. albicans</i>	+	+
<i>C. glabrata</i>	+++	+++
<i>C. tropicalis</i>	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+
<i>C. krusei</i>	++++	++
<i>C. guilliermondii</i>	+++	++
<i>C. lusitaniae</i>	++	+
<i>C. kefir</i>	+	+
<i>C. inconspicua</i>	++++	+
<i>C. famata</i>	+++	++
<i>C. rugosa</i>	++++	+++
<i>C. dubliniensis</i>	+	+
<i>C. norvegensis</i>	++++	+++
<i>C. lipolytica</i>	+++	++
<i>C. sake</i>	+++	++
<i>C. pelliculosa</i>	++	+
<i>C. apicola</i>	++	++
<i>C. zeylanoides</i>	+++	++

+, ≤5%; ++, 10-5%; +++, >10-40%; +++++, >40%

比べると、VRCZ 耐性率は全般的に低いといえますが、近年その上昇傾向が出現頻度の低い菌種、特に *C. famata* (1.1%→5.7%)、*C. norvegensis* (0%→6.9%) *C. lusitaniae* (0%→11.1%) などの間で認められ、今後注意を要します。ただし FLCZ 耐性率の高い菌種 (*C. krusei* など) のなかで VRCZ 耐性率の上昇傾向を示すものではなく、交叉耐性も限られた菌種にしかみられないようです。

アゾール系薬に比べて、キャンディン系薬に対する各菌種の感受性や耐性率に関するデータはかなり乏しいのが現状です。Pfaffer らのグローバルサーベイランスの成績から推測しますと、キャンディン系 3 薬剤のなかではアニデュラファンギンに対する耐性率が *C. parapsilosis* 7.5%、*C. guilliermondii* 9.8% と最も高く、一方、ミカファンギン耐性株は検出されなかったとのことです⁹¹⁾。また出現頻度が比較的低い菌種のなかでは *C. rugosa* や *C. famata* のキャンディン系薬感受性が低いとされ^{92, 93)}、これらの菌種の出現頻度が上昇傾向にあることから、その疫学的監視が今後ますます重要になると考えられます。

V. 原因菌種の同定法

日常検査での酵母分離株の同定は、発育形態の特徴 (スライド培養の鏡検所見)、生化学的特徴 (種々の炭水化物の利用能ならびに発酵能、いくつかの窒素化合物の利用能) といった表現型特性に基づいて行うのが普通です^{21, 94 ~ 96)}。生化学的特徴を調べる検査には、ID32 アピ、アピ C オクサノグラム、パイテック II コンパクト YST、RapID Yeast Plus System、マイクロキャン RYID パネル、などの市販の同定システムが広く用いられています。しかし、これだけに頼るのは危険であり、形態学的検査を必ず並行して行わなければなりません。そうしないと、同じような生化学的プロフィールをもつ別の菌種と誤同定することになりかねないからです²¹⁾。一方、形態学検査と生化学検査を組み合わせた場合には、出現頻度が比較的高い菌種ならば、その大半を確実に同定し、識別することが可能になるはずですが、既存の同定システムにはまれな流行菌種や新しく判明した隠れ菌種のデータベースが含まれていません。したがってそうした菌種に対応できないので、同定・鑑別には分子生物学的アプローチが不可欠と

なります。最も多く用いられる手法は、28S リボソーム RNA 遺伝子の D1/D2 領域または ITS1 の PCR 法による増幅、およびそれに続く自動化シーケンシングです^{42, 97)}。現在、DNA スクレオチド配列データベースが幾つも公開されていますが、そのなかには間違っただけでエントリーされたものも含まれているので、確実な分類学的バックグラウンドをもつデータベースを選び、タイプ株とのクラスター分析を行うのが最善です^{98, 99)}。

話をカンジダ症原因菌に戻します。日常検査で臨床検体から分離される菌種の数にはさほど多くはありません。したがって、直接鏡検といった簡単に迅速な方法だけでも *Candida* 菌種かそれとも *Candida* 以外の酵母かをおおよそ識別することができます。*Candida* 菌種に絞り込むことができれば、発色培地 (chromogenic medium) に培養するのが便利です。少なくとも *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* といった主要原因菌種に関しては、発育コロニーの特異的な色調から菌種の推定が可能になります^{55, 100, 101)}。最も代表的な発色培地は CHROMagar *Candida* ですが、そのほかポアメディア Vi カンジダ寒天培地、Chrom ID *Candida*、パイタルメディアカラーカンジダ、ATG 寒天培地なども利用できます。CHROMagar *Candida* などの使用に際しては、48 時間培養が必要とされていますが、ポアメディア Vi カンジダ寒天培地の場合は 35 ~ 37 °C、22 時間培養で主要 5 菌種の鑑別が可能になります¹⁰²⁾。これらの発色培地での培養によって菌種が推定または絞り込まれたら、続いて、スライド培養法などによる形態学的特徴の観察と市販のキットや自動化システムを用いた炭水化物利用能/発酵能テストを行って菌種を同定することになります。図 2 には、日常検査で遭遇する確率が比較的高い 13 の *Candida* 菌種についての CHROMagar *Candida* 培地上のコロニー像が示されています。

前に述べたように、病原性 *Candida* 主要 5 菌種の間ではコロニー性状にかなり特徴的な違いが認められます (図 2A, B, C, D, E)。しかしそれ以外の *Candida* 菌種については明確な記載は見当りません。私達が各菌種の標準的な菌株を使って試してみたところ、*C. rugosa* が淡青色 (図 2K)、*C. dubliniensis* が緑色 (図 2L) を呈するのが目立つ程度で、その他の菌種のコロニーはほぼ同じピンク色に発色してほと

んど区別がつきませんでした(図 2F, G, H, I, J, M)。この結果からも、CHROMagar *Candida* をはじめとする発色培地の利用は、分離された *Candida* 菌株の菌種の推定には役立つものの、その所見だけで菌種を確定できないことが分かります。表 7 には 2 種の発色培地 (CHROMagar *Candida* 培地、ポアメディア Vi カンジダ培地) でのコロニー性状を含む培養・発育・形態の特徴を、また表 8 には炭水化物利用/発酵能プロフィールを、各々まとめました。

ここに記した大半の主要病原菌種の分離株に関しては、これらの表に示したような表現型形質に基づく従来からの同定法による菌種同定が可能です。しかし、一部の菌種では類縁菌種と鑑別ができなかったり、誤った同定結果が得られることが少なくありません。その代表的な例は *C. albicans* と近縁な隠

れ菌種 *C. dubliniensis* であり、両菌種の類似点や相異点については、前々項で触れました(表 5)。そのほかにも正確な同定・鑑別がむずかしい菌種といわれるのが *C. krusei* と *C. famata* です。*C. krusei* に関しては、それと紛らわしい表現型形質をもつ菌種として *C. inconspicua* と *C. norvegensis* が知られています。一方、*C. famata* については、*C. guilliermondii* との鑑別がしばしば問題になります。それぞれの菌種鑑別に役立つ性状を表 9 と表 10 に示しました。

しかし、表現型の特徴をどれほど丹念に調べたとしても、同定結果が信頼できなかつたり、同定不能という結果に終わることもままあります。そうした場合でも、分子生物学的手法を用いることによって正確な同定結果を得ることができます。方法の詳細については、Pincus らの報文¹⁰³⁾ や Larone の単行書⁹⁶⁾

表 7 検出頻度が比較的高い 13 *Candida* 病原菌種の分離株の培養、発育および形態の特徴

菌種	CHROMagar <i>Candida</i> 培地でのコロニー性状 (35℃, 48h)	ポアメディア Vi カンジダ寒天培地 でのコロニー性状 (35~37℃, 22h)	発育 ^a			コーンミール・ Tween80寒天培地 25℃培養の 鏡検所見	発芽管 形成 ^b
			サブロー・グル コースブロス	シクロヘキシミド 含有培地 (25℃)	サブロー・グル コース寒天培地 (37℃)		
<i>C. albicans</i>	明るい緑色(または 青味がかった緑色)	赤紫色(中心部)	表面発育なし	+	+	先端に厚膜分生子を つけた仮性菌糸;隔 壁部分に分芽型分 生子が集簇	+
<i>C. glabrata</i>	ピンク色~淡い紫色	乳白色	〃	—	+	仮性菌糸なし;細胞は 小型;先端部で出芽	—
<i>C. tropicalis</i>	青色~青紫色	青色(中心部)	幅の狭い菌膜 形成	—/(+)	+	仮性菌糸に沿って分 芽型分生子がほぼ全 体に	—
<i>C. parapsilosis</i>	象牙色~ピンク色	小さなコロニー;白色 (まれに全体赤紫色)	表面発育なし	—	+	湾曲した仮性菌糸に 沿って分芽型分生子; 巨大菌糸細胞	—
<i>C. krusei</i>	ラフ型の大きなコロニー; ピンク色、(中心部)、 白色(辺縁部)	ラフ型の大きな コロニー; 白色または淡青色	幅広い(試験管 側面まで広がる) 菌膜形成	—	+	不規則なマッチ棒の 束状または樹状にみ える細長い分芽型分 生子をつけた仮性菌 糸	—
<i>C. guilliermondii</i>	ピンク色~淡い紫色	発育不良	表面発育なし	+	+	かなり短く、線細な仮 性菌糸;隔壁部に分 芽型分生子の集簇	—
<i>C. lusitaniae</i>	ピンク色~淡い紫色	〃	〃	—	+	湾曲した仮性菌糸に 沿って細長い分芽型 分生子の短鎖	—
<i>C. kefyr</i>	ピンク色	〃	〃	+	+	仮性菌糸に沿って細 長い分芽型分生子	—
<i>C. inconspicua</i>	象牙色~ピンク色	〃	〃	+	+	仮性菌糸なし	—
<i>C. famata</i>	しばしば発育不良; ピンク色~紫色	〃	〃	+	+または—	〃	—
<i>C. rugosa</i>	緑色~淡青色	〃	〃	—	+	分芽型分生子をつけ た仮性菌糸、一部は 鎖状	—
<i>C. dubliniensis</i>	明緑色または暗緑色	〃	〃	+	+	<i>C. albicans</i> と同じ	+
<i>C. norvegensis</i>	象牙色~ピンク色	〃	菌膜形成 (遅れて)	+	—/(+)	低倍率では羽毛のよ うにみえる仮性菌糸	—

^a + : 陽性; — : 陰性; —/(+) : 大多数の菌株は陰性、一部の菌株のみ陽性。

^b + : 陽性; — : 陰性。

表8 出現頻度が比較的高い13の *Candida* 病原菌種の生化学的特徴

菌種	炭水化物利用能											炭水化物発酵能							
	グルコース	マルトース	スクロース	ラクトース	ガラクトース	メリビオース	セロビオース	イノシトール	キシロース	ラフィノース	トレハロース	ガラクトチトール	グルコース	マルトース	スクロース	ラクトース	ガラクトース	トレハロース	セロビオース
<i>C. albicans</i>	+	+	V	—	+	—	—	—	+ ^v	—	+	—	+	+	—	—	V	V	—
<i>C. glabrata</i>	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	+ ^v	—
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+ ^v	—	+	—	+ ^v	—	+	—	+	—	+	+	+ ^v	—	+ ^v	+ ^v	—
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	—	+	—	—	—	+	—	+	—	+	—	—	—	V	—	—
<i>C. krusei</i>	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	+	—	+	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+/w	—	+/w	+/w	—
<i>C. lusitaniae</i>	+	+	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+	— ^v	V	—	+ ^v	V	+
<i>C. kefyr</i>	+	—	+	+ ^v	+	—	+ ^v	—	+ ^v	+	—	—	+	—	+	+ ^v	+	—	—
<i>C. inconspicua</i>	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	w/—	—	—	—	—	—	—
<i>C. famata</i>	+	+	+	V	+	V	+	—	+	+	+	V	w/—	w/—	w/—	—	w/—	w/—	—
<i>C. rugosa</i>	+	—	—	—	+	—	—	—	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>C. dubliniensis</i>	+	+	V	—	+	—	—	—	— ^v	—	— ^v	—	+	+	—	—	V	V	—
<i>C. norvegensis</i>	+	—	—	—	— ^v	—	+ ^v	—	—	—	—	—	w/—	—	—	—	—	—	—

+: 陽性; —: 陰性; V: 不定; +^v: 陽性 (一部の菌株は不定); +w: 陽性 (一部の菌株は弱陽性); w/—: 弱陽性 (一部の菌株は陰性)

表9 *Candida krusei*, *Candida inconspicua* および *Candida norvegensis* の表現型形質に基づく鑑別性状

菌種	コーンミール・Tween80 寒天培地での仮性菌糸形成	セロビオース利用能	グルコース発酵能	エスクリン分解能
<i>C. krusei</i>	みられる	—	+	—
<i>C. inconspicua</i>	みられない (遅れてみられることがある); 卵円形細胞の短鎖をつくることもある	—	—	—
<i>C. norvegensis</i>	みられない (一部の菌株でみられることがある)	+	+(ただし遅い)	+

表10 *Candida guilliermondii* と *Candida famata* の表現型形質に基づく鑑別性状

菌種	細胞の形状	37℃での発育	42℃での発育	コーンミール・Tween80 寒天培地での仮性菌糸形成	グルコース発酵能
<i>C. guilliermondii</i>	卵円形または楕円形	+	+または—	+ ^a または—	+
<i>C. famata</i>	円形	+または—	—	—	—または+ ^b

^aしばしば短く、未発達; ^b弱い

を参照して下さい。これに関連して、ITS 2 領域のごく短い断片 (20bp) の「pyrosequencing (Qiagen)」とよばれる新しい手法によって隠れ菌種を含む大多数の *Candida* 病原菌種を識別できるという Borman らの報告¹⁰⁴⁾ が注目されています。

おわりに

カンジダ症原因菌として近年「新出現病原真菌」つまり新顔の病原菌種が相次いで登場し、カンジダ

症の診断・治療という医真菌学の表舞台を賑わせ、果ては混乱に陥れようとしています。その結果、通常の日常検査では同定できない *Candida* 菌種がますます増え、舞台裏の臨床検査室を悩ませています。特に問題なのは、*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* といった主役級の原因菌種の蔭にはそれとそっくりな隠れ菌種が紛れ込んでいることです。そうした隠れ菌種を見つけ出し、正確に同定する必要性が本当にどこまであるかは今のところ分かりません。しかしカンジダ症を引き起こす

能力（病原性）を備えた菌種は、主な病原菌種ばかりではなく、隠れ菌種を含めてほかにも多数あるということはぜひ知っておいて欲しいと思います。

病原性をもつ *Candida* 菌種すべてを鑑別し同定するためには、分子生物学的手法による遺伝子型の解析が不可欠です。しかし表現型の特徴に基づく従来からの日常検査法だけでも病原性菌種の95～98%以上は同定可能です。また通常の検査法で同定できない菌種については、抗真菌薬感受性が極端に低いものや病原性が極端に高いものは幸いにも今のところ見つかっておらず、敢えて菌種同定を行う臨床的必要性は当面なさそうです。しかし、そうしたまれな菌種に起因したカンジダ症に関する臨床的知見（病態、重症度、抗真菌薬反応性、予後など）があまりにも少ないこと、また今後発症例が増加する可能性が否定できないことなどを考えますと、できる限りこの面でのデータを集積してゆくことがこれから取り組むべき重要な課題です。

謝 辞

樹系図を作成して頂いた佐藤一朗博士（帝京大学医真菌研究センター）、培養と発育コロニー写真撮影を行って頂いた蓮見弥生さん（同）、ならびにポアメディア Viカンジダ寒地培地関連の学術資料を提供して頂いた栄研化学株式会社に深謝いたします。

文 献

- 1) Pappas PG : Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*, **20** : 485-506, 2006.
- 2) Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al : The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States : a propensity analysis. *Clin Infect Dis*, **41** : 1232-1239, 2005.
- 3) Rodloff AC, Koch D, Schaumann R : Epidemiology and antifungal resistance in invasive candidiasis. *Eur J Med Res*, **16** : 187-195, 2011.
- 4) Van Hal SJ, Marriott DJ, Chen SC, et al : Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis : the Australian experience. *Transpl Infect Dis*, **11** : 122-127, 2009.
- 5) St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, et al : Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec : Report on 453 cases between 2003 and 2005. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, **19** : 55-62, 2008.
- 6) Eggiman P, Garbino J, Pittet D : Epidemiology of *Candida* species infections in critically-ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*, **3** : 685-702, 2003.
- 7) Shorr AF, Lazarus DR, Shemer JH, et al : Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-*albicans* candidemia. *Crit Care Med*, **25** : 1077-1083, 2007.
- 8) Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al : Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals : secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis*, **38** : 311-320, 2004.
- 9) Chen S, Slavin M, Nguyen O, et al : Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerging Infect Dis*, **12** : 1508-1516, 2006.
- 10) Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al : Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*, **42** : 1519-1527, 2004.
- 11) Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, et al : The epidemiology of candidemia in two United States cities : results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis*, **29** : 1164-1170, 1999.
- 12) Kremery V, Barness AJ : Non-*albicans Candida* spp. causing fungemia : pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect*, **50** : 243-260, 2002.
- 13) Pfaller MA, Diekema DJ : Epidemiology of invasive candidiasis : a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, **20** : 133-163, 2007.
- 14) Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, et al : *In vitro* activities of voriconazole, posaconazole and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol*, **41** : 78-83, 2003.
- 15) Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, et al : *Candida guilliermondii* fungemia in patients with haematologic malignancies. *J Clin Microbiol*, **44** : 2458-2462, 2006.
- 16) Atkinson BJ, Lewis RE, Kontoyiannis DP : *Candida lusitanae* fungemia in cancer patients : risk factors for amphotericin B failure and outcome. *Med Mycol*, **46** : 541-546, 2008.
- 17) Jabra-Rizk M, Johnson J, Forrest G, et al : Prevalence of *Candida dubliniensis* at a large teaching hospital. *Clin Infect Dis*, **41** : 1064-1067, 2005.
- 18) Colombo AL, Melo ASA, Rosas RF, et al : Outbreak of *Candida rugosa* candidemia : an emerging pathogen that may be refractory to amphotericin B therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **46** : 253-257, 2003.
- 19) Pfaller MA, Diekema DJ, Colombo AL, et al : *Candida rugosa*, an emerging fungal pathogen with resistance to azoles : geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program. *J Clin Microbiol*, **44** : 3578-3582, 2006.
- 20) Pfaller MA, Diekema DJ, Mendez M, et al : *Candida guilliermondii*, and opportunistic fungal pathogen with decre-

- ased susceptibility to fluconazole : geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program. *J Clin Microbiol*, **44** : 3441-3446, 2006.
- 21) Odds FC : *Candida* and Candidosis, 2nd edn, Ballière Tindall, London, 1998.
 - 22) Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al : Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007 ; a 10.5 year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol*, **48** : 1366-1377, 2010.
 - 23) Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, et al : *Candida* bloodstream infections : comparison of species distribution and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother*, **55** : 561-565, 2011.
 - 24) Fleck R, Dietz A, Hof H : *In vitro* susceptibility of *Candida* species to five antifungal agents in a German university hospital assessed by the reference brothmicrodilution method and Etest. *J Antimicrob Chemother*, **59** : 767-771, 2007.
 - 25) Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, et al : Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents : results from a surveillance study on fungemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother*, **60** : 424-428, 2007.
 - 26) Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, et al : National surveillance of fungemia in Denmark (2004-2009). *J Clin Microbiol*, **49** : 325-334, 2011.
 - 27) Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, et al : Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol*, **48** : 4200-4206, 2010.
 - 28) Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al : Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients : data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. *Clin Infect Dis*, **48** : 1695-1703, 2009.
 - 29) Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, et al : Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, **47** : 3149-3154, 2003.
 - 30) Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, et al : Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care : A multicentre, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*, **37** : 1612-1618, 2009.
 - 31) Kibbler CC, Ainscough S, Barnes RA, et al : Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect*, **54** : 18-24, 2003.
 - 32) Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al : Epidemiology of candidemia in Europe : results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **23** : 317-322, 2004.
 - 33) Johnson EM : Rare and emerging *Candida* species. *Current Fungal Infection Reports*, **3** : 152-159, 2009.
 - 34) Takakura S, Fujihara N, Saito T, et al : National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrobial Chemother*, **53** : 283-289, 2004.
 - 35) Yamaguchi H, Uchida K, Nishiyama Y, et al : Species distribution and *in vitro* susceptibility to three antifungal triazoles of clinical *Candida* isolates from a five-year nationwide survey in Japan (submitted).
 - 36) Yoo JI, Choi CW, Lee KM, et al : National surveillance of antifungal susceptibility of *Candida* species in South Korean hospitals. *Med Mycol*, **47** : 554-558, 2009.
 - 37) Jung S-I, Shin JH, Song J-H, et al : Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in South Korea. *Med Mycol*, **48** : 669-674, 2010.
 - 38) Yang YL, Cheng MF, Wang CW, et al : The distribution of species and susceptibility of amphotericin B and fluconazole of yeast pathogens isolated from sterile sites in Taiwan. *Med Mycol*, **48** : 328-334, 2010.
 - 39) Kurtzman CP, Fell JW, Boekhout T (eds) : *The Yeasts, a Taxonomic Study*, 5th ed, Elsevier, Amsterdam/Boston/Heidelberg/London/New York/Oxford/Paris/San Diego/San Francisco/Singapore/Sydney/Tokyo, 2011.
 - 40) Kurtzman CP, Fell JW (eds) : *The Yeasts, a Taxonomic Study*, 4th ed, Elsevier, Amsterdam/Lausanne/New York/Oxford/Shannon/Singapore/Tokyo, 1998.
 - 41) McNeill J, Barrie FR, Burdet HM, et al (eds) : *International Code of Botanical Nomenclature (Vienna Code)*, ARG Gantner Verlag KG, Ruggell, Liechtenstein, 2006.
 - 42) Chen YC, Eisner JD, Kattar MM, et al : Identification of medically important yeasts using PCR-based detection of DNA sequence polymorphisms in the internal transcribed spacer region 2 of the rRNA genes. *J Clin Microbiol*, **38** : 2302-2310, 2000.
 - 43) Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, et al : *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidiasis in HIV-infected individuals. *Microbiology*, **141** : 1507-1521, 1995.
 - 44) Tavanti A, Davidson AD, Gow NAR, et al : *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. *J Clin Microbiol*, **43** : 284-292, 2005.
 - 45) Alcoba-Flórez J, Méndez-Álvarez S, Cano J, et al : Phenotypic and molecular characterization of *Candida nivariensis* sp. nov., a possible new opportunistic fungus. *J Clin Microbiol*, **43** : 4107-4111, 2005.
 - 46) Correia A, Sampaio P, James S, et al : *Candida bracarenensis* sp. nov., a novel anamorphic yeast species phenotypically similar to *Candida glabrata*. *Int J Syst Evol Microbiol*, **56** : 313-317, 2006.

- 47) Lan L, Xu J : Multiple gene genealogical analyses suggest divergence and recent clonal dispersal in the opportunistic human pathogen *Candida guilliermondii*. Microbiology, **152** : 1539-1549, 2006.
- 48) Odds FC, Van Nuffel L, Dams G : Prevalence of *Candida dubliniensis* isolates in yeast stock collection. J Clin Microbiol, **35** : 2869-2873, 1998.
- 49) Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, et al : One year prospective study of *Candida* bloodstream infections in Scotland. J Med Microbiol, **56** : 1066-1075, 2007.
- 50) Sullivan DJ, Morgan GP, Colemann DC : *Candida dubliniensis* : Ten years on. FEMS Microb Lett, **253** : 9-17, 2005.
- 51) Donnelly SM, Sullivan DJ, Shanley DB, et al : Phylogenetic analysis and rapid identification of *Candida dubliniensis* based on analysis of ACT1 intron and exon sequences. Microbiology, **145** : 1871-1882, 1999.
- 52) Tamura M, Watanabe K, Mikami Y, et al : Molecular characterization of new clinical isolates of *Candida albicans* and *C. dubliniensis* in Japan : analysis reveals new genotype of *C. albicans* with group I intron. J Clin Microbiol, **39** : 4309-4315, 2001.
- 53) Mähness B, Stehr F, Schafer W, et al : Comparison of standard phenotypic assays with a PCR method to discriminate *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. Mycoses, **48** : 55-61, 2005.
- 54) Tamura M, Watanabe K, Imai T, et al : New PCR primer pairs specific for *Candida dubliniensis* and detection of the fungi from the *Candida albicans* clinical isolates. Clin Lab, **46** : 33-40, 2000.
- 55) Jabra-Rizk MA, Baqui AAMA, Kelley JI, et al : Identification of *Candida dubliniensis* in a prospective study of patients in the United States. J Clin Microbiol, **37** : 321-326, 1999.
- 56) Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD : *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Rev, **21** : 606-625, 2008.
- 57) Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al : Bloodstream infections due to *Candida* species : SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America, 1997-1998. Antimicrob Agents Chemother, **44** : 745-751, 2000.
- 58) Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, et al : European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidemia : report from one Italian region. J Hosp Infect, **51** : 297-304, 2002.
- 59) Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, et al : Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections : case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol, **44** : 1681-1685, 2006.
- 60) Chen Y-C, Lin Y-H, Chen K-W, et al : Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis* sensu stricto, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis, **68** : 284-292, 2010.
- 61) Nakamura T, Takehashi H : Epidemiological study of *Candida* infections in blood : susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. J Infect Chemother, **12** : 132-138, 2006.
- 62) Kremery V, Barnes AJ : Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungemia : pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect, **50** : 243-260, 2002.
- 63) Benjamin Jr. DRK, McKinney Jr. RE, Benjamin DK, et al : When to suspect fungal infection in neonates : a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Pediatrics, **106** : 712-718, 2000.
- 64) Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, et al : Candidemia in neonatal intensive care units, Barcelona, Spain. Pediatr Infect Dis J, **25** : 224-229, 2006.
- 65) San Miguel L, Cobo J, Otheo E, et al : Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000 : emergence of *Candida parapsilosis*. Infect Control Hosp Epidemiol, **26** : 548-552, 2006.
- 66) Reiss E, Lasker BA, Iqbal NJ, et al : Molecular epidemiology of *Candida parapsilosis* sepsis from outbreak investigations in neonatal intensive care units. Infect Genet Evol, **8** : 103-109, 2008.
- 67) Cano MN, Perz JF, Craig AS, et al : Candidemia in pediatric outpatients receiving home total parenteral nutrition. Med Mycol, **43** : 219-225, 2005.
- 68) Shin JH, Kee SJ, Shin MG, et al : Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from neutropenic patients : comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. J Clin Microbiol, **40** : 1244-1248, 2002.
- 69) Lockhart SR, Messer SA, Pfaller MA, et al : Geographic distribution and antifungal susceptibility of the newly described species *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in comparison to the closely related species *Candida parapsilosis*. J Clin Microbiol, **46** : 2659-2664, 2008.
- 70) Gomez-Lopez A, Alatruey-Izquierdo A, Rodriguez D, et al : Prevalence and susceptibility profile of *Candida metapsilosis* and *Candida orthopsilosis* : Results from population-based surveillance of candidemia in Spain. Antimicrob Agents Chemother, **52** : 1506-1509, 2008.
- 71) Gonçalves SS, Amorim CS, Nucci M, et al : Prevalence rates and antifungal susceptibility profiles of the *Candida parapsilosis* complex : results from a nationwide surveillance of candidemia in Brazil. Clin Microbiol Infect, **16** : 885-887, 2010.
- 72) Silva AP, Miranda IM, Lisboa C, et al : Prevalence, distribution, and antifungal susceptibility profiles of *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis* and *C. metapsilosis* in a tertiary care hospital. J Clin Microbiol, **47** : 2392-2397, 2009.
- 73) Borghi E, Sciota R, Iatta R, et al : Characterization of *Candida parapsilosis* complex strains isolated from invasive fungal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. DOI

- 10.1007/s10096-011-1242- χ .
- 74) Iida S, Imai T, Oguri T, et al : Genetic diversity of the internal transcribed spacers (ITS) and 5.8S rRNA genes among the clinical isolates of *Candida parapsilosis* in Brazil and Japan, *Jpn J Med Mycol*, **46** : 133-137, 2005.
 - 75) Kocsube S, Toth M, Vagvolgyi C, et al : Occurrence and genetic variability of *Candida parapsilosis* sensu lato in Hungary. *J Med Microbiol*, **56** : 190-195, 2007.
 - 76) Gacser A, Shafer W, Nosanchuk JS, et al : Virulence of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in reconstituted human tissue models. *Fungal Genet Biol*, **44** : 1336-1341, 2007.
 - 77) Bialkova A, Subik J : Biology of the pathogenic yeast *Candida glabrata*. *Folia Microbiol (Praha)*, **51** : 3-20, 2006.
 - 78) Kauer R, Domergue R, Zupancic ML, et al : A yeast by any other name : *Candida glabrata* and its interaction with the host. *Curr Opin Microbiol*, **8** : 378-384, 2005.
 - 79) Lockhart SR, Messer SA, Gherma M, et al : Identification of *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in a large global collection of *Candida glabrata* isolates : comparison to the literature. *J Clin Microbiol*, **47** : 1216-1217, 2009.
 - 80) Chowdhary A, Randhawa HS, Khan ZU, et al : First isolations in India of *Candida nivariensis*, a globally emerging opportunistic pathogen. *Med Mycol*, **47** : 1-6, 2009.
 - 81) Wahyuningsih R, SahBandar IN, Theelen B, et al : *Candida nivariensis* isolated from an Indonesian human immunodeficiency virus-infected patient suffering from oral candidiasis. *J Clin Microbiol*, **46** : 388-391, 2008.
 - 82) Borman AM, Petch R, Linton CJ, et al : *Candida nivariensis*, an emerging pathogenic fungus with multidrug resistance to antifungal agents. *J Clin Microbiol*, **46** : 933-938, 2008.
 - 83) Fujita S, Sendo Y, Okushi T, et al : Catheter-related fungemia due to fluconazole-resistant *Candida nivariensis*. *J Clin Microbiol*, **45** : 3459-3461, 2007.
 - 84) Bishop JA, Chase N, Magill SS, et al : *Candida bracarensis* detected among isolates of *Candida glabrata* by peptide nucleic acid fluorescence *in situ* hybridization : susceptibility data and documentation of presumed infection. *J Clin Microbiol*, **46** : 443-446, 2008.
 - 85) Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Isla G, et al : Prevalence of *Candida bracarensis* and *Candida nivariensis* in a Spanish collection of yeasts : comparison of results from a reference centre and from a population-based surveillance study of candidemia. *Med Mycol*, **49** : 525-529, 2011.
 - 86) Romeo O, Scordino F, Pernice I, et al : A multiplex PCR protocol for rapid identification of *Candida glabrata* and its phylogenetically related species *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis*. *J Microbiol Methods*, **79** : 117-120, 2009.
 - 87) Bishop JA, Chase N, Lee R, et al : Production of white colonies on CHROMagar *Candida* medium by members of the *Candida glabrata* clade and other species with overlapping phenotypic traits. *J Clin Microbiol*, **46** : 3448-3450, 2008.
 - 88) Lockhart SR, Messer SA, Pfaller MA, et al : Identification and susceptibility profile of *Candida fermentati* from a worldwide collection of *Candida guilliermondii* clinical isolates. *J Clin Microbiol*, **47** : 242-244, 2009.
 - 89) 山口英世 : 真菌の薬剤耐性化の現状は？そして今後は？モダンメディア, **56** : 119-138, 2010.
 - 90) Pfaller MA, Diekema DJ : Minireview : rare and emerging opportunistic fungal pathogens : concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol*, **44** : 4419-4431, 2004.
 - 91) Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al : *In vitro* susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin : six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*, **46** : 150-156, 2008.
 - 92) Diekema DJ, Messer SA, Boyken LB, et al : *In vitro* activity of seven systemically active antifungal agents against a large global collection of rare *Candida* species as determined by CLSI broth microdilution methods. *J Clin Microbiol*, **47** : 3170-3177, 2009.
 - 93) Chen SCA, Marriott D, Playford EG, et al : Candidemia with uncommon *Candida* species : predisposing factors, outcome, antifungal susceptibility, and implications for management. *Clin Microbiol Infect*, **15** : 662-669, 2009.
 - 94) Barnett JA, Payne RW, Yallow D : Yeasts : Characteristics and Identification, 3rd ed, Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
 - 95) Hoog GS, Guarrow J, Gené J, et al : Atlas of Clinical Fungi, 2nd ed, Centraalbureau voor Schimmelfcultures, Utrecht, 2000.
 - 96) Larone DH : Medically Important Fungi. A Guide to Identification, 5th ed, ASM Press, Washington, DC, 2011.
 - 97) Linton CJ, Borman AM, Cleung G, et al : Molecular identification of unusual pathogenic yeast isolates by large ribosomal subunit gene sequencing : 2 years of experience at the United Kingdom Mycology Reference Laboratory. *J Clin Microbiol*, **45** : 1152-1158, 2007.
 - 98) Nilsson RH, Ryberg M, Kristiansson E, et al : Taxonomic reliability of DNA sequences in public databases : a fungal perspective. *Plos ONE*, **1** : e59, 2006.
 - 99) Desnos-Olliver M, Ragon M, Robert V, et al : *Debaryomyces hansenii* (*Candida famata*), a rare human fungal pathogen often misidentified as *Pichia guilliermondii* (*Candida guilliermondii*). *J Clin Microbiol*, **46** : 3237-3242, 2008.
 - 100) Odds FC, Bernaerts R : CHROMagar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol*, **32** : 1923-1929, 1994.
 - 101) Pfaller MA, Houston A, Coffmann S : Application of CHROMagar *Candida* for rapid screening of clinical species for *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, and *Candida (Torulopsis) glabrata*. *J Clin Microbiol*, **34** : 58-61, 1996.

- 102) 柴田明佳、金子孝昌、槇村浩一ほか：合成酵素基質を用いた酵母様真菌分離鑑別培地ポアメディア Vi カンジダ寒天培地ならびに CHROMagar *Candida* の発育支持および菌種鑑別能に関する比較検討. 真菌誌, **49** : 33-38, 2008.
- 103) Pincus DH, Orenga S, Chatellier S : Yeast identification – past, present, and future methods. Med Mycol, **45** : 97-121, 2007.
- 104) Borman AM, Linton CJ, Oliver D, et al : Pyrosequencing analysis of 20 nucleotides of internal transcribed spacer 2 discriminates *Candida parapsilosis*, *Candida metapsilosis* and *Candida orthopsilosis*. J Clin Microbiol, **47** : 2307-2310, 2009.

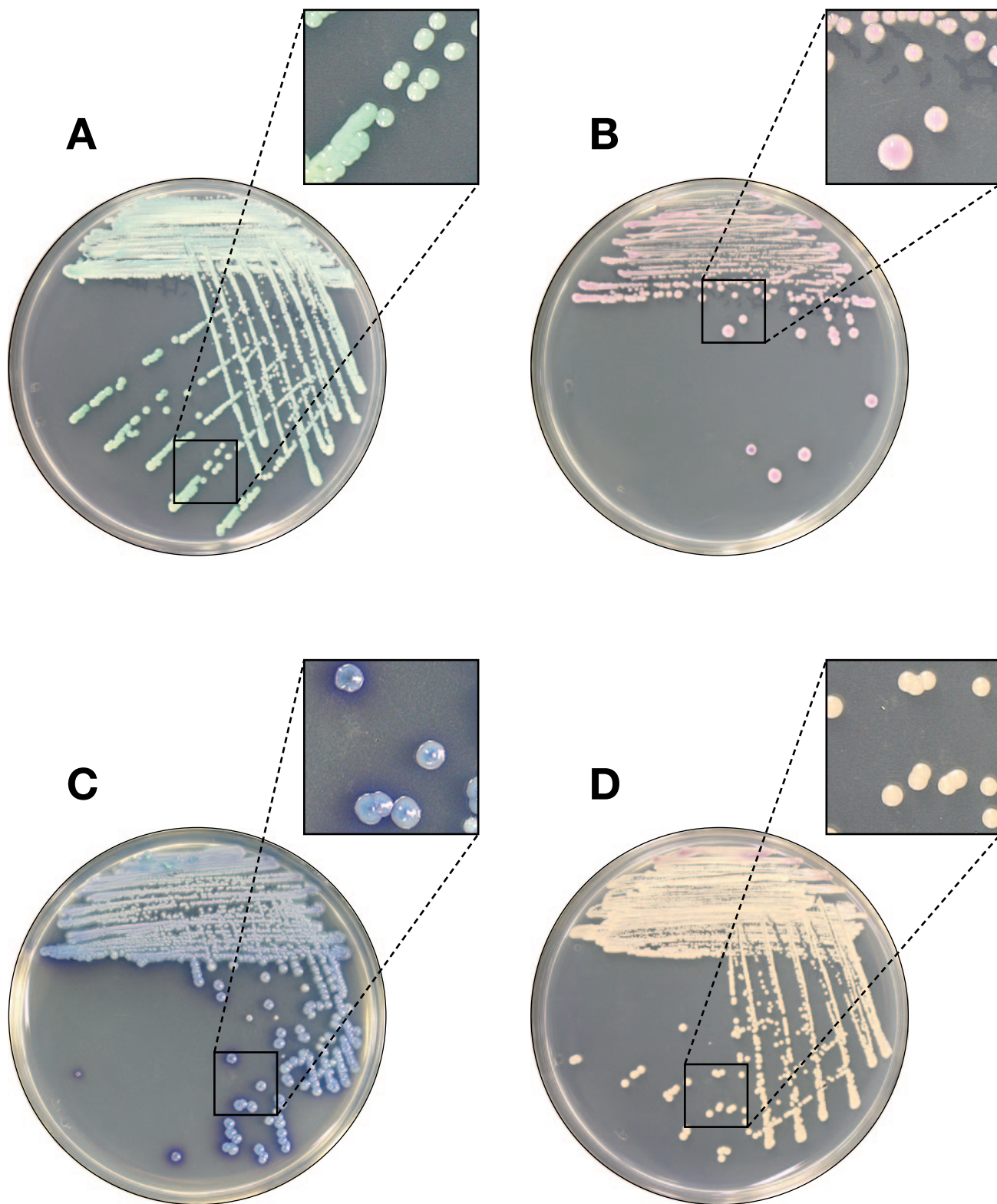
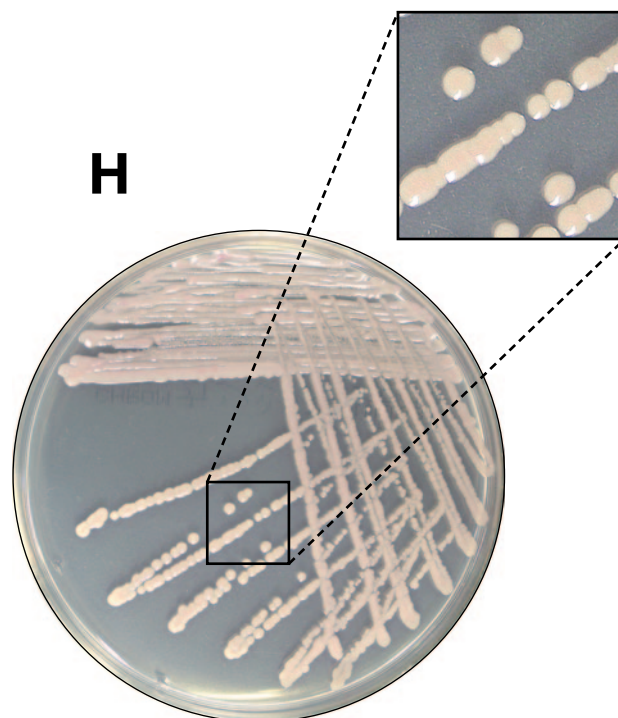
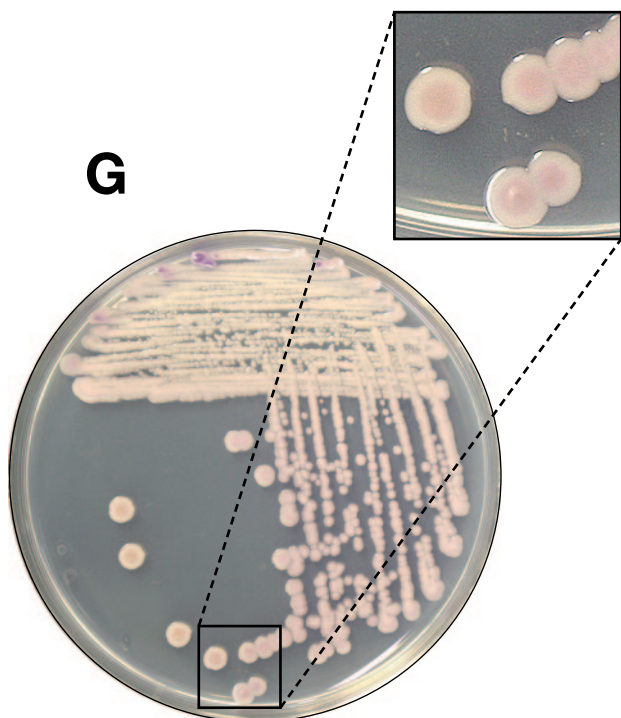
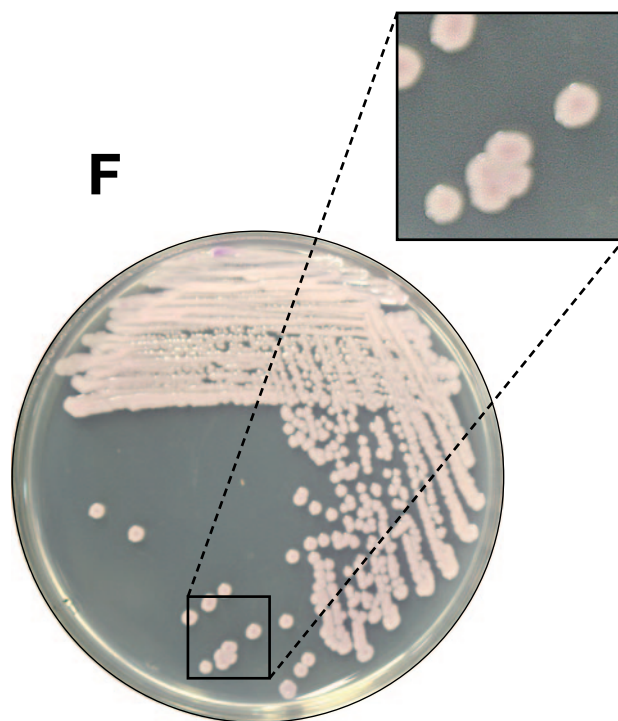
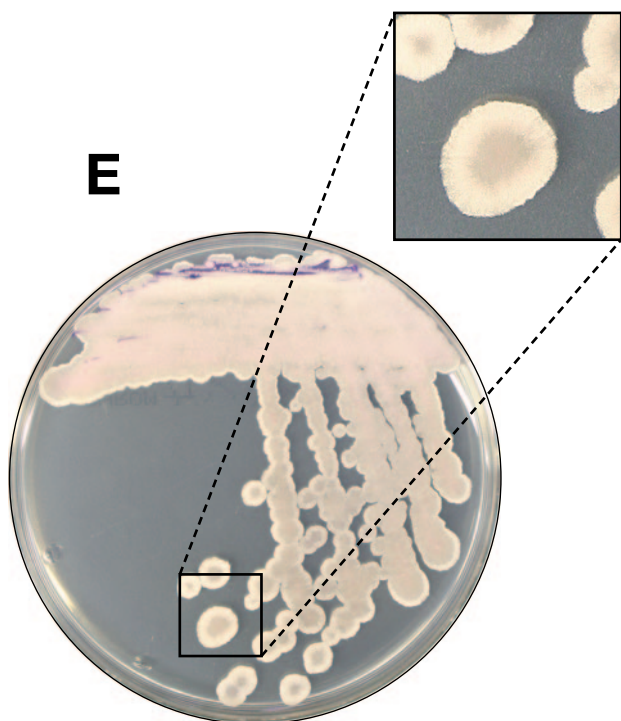
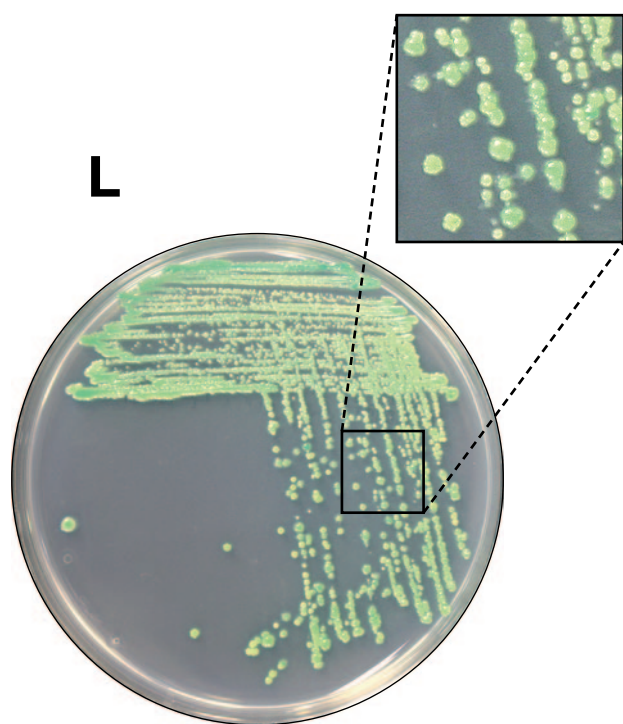
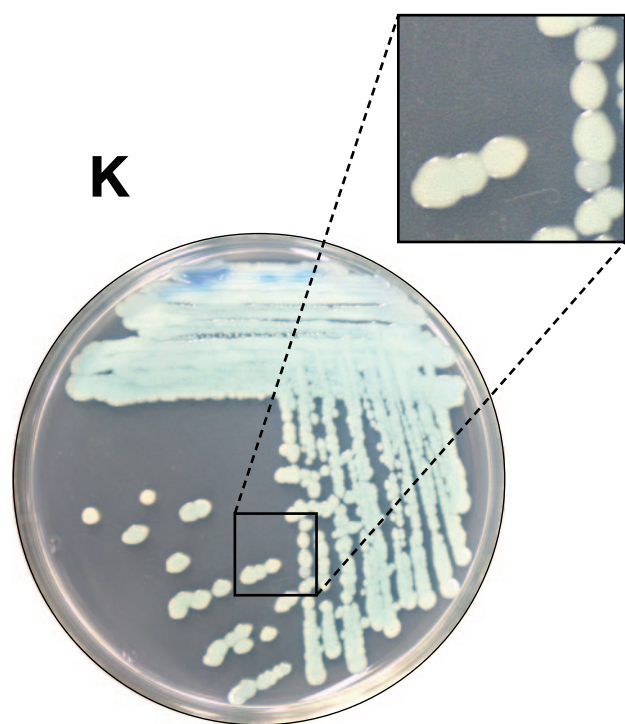
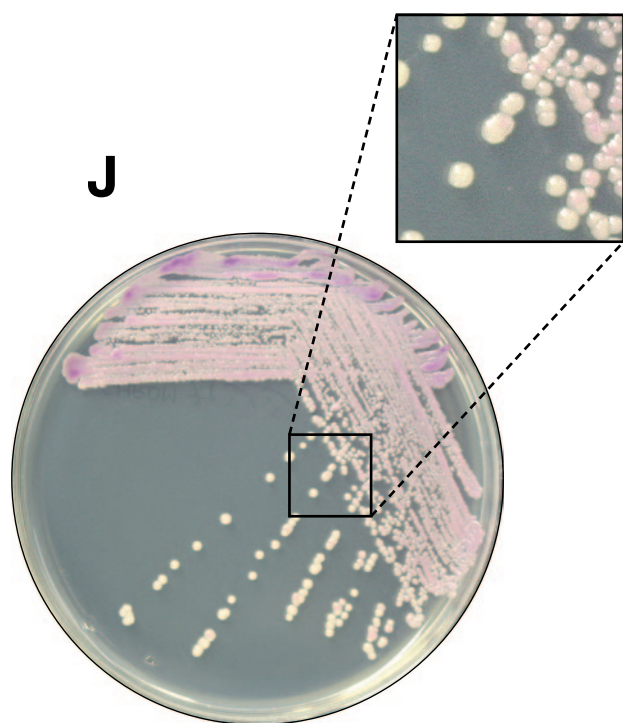
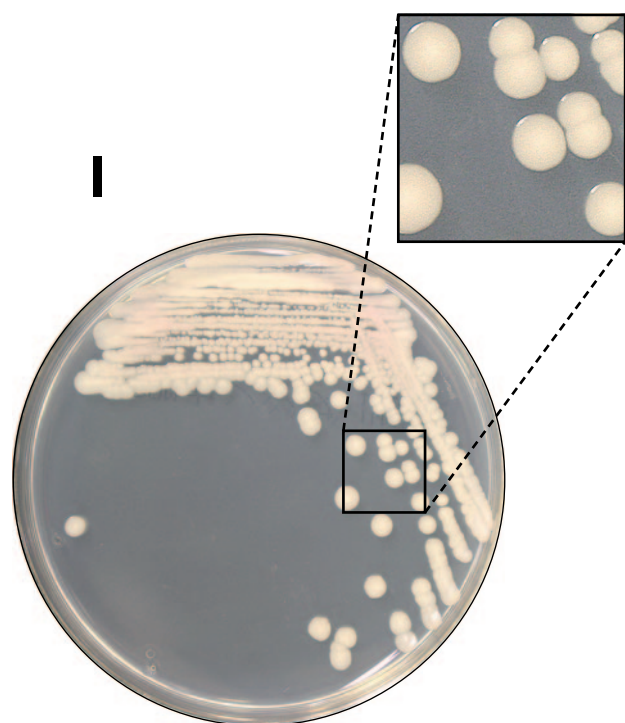


図2 CHROMagar *Candida* 培地に発育させた比較的出现頻度が高い13の *Candida* 病原菌種のコロニーの特徴 (35℃、48時間培養)

A. *C. albicans*; B. *C. glabrata*; C. *C. tropicalis*; D. *C. parapsilosis*; E. *C. krusei*; F. *C. guilliermondii*; G. *C. lusitaniae*; H. *C. kefyr*; I. *C. inconspicua*; J. *C. famata*; K. *C. rugosa*; L. *C. dubliniensis*; M. *C. norvegensis*.





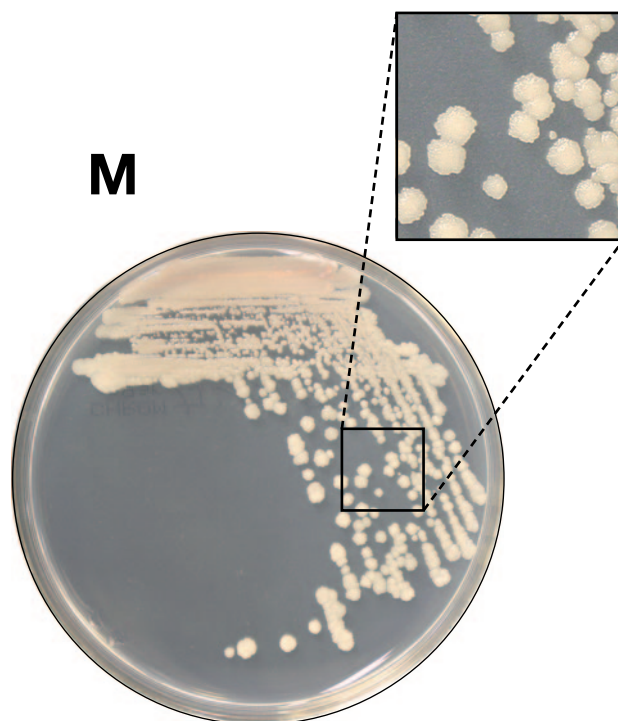


表1 カンジダ症原因菌として確定またはほぼ確定している *Candida* 菌種と出現頻度

出現頻度 ランク	<i>Candida</i> 分離株全体のなかで 占める割合 (%)	菌 種
I	40 ~ 60	<i>C. albicans</i>
II	5 ~ 30	<i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i>
III	2 ~ 4	<i>C. krusei</i>
IV	0.5 ~ 1	<i>C. guilliermondii</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. kefyr</i>
V	0.1 ~ 1	<i>C. inconspicua</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. norvegensis</i> , <i>C. metapsilosis</i> , <i>C. orthopsilosis</i>
VI	0.01 ~ 0.1	<i>C. lipolytica</i> , <i>C. sake</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. apicola</i> , <i>C. zeylanoides</i>
VII	< 0.01	<i>C. auris</i> , <i>C. brankii</i> , <i>C. bracarensis</i> , <i>C. catenulata</i> , <i>C. chiropterorum</i> , <i>C. ciferrii</i> , <i>C. colliculosa</i> , <i>C. elemophila</i> , <i>C. fabianii</i> , <i>C. fermentati</i> , <i>C. fregschussii</i> , <i>C. haemulonii</i> , <i>C. hellenica</i> var. <i>hellenica</i> , <i>C. holmi</i> , <i>C. humicola</i> , <i>C. intermedia</i> , <i>C. lambica</i> , <i>C. magnoliae</i> , <i>C. marina</i> , <i>C. membranaefaciens</i> , <i>C. nivariensis</i> , <i>C. palmioleophila</i> , <i>C. pararugosa</i> , <i>C. pintolopesii</i> , <i>C. pseudohaemuloniae</i> , <i>C. pseudorugosa</i> , <i>C. pulcherrima</i> , <i>C. subhashii</i> , <i>C. thermophila</i> , <i>C. utilis</i> , <i>C. valida</i> , <i>C. viswanathii</i>