



抗真菌薬

木村有揮[†] 廣瀬祥子 西村富啓 鈴木義彦

IRYO Vol. 67 No. 7 (294-298) 2013

【キーワード】抗真菌薬, フルコナゾール, ホスフルコナゾール, ポリコナゾール, ミカファンギンナトリウム, アムホテリシン B

病原真菌と抗真菌薬

近年、本邦では医療技術が高度化しており骨髄移植・臓器移植・抗がん剤治療などを受ける患者は多い。また患者の高齢化が進んでいることや HIV 感染症も増加傾向にあり、それら易感染患者に対してさまざまな日和見感染症が増加している。その中でも深在性真菌症は増加傾向にあり重要な問題である。深在性真菌症を引き起こす病原真菌としては、カンジダ属、アスペルギルス属が代表であるが、クリプトコッカス属、接合菌などその種類は多岐にわたる。治療薬については、ポリエンマクロライド系抗真菌薬が最も古く、1980年代から徐々にアゾール系抗真菌薬、キャンディン系抗真菌薬が上市され選択肢は増加してきている（表1）。一方、各薬剤の真菌に対する抗真菌スペクトラムや安全性は異なるため、それぞれの特徴を理解して使用することが重要である。

薬理作用

1. アゾール系抗真菌薬

【フルコナゾール（ジフルカン[®]）：FLCZ、ホスフルコナゾール（プロジフ[®]：F-FLCZ）、ポリコナゾール（ブイフェンド[®]）：VRCZ】

アゾール系抗真菌薬は真菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロール生合成経路上の14-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化反応を阻害する。脱メチル化反応の触媒であるシトクロム P450 とアゾール系抗真菌薬が結合し脱メチル化を阻害することによって最終的にエルゴステロールの生合成を阻害する（図1）。アゾール系抗真菌薬の各薬剤の特徴を以下に示す。

FLCZ はカンジダ属、クリプトコッカス属に有効性を示すが、アスペルギルス属には効果は期待できない。カンジダ属へ使用の際は、FLCZ の真菌種に対する感受性の把握が重要となる。本邦では FLCZ は *C. albicans* には感受性がよく標準治療薬であるが、*non-albicans Candida* の中でも *C. krusei* や *C. glabrata* には FLCZ 耐性が多いため第一選択にはならない（表2）。感受性がある真菌に対して使用する場合でも薬物動態/薬力学（Pharmacokinetics/Pharmacodynamics：PK/PD）パラメーターを考慮した投薬を行うことで有効性をさらに高めることができる。本剤の PK/PD パラメーターは血中濃度-時間曲線下面積/最小発育阻止濃度（area under the blood concentration time curve/minimum inhibitory concentration：AUC/MIC）に相関すると考えられているため（表3）、投与開始初期より十分な薬剤の暴露量を達成することで、より高い効果を示すこと

国立病院機構東京医療センター 薬剤科 [†]薬剤師

別刷請求先：木村有揮 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1

（平成25年7月3日受付，平成25年7月30日受理）

Anti-fungal Drugs

Yuki Kimura, Shoko Hirose, Takahiro Nishimura and Yoshihiko Suzuki, Pharmacy of NHO Tokyo Medical Center

Key Words: anti-fungal drugs, fluconazole, fosfluconazole, voriconazole, micafungin sodium, amphotericin B

表1 抗真菌薬一覧

一般名	商品名	注射薬	経口薬
ポリエンマクロライド系抗真菌薬			
アムホテリシン B	ファンギゾン®	○	○
アムホテリシン B (リボソーム製剤)	アムビゾーム®	○	×
ナイスタチン	ナイスタチン®	×	○
アゾール系抗真菌薬			
ミコナゾール	フロリード®	○	○
フルコナゾール	ジフルカン®	○	○
ホスフルコナゾール	プロジフ®	○	×
イトラコナゾール	イトリゾール®	○	○
ポリコナゾール	ブイフェンド®	○	○
カンディン系抗真菌薬			
ミカファンギン	ファンガード®	○	×
カスポファンギン	カンサイダス®	○	×
フツ化ピリミジン系抗真菌薬			
フルシトシン	アンコチル®	×	○
アリルアミン系抗真菌薬			
テルフェナビン	ラミシール®	×	○

真菌細胞における抗真菌薬の作用機序

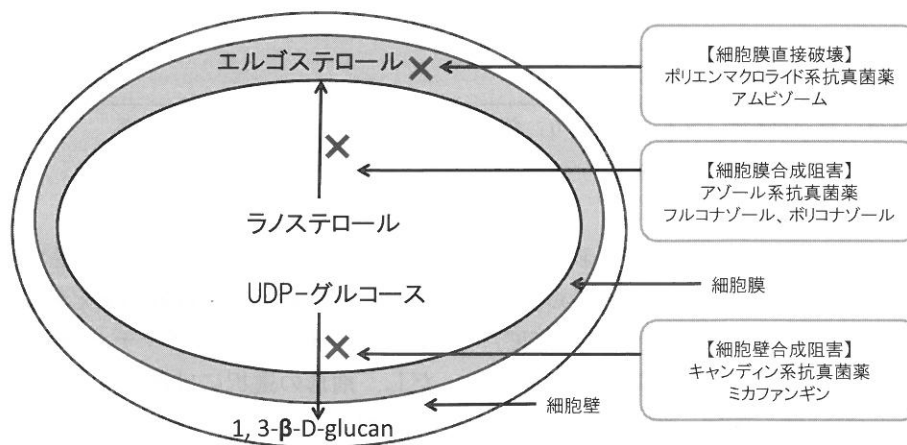


図1 抗真菌薬の作用機序

表2 抗真菌薬感受性一覧 (文献3) より引用)

微生物	抗真菌薬			
	FLCZ フルコナゾール	VRCZ ボリコナゾール	MCFG キャンディン系 (ミカファンギンなど)	L-AMB ポリエンマクロライド系 (アムホテリシンBなど)
<i>Candida albicans</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Candida glabrata</i>	±	+	+++	++
<i>Candida tropicalis</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Candida parapsilosis</i>	+++	+++	++ (MIC 高値)	+++
<i>Candida krusei</i>	-	++	+++	++
<i>Candida guilliermondii</i>	+++	+++	++ (MIC 高値)	++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+++	+++	-	+++
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	+++	++	++
<i>Aspergillus flavus</i>	-	+++	++	++ (MIC 高値)
<i>Aspergillus terreus</i>	-	+++	++	-
Fusarium 属	-	++	-	++ (脂質製剤)
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-	+++	-	-
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	±	-	-
接合菌	-	-	-	+++ (脂質製剤)
黒色真菌 (<i>Alternaria</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Exophiala</i> など)	-	+++	+	+
二形性真菌				
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+	++	-	+++
<i>Coccidioides immitis</i> <i>/posadasii</i>	+++	++	-	+++
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	++	-	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	-	-	-	+++

+++ : 活性あり, 第一選択薬 ++ : 活性あり, 第二選択薬 + : 活性あり, 第三選択薬
± : 活性の可能性あり - : 活性なし

ができる。FLCZのプロドラッグであるF-FLCZは薬剤液量が1/40の高濃度の薬剤であるため負荷投与方法が可能であり、投与初期より十分なAUC/MICが確保できるため、早期に高い有効性が期待できる。また、移行性に関しては、眼内や髄液への移行が良好であるため、真菌性眼内炎や真菌性髄膜炎はよい適応となる。

VRCZはアスペルギルス属に対して感受性と有効性が高く、侵襲性肺アスペルギルス症の初期治療に対して第一選択薬として推奨される¹⁾(表2)。しかし、カンジダ属に対してはFLCZに低感受性の株に有効性を示すが、他の抗真菌薬に無効な場合にお

いて選択することが推奨されており第一選択にはならない。剤形としては経口薬と注射薬があり、経口薬のバイオアベイラビリティは約100%である。ただし、剤形の選択には注意点がある。注射薬には可溶化剤としてスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム(SBECD)が含まれており、腎機能障害者ではSBECDの蓄積による腎機能障害の悪化の懸念があるため、経口薬が推奨される。さらに投薬時に考慮すべき点として、薬物代謝の特徴がある。薬物代謝はシトクロムP450が主要な代謝経路であり、CYP2C19、2C9および3A4で代謝される。CYP2C19には遺伝的多型が存在してお

表3 抗真菌薬のPK/PDパラメーター

抗真菌薬	PK/PDパラメーター
フルコナゾール	AUC/MIC
ボリコナゾール	AUC/MIC
ミカファンギン	Cmax/MIC
アムホテリシン B (リポソーム製剤)	Cmax/MIC

血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration time curve : AUC)

最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC)

最高血中濃度 (maximum drug concentration : Cmax)

り日本人では poor metabolizer が19%を占めており、CYP2C19の活性が低い患者ではトラフ値が4倍程度に上昇する懸念があることを念頭におく必要がある。血中濃度に関しては2012年に日本化学療法学会と日本TDM学会が合同で「抗真菌薬TDMガイドライン」²⁾を作成しており、臨床効果が乏しい場合や、副作用（肝機能障害、神経障害等）が認められた場合はTDMの実施を検討する。また、服用方法に関して、高脂肪食摂取後では空腹時に比べAUCが80%程度に低下することから、空腹時での服用が必要となる。

2. キャンディン系抗真菌薬

【ミカファンギン (ファンガード[®]) : MCFG】

キャンディン系抗真菌薬は構造的には環状ペプチドと脂肪酸からなり、真菌細胞壁の主要構成成分である1,3-β-D-glucanの生合成を非競合的に阻害する(図1)。カンジダ属には殺菌的に作用し、アスペルギルス属には発芽抑制および菌糸先端部を破裂させることにより菌糸の伸長抑制作用を示すため静菌的に作用する。作用機序からわかる特徴としては、ヒトは細胞壁を有しないため1,3-β-D-glucan合成酵素が存在しない。そのためMCFGは細胞壁を持つ真菌に対して高い選択性を示し副作用が少ない。MCFGの抗真菌スペクトラムの特徴として、アゾール系抗真菌薬に感受性の低い*C. glabrata*や*C. krusei*などのカンジダ属に対しても有効性を示す。しかし、カンジダ属とアスペルギルス属には強い抗真菌活性を示すが、他の真菌種(*Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Fusarium*, 接合菌種など)に対しては、これらが1,3-β-D-glucanを有さないため有効性は示せない。さらにカテーテル感染症においてカンジダ属は代表的な起因菌の1つであるが、その中で分

離頻度が高率の*C. parapsilosis*には*in vitro*での感受性が比較的不良であり、MCFGは第一選択にはならない(表2)。投薬時に考慮すべきPK/PDパラメーターはCmax/MICが臨床効果に相関するといわれており(表3)、1回投与量を増やす、もしくは投与速度を上げることで、最高血中濃度が上がり、より高い効果を示すと考えられる。また、MCFGは肝代謝であるため腎機能障害のある患者においても用量調節をする必要がない。すなわち腎機能障害のある患者においても有効性のあるCmaxを達成できる。ただし、組織移行性については、中枢神経系や眼内への移行は期待できず、真菌性髄膜炎や真菌性眼内炎への使用は推奨されていない。

3. ポリエンマクロライド系抗真菌薬

【アムホテリシンBリポソーム製剤 (アムビゾーム[®]) : L-AMB】

アムホテリシンB (AMPH-B)は深在性真菌症の治療薬としてもっとも古い薬剤であるが、接合菌を含む広域の抗真菌スペクトラムと強力な抗真菌作用を有する。AMPH-Bは真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールに結合することで、細胞膜の透過性を高め、細胞質成分を漏出させることで真菌を死滅させる(図1)。しかし、ヒトの細胞のコレステロールにも結合するために副作用として高率に腎機能障害や低カリウム血症、発熱、悪寒、嘔気・嘔吐などを引き起こす。L-AMBはリポソーム膜である脂質二分子膜にAMPH-Bを封入したDDS (Drug Delivery System) 製剤であり、AMPH-Bの抗真菌活性を維持したまま、副作用の軽減を達成している。そのDDSの詳細としては、L-AMBはその100nmという粒子径の大きさから通常の血管からは漏出せず、血中においてL-AMBからAMPH-Bはほとん

ど遊離しない。しかし、血管透過性の高まった炎症部位からは漏出し、選択的に真菌に結合した後に AMPH-B を遊離するため副作用が軽減している。しかし、副作用対策は重要であり、腎機能障害発現時では中止の検討や、投与継続が必要とされる場合は十分な尿量の確保が必要である。また、血清カリウムの低下は投与後1週間程度で発現するため、頻回のモニタリングと発現時は早期のカリウム補充が必要となる。有効性の検討としては、PK/PD パラメーターとして C_{max}/MIC に相関すると考えられている (表3)。L-AMB は抗真菌薬の中で最も幅広い抗真菌スペクトラムを有しており、直接細胞膜に作用することでカンジダ属とアルベルギルス属に対して殺菌的に作用する。ただし、*C. lusitaniae* や *A. terreus* には感受性が比較的低いため使用には注意を要する (表2)。しかし、AMPH-B より安全性を向上させ高い有効性も両立しており、また他の抗真菌薬より薬剤耐性が誘導されにくいという優れた特徴を持つ。抗真菌薬の切り札的存在である。

トピックス

抗真菌薬の PK/PD はカンジダ属には解析が進んできてはいるが、アスペルギルス属に対しては十分な知見はまだない。一方、本邦においては近年カンジダ属の病理剖検例にみられる分離頻度はやや減少傾向にあるが、アスペルギルス属の分離頻度は増加傾向にあるため、今後アスペルギルス属に対する PK/PD 解析が必要となる。また、カンジダ属に関しては *non-albicans Candida* の検出頻度が増加傾向にある。最近では *non-albicans Candida* の中でも比較的に分離頻度が高い *C. krusei*, *C. glabrata*, *C.*

parapsilosis, *C. tropicalis* 以外の *C. guilliermondii* や *C. lusitaniae* などが検出されてきている。さらに、バイオフィルムを形成したカンジダ属にはアゾール系抗真菌薬は有効性が乏しいこともわかってきている。

まとめ

深在性真菌症の治療では、病原真菌の分離状況や耐性化率なども変化しており、抗真菌薬の選択は複雑化している。実際には深在性真菌症の確定診断自体が困難なことも多い。ただし、カンジダ属以外の真菌種への PK/PD の解析や抗真菌薬の併用療法への検討、新規抗真菌薬や真菌症の診断法の開発等も期待できる状況でもある。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会-抗菌薬領域-編. 抗菌薬 TDM ガイドライン. 東京: 日本化学療法学会; 2012: p69-84.
- 3) 戸塚恭一ほか監修, 日本語版サンフォード感染症治療ガイド. 東京: ライフサイエンス出版; 2011. p184.