

## トピックス

## II. 多剤耐性菌時代の各種抗菌薬のポジショニングとその適切な使い方

## 9. 抗真菌薬

掛屋 弘 宮崎 義継 河野 茂

## 要 旨

我が国では欧米で見られるようなアゾール耐性*Candida albicans*や低感受性のnon-*albicans Candida*属の割合が増加する傾向は顕在化していないが、医療技術の進歩に伴い、耐性真菌はいずれ直面する問題になるものと考えられる。その対策として、アムホテリシンBの脂質製剤や新世代のアゾール系抗真菌薬、1,3-β-D-グルカン合成酵素阻害薬などの新規抗真菌薬が期待されている。さらに、耐性真菌を誘導しないための適正な抗真菌薬の使用など種々の臨床的研究や実践が必要である。

〔日内会誌 92：2158～2164, 2003〕

**Key words**：アゾール耐性、アムホテリシンB脂質製剤、新世代アゾール系抗真菌薬、1,3-β-Dグルカン合成酵素阻害薬

## はじめに

20世紀後半から急速に医療技術が進歩したが、それに伴うcompromised hostの増加は、深在性真菌症患者の増加という問題を引き起こした。それに伴い抗真菌薬の使用量も増加し、耐性真菌の出現が報告されている。その蔓延は未だみられないものの、compromised hostは今後も増加するものと思われ、さらに優れた抗真菌薬の開発と適正な使用のためのガイドラインの普及が急務と思われる。

## 1. 深在性真菌症の原因真菌における耐性化状況

病原真菌の中でも*Candida*属は、最も分離頻度

かけや ひろし、みやざき よしつぐ、こうの しげる：  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学講座  
病態生理制御学分野（第2内科）

の多い原因真菌であるが、アゾール系薬に対する耐性化が欧米において問題になっている。その原因の一つは1980年代後半よりAIDS (acquired immunodeficiency syndrome)が蔓延し、その口腔咽頭カンジダ症の予防や治療にアゾール系薬が長期間に頻用されたことによる。また、アゾール系薬に自然耐性であるnon-*albicans Candida*属(*C. glabrata*, *C. krusei*など)の分離頻度が増加し、この問題をさらに深刻化させている。しかし、近年はAIDSに対してHAART療法が行われるようになり、その予後が改善されたことに伴い、アゾール耐性*Candida*属の分離頻度にやや減少傾向がみられるようになった。

ただ将来のためには、その耐性メカニズムの十分な理解が不可欠であり、分子生物学的手法を用いて1990年代後半より盛んにその研究が進められている。その機序として、①アゾール系薬の標的酵素である14α-demethylaseをコードする*ERG11* 遺伝子の過剰発現(量的変化)、②*ERG11* 遺伝子の変異に起因する標的酵素の質的变化に

よる薬剤親和性の変化, ③薬剤排出機構の活性化による細胞内薬剤濃度の減少, ④エルゴステロール合成経路の変化による発育阻害物質の産生抑制などが明らかとなっている。それらの耐性メカニズムは, 単独または複数で関与し, さらに段階的に異なるメカニズムを獲得することで高度な耐性株に変異することが知られている<sup>1)</sup>。一方, *Aspergillus* 属や *Cryptococcus neoformans* では, 欧米においても薬剤感受性の経年的な変化もみられず, 一般臨床においてその薬剤耐性化は問題となっていない。

我が国で近年行われた臨床分離株の検討では, *C. albicans* が 55.1% (326/592 株) であったのに対して *C. glabrata* は 22.5% (133/592 株) とその割合はやや高い傾向にあったが, 分離株の 95% 以上はアゾール系薬に感受性であり, 現状においてはアゾール系薬に対する耐性化傾向は認められていない (抗真菌薬感受性サーベイランス 2001)<sup>2)</sup>。さらに *Aspergillus* 属や *Cr. neoformans* にも耐性化傾向を示唆する報告もない。

しかし, 医療技術の進歩に伴う compromised host の増加により抗真菌薬の使用量は増加している。長期アゾール系薬が使用された症例ではアゾール耐性 *C. albicans* によるカンジダ症も散見されており, 今後予想される真菌の耐性化には十分注意を払い, 抗真菌薬耐性真菌の蔓延を防ぐための対策を考える必要がある。

## 2. 各種抗真菌薬の作用およびポジショニング

現在, 我が国で深在性真菌症治療に使用されている抗真菌薬は, amphotericin B (AMPH-B), flucytosine (5-FC), miconazole (MCZ), fluconazole (FLCZ), itraconazole (ITCZ), ならびに 2002 年 12 月発売となった micafungin (MCFG) の 6 薬剤である (図 1)。これらの抗真菌薬の特徴を理解し, 適切に使用することが真菌の耐性化を防ぐ第一歩である。

### 1) Amphotericin B (AMPH-B)

ポリエン系抗真菌薬の AMPH-B は, 真菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロールと結合して, 直接細胞膜を障害し, 殺真菌的な抗真菌活性を示す。しかし, AMPH-B には腎障害, 低カリウム血症, 悪寒, 発熱などの副反応が高頻度に認められることに加え, シスプラチンやアミノ配糖体系抗菌薬, ペンタミジンとの併用で, 相乗的に腎毒性が増強されるため, 臨床使用において十分量を投与できない場合がある。それにもかかわらず, その強い抗真菌活性により, AMPH-B は発売以来約 40 年間も深在性真菌症治療のゴールドスタンダードと位置付けられてきた。その適応は幅広く, カンジダ症やアスペルギルス症, クリプトコックス症などの中等症以上の症例で使用される。また, アゾール低感受性の *C. glabrata* や *C. krusei* による血行感染にも AMPH-B が推奨される。

幸いなことに AMPH-B に対する真菌の耐性獲得は稀であり, 全体的な耐性化傾向も指摘されていない。その理由の一つは, 細胞膜に対する殺真菌的な主作用が growth rate やその他の酵素や代謝に依存せず, 極めて短時間のうちに起こるためと考えられている<sup>3)</sup>。

### 2) Flucytosine (5-FC)

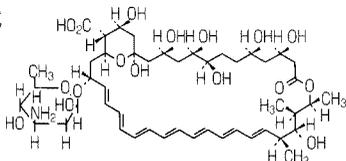
5-FC は, 抗癌薬の開発中に発見されたフッ化ピリミジン系の経口薬であり, 核酸合成阻害がその作用メカニズムである。5-FC の主な副反応として骨髄毒性が知られているが, 重篤な副反応を見ることは稀である。その抗真菌スペクトルは酵母様真菌のみに限られるが, 髄液移行が良いことから, カンジダやクリプトコックス髄膜炎にも有効である。しかし, 単剤で用いると容易に耐性を誘導することが知られており, アゾール系薬や AMPH-B と併用される。

### 3) アゾール系抗真菌薬 (miconazole (MCZ), fluconazole (FLCZ), itraconazole (ITCZ))

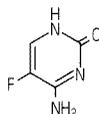
真菌の細胞膜の主成分であるエルゴステロール合成経路には 14 位のメチル基を除去する反応

一般名 Amphotericin B (AMPH-B)  
作用機序 細胞膜の直接障害

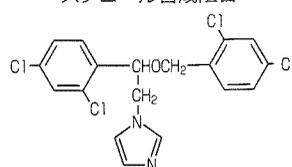
構造式



Flucytosine (5-FC)  
核酸合成阻害



Miconazole (MCZ)  
細胞膜エルゴ  
ステロール合成阻害

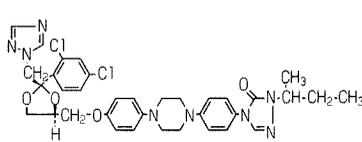


一般名 Fluconazole (FLCZ)  
作用機序 細胞膜エルゴ  
ステロール合成阻害

構造式



Itraconazole (ITCZ)  
細胞膜エルゴ  
ステロール合成阻害



Micafungin (MCFG)  
細胞壁β-D-グルカン合成阻害

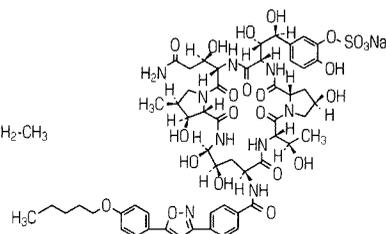


図 1. 現在我が国で深在真菌症治療に使用されている抗真菌薬

(脱メチル反応)を触媒する  $14\alpha$ -demethylase がある。アゾール系薬は、 $14\alpha$ -demethylase に作用して脱メチル反応を阻止することにより細胞膜のエルゴステロールの合成を阻害し、細胞障害物質を蓄積させることで真菌の発育を阻止する。

アゾール系薬は、その良好な抗真菌活性と優れた安全性が評価され、現在世界中で最も頻用されている抗真菌薬である。しかし、その頻用により欧米ではアゾール耐性カンジダ属の増加が指摘されてきた。我が国でも本薬が乱用されれば、同様な結果が引き起こされる可能性が十分にあると思われる。

現在、我が国で使用されているアゾール系薬は、MCZとFLCZ、ITCZである。MCZは、注射用製剤で大部分の酵母様真菌や糸状菌に対して *in vitro* では優れた抗真菌活性を示すが、*in vivo* の治療効果に反映せず、その適応は限られている。一方、FLCZは主に酵母様真菌に対して幅広い抗真菌スペクトルを有する。その作用は静菌的であるにもかかわらず、*in vivo* においても、優

れた体内動態を反映した抗真菌活性を示す。本薬には経口薬と注射薬があり、両剤型の生物学的利用率はほぼ同等であるため、患者の病態に合わせた剤型を選択できる利点がある。ITCZの *in vitro* 抗菌活性は他のアゾール系薬より優れており、FLCZでは十分な効果が期待できないアスペルギルス属にも活性を示すことが特徴である。現在本薬は我が国においては経口薬のみの剤型しかなく、経口投与が不可能な重症患者には使用できない。さらに本薬の吸収が不安定であるため、経口用可溶性製剤や注射用製剤が開発され、我が国でも数年内には導入が期待されている。

### 3. 抗真菌薬耐性真菌への対策<sup>4)</sup>

抗真菌薬耐性真菌への対策は、新規の抗真菌薬療法の開発と薬剤の適正使用の実践が挙げられる。

#### 1) 新規の抗真菌療法の開発 (表)

新規の抗真菌薬には従来の抗真菌薬とは作用

表 抗真菌薬耐性真菌への対策

<p>◎新規抗真菌薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞壁合成阻害           <ul style="list-style-type: none"> <li>(1, 3)-<math>\beta</math>-D- グルカン合成阻害薬 (capsfungin, micafungin, anidulafungin)</li> <li>マンノプロテインの阻害 (paradimicins, benanomicins)</li> <li>キチン合成阻害 (nikkomycins)</li> </ul> </li> <li>・新世代アゾール系抗真菌薬 voriconazole, posaconazole, ravuconazole</li> </ul> <p>◎併用療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>amphotericin B + flucytosine</li> <li>fluconazole + flucytosine</li> <li>(1, 3)-<math>\beta</math>-D- グルカン合成阻害薬 + amphotericin B 脂質製剤</li> <li>他</li> </ul>	<p>◎脂質製剤やその他の抗真菌薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ amphotericin B 脂質製剤 amphotericin B lipid complex amphotericin B colloidal dispersion liposomal amphotericin B</li> <li>・ itraconazole 注射用の itraconazole 製剤</li> </ul> <p>◎免疫治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ replacement therapy 白血球輸血</li> <li>・免疫賦活療法 GCSF, GMCSF, IFN- <math>\gamma</math>, MCSF, TNF, IL</li> </ul>
--	---

機序の異なるものや、さらに抗真菌活性を強めたもの、その剤型を変えることで副反応を減らしたり、安定した薬剤濃度を得ることができるものがあり、その開発が期待されている。

(1) 1,3- $\beta$ -D-グルカン合成酵素阻害薬 (micafungin : MCFG)

キャンディン系薬のMCFGは、従来の抗真菌薬の作用機序とは異なる抗真菌薬であり、我が国で開発臨床試験が行われ、2002年12月に発売された。

1,3- $\beta$ -D-グルカンは接合菌などの一部の菌種を除いた真菌の細胞壁の構成成分であり、形態や機能維持に重要な役割を果たしているが、キャンディン系薬は、その合成酵素である1,3- $\beta$ -D-グルカン合成酵素を阻害することにより抗真菌活性を示す(図2)。MCFGはアゾール耐性株を含む*C. albicans*や*C. glabrata*、*C. krusei*に対して殺菌的な抗真菌活性を示す(*C. parapsilosis*を除く)。また、*Aspergillus*属に対しては静菌的作用を示し、優れた抗真菌活性を有している。しかし、その細胞壁に1,3- $\beta$ -Dグルカンを主成分としない*Cr. neoformans*や*T. cutaneum*、*Fusarium solani*、ムールコ属に対して抗真菌活性は示さない。

本薬の適応はアスペルギルス症やカンジダ症であり、我が国で行われた臨床試験でも、アス

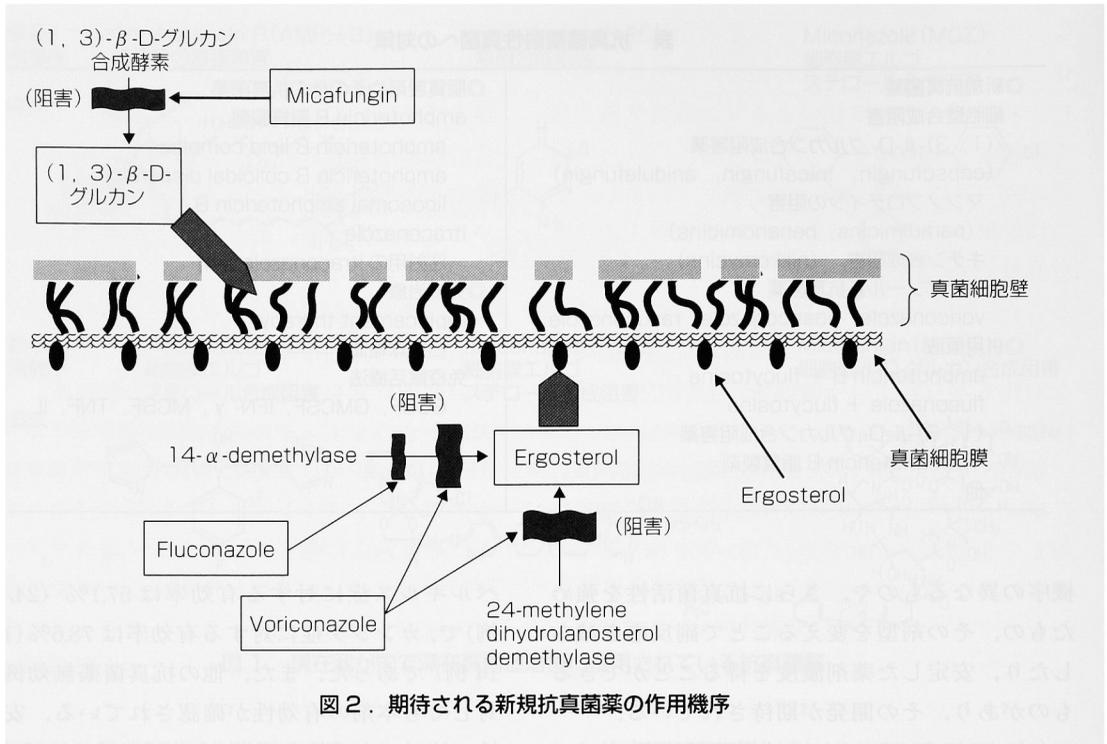
ペルギルス症に対する有効率は57.1% (24/42例)で、カンジダ症に対する有効率は78.6% (11/14例)であった。また、他の抗真菌薬無効例に対しても本剤の有効性が確認されている。安全性の検討でも重篤な副反応は報告されていない。さらに本薬は既存の抗真菌薬との交差耐性を示さず、MCFGとAMPH-Bの併用療法は重症真菌感染症の治療に期待されている。

現在のところMCFGに対する真菌の耐性獲得は報告されていないが、試験的に作成された変異株は同系統薬のcasprofunginに耐性を示すことが報告されており、その不適切な使用により臨床分離株でも耐性獲得が起こりうる可能性を示唆している。

同系統の薬剤として、米国では2001年にcasprofunginが承認され、anidulafunginも臨床試験が進行中である。その他細胞壁合成阻害薬としてマンノプロテイン阻害薬やキチン合成阻害薬などが開発中である。

(2) 新規アゾール系抗真菌薬 (voriconazole (VCZ))

Voriconazole (VCZ)は、新規のトリアゾール系抗真菌薬であるが、*in vitro*においてFLCZに低感受性のアスペルギルス属や*C. glabrata*、*C. krusei*に対しても優れた抗真菌活性を有する。さらに



*Fusarium*属, *Scedosporium*属にも殺真菌作用を示す。主な作用機序はエルゴステロール生合成における14 $\alpha$ -demethylaseの阻害であるが、FLCZと比較するとVCZは*C. albicans*に対して1.6倍、*A. fumigatus*に対しては160倍も強力に14 $\alpha$ -demethylaseを阻害すると報告されている。さらに24-methylene dihydrolanosterol demethylaseにも作用することが知られている<sup>3)</sup>。また種々の哺乳動物のチトクロームP-450酵素系と比較した場合の真菌に対する本薬の選択性は、従来のアゾール系抗真菌薬より高く、その安全性、特異性が注目されている。本薬は欧州では2002年3月に、米国では2002年5月に承認されているが、わが国においても現在、臨床試験(注射, 経口)が行われている。ただ、高頻度に一過性の視覚障害が出現することと日本人においてはpoor metabolizerの頻度が高いことが知られており、今後十分な検討が必要と思われる。

その他、優れた抗真菌活性を有するposaconazole (SCH-56592) や ravuconazole (BMS-207147,

ER-30346) も開発されており、その臨床使用が期待されている。

### (3) アムホテリシンB脂質製剤

近年、その毒性軽減を目的としてdrug delivery system (DDS) を応用したAMPH-Bの脂質製剤が開発されている。我が国では未承認であるが、欧米では既に3種類のAMPH-B脂質製剤(amphotericin B lipid complex (ABLC: Abelcet<sup>®</sup>), amphotericin B colloidal dispersion (ABCD: Amphotec<sup>®</sup>, Amphocil<sup>®</sup>), liposomal amphotericin B (AmBisome<sup>®</sup>)) が臨床使用されている。3種の脂質製剤は従来のAMPH-Bに比べて、副反応が少なく、より高用量を投与できる共通した利点を有している。また、これらの脂質製剤は副反応の面でAMPH-Bに比べ安全に使用される薬剤であるが、欧米において大変高価な薬剤であり、米国感染症学会 (IDSA) の真菌症治療のガイドラインでは、医療経済の点から「腎機能障害患者」、および「AMPH-Bが有効でない、または使用できないとき」の第2選択薬

として位置付けられている。我が国では、現在開発中であり薬価は今後の問題になると思われる。

#### (4) 併用療法

いくつかの抗真菌薬の併用療法は単剤治療より高い治療効果が知られている。AMPH-Bと5-FCの併用療法が、クリプトコックス髄膜炎やカンジダ腹膜炎も対して、また、FLCZと5-FCの併用療法が、クリプトコックス髄膜炎に対して、それぞれAMPH-BやFLCZの単剤治療より優れていることがランダム化比較試験により明らかとなっている。同様に、AMPH-Bとキャンディン系薬との併用も重症アスペルギルス症治療に期待されている。

#### (5) 新しい治療法の試み—免疫賦活療法

深在性真菌症は宿主に免疫不全を伴う場合に発症することが多いが、抗真菌薬に免疫賦活法を併用する方法も臨床で試みられている。免疫賦活物質としてG-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) やGM (granulocyte-macrophage)-CSF, M (macrophage)-CSF, IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ) などのサイトカインが期待されている。

#### 2) 適正使用による耐性真菌症対策 (図3)

新規の抗真菌薬の開発やその他の治療法の確立はさることながら、抗真菌薬耐性真菌の誘導を防ぐためには、抗真菌薬の乱用を防がなければならない。そのためには真菌症の迅速で正確な診断と適正な治療が重要である。近年、抗原検出法や遺伝子検出法、画像診断技術の進歩が著しく、それらの診断技術の向上は、早期診断に直結する。また特定のリスクファクターを有する宿主に真菌のcolonizationが確認された段階から抗真菌薬を開始する先制攻撃的治療は、真菌症に対する積極的な経験的治療と理解されている。エビデンスを伴わない unnecessary 予防的投与や経験的治療を制限し、真菌に対する抗真菌薬の選択圧を減らすことが耐性誘導を防ぐことに結びつくと思われる。また、ある種の真菌症

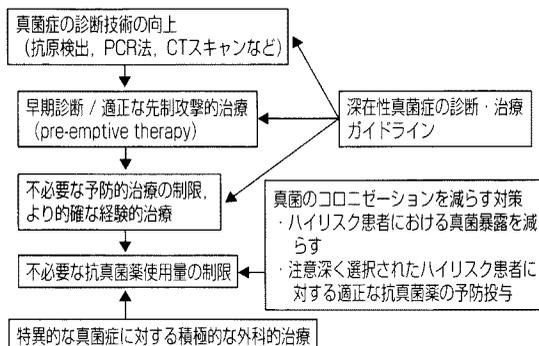


図3. 抗真菌薬耐性真菌の誘導を防ぐ考え方

PCR: polymerase chain reaction

CT: computed tomography

においては積極的な外科的治療法も勧められる。さらにハイリスク患者を見極め、真菌暴露を防ぎ、適正な予防投与を行うことも重要である。総括的には抗真菌薬使用を適正に使用するガイドラインの導入が極めて重要と思われる。

2003年2月、我が国独自の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」<sup>5)</sup>が作成された。このガイドラインは診断や治療が困難な深在性真菌症の診断治療を標準化し、国民医療の向上に貢献することを目的とするものである。さらには本ガイドラインが診断治療技術を進歩させ、耐性真菌の蔓延を防ぐことにつながると信じている。

#### おわりに

20世紀末に問題となった抗真菌薬耐性真菌の問題が、21世紀の医学技術の進歩とともに拡大するか否かは、新規抗真菌薬の開発に期待するばかりでなく、真菌症を正確かつ迅速に診断し、適正な抗真菌薬を使用する姿勢に求められるべきである。耐性真菌の以前に起こった抗菌薬耐性菌の誘因は抗菌薬の不必要な大量使用によることが多い。一般細菌の耐性菌蔓延から学ぶ抗真菌薬の適正使用が重要な課題である。

## 文 献

- 1) Sanglard D, Odds FC: Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2: 73-85, 2002.
  - 2) 山口英世: 多施設共同研究における「抗真菌薬感受性サーベイランス 2001」報告. 真菌症フォーラム第4回学術集会.
  - 3) 河野 茂: 主要疾患の歴史. 深在性真菌症. 日内会誌 91: 2907-2915, 2002.
  - 4) Canuto MM, Rodero FG: Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect Dis* 2: 550-563, 2002.
  - 5) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン第1版, 医歯薬出版, 東京.
-