

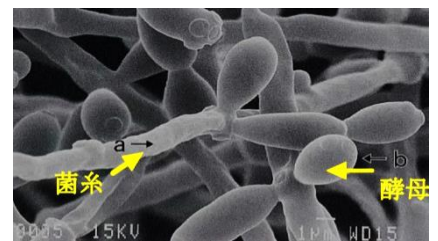


化学療法（抗真菌薬） - 1

- 抗真菌薬の標的 -

<https://l-hospitalier.github.io>

2021.1



感染対策の基礎知識

#272

【**真菌感染症**】抗生剤、免疫抑制剤の使用で急激に増加。真菌には①酵母菌 (yeast)、②糸状菌 (mold) と条件により両者の形を移行する③2形(相)性真菌 (Dimorphic fungi) の3種ある(酵母で独立しないため糸状菌状になる仮性(偽)菌糸体も入れると4形態)。写真は2形性真菌の *Candida Albicans*。真菌は真核生物で、人類の細胞と**蛋白合成、エネルギー産生、細胞分裂が相同 (homologous)** で抗菌治療薬の標的となる部分が少ない。原核生物の細菌と較べると遺伝子が核内にあり、複製に手間がかかるので成長が遅い。【**診断**】培養に時間がかかり、直接検鏡による診断は不確実。治療開始の遅れは予後不良に直結するので、PCRによる遺伝子検出、ウエスタン・ブロットによる固有蛋白検出、抗原抗体反応、真菌固有の代謝物検出など。これらの検出法は歴史が浅いので、培養検鏡も同時に行う。【**真菌の構造**】宿主細胞と真菌の違いは多くはないが①キチン、グルカン、マンノ蛋白からなる強固な**細胞壁**を持つ。哺乳類は細胞壁を持たないので真菌細胞壁合成系が標的のエキノキャンディン系(キヤスポファンギン; カンサイダス[®]、ミカファンギン; ファンガード[®])は治療指数 (TI) が高い。②細胞膜は動物細胞に似るが哺乳類のコレステロールに対しエルゴステロールで構造を維持。【**抗真菌薬の分類**】現在実用化されている抗真菌薬は ①真菌の核酸合成阻害薬 ②真菌有糸分裂阻害薬 ③真菌細胞膜のエルゴステロール合成阻害薬 ④真菌細胞膜安定化阻害薬 (ポリエン系) ⑤真菌細胞壁合成阻害薬 (キャンディン系) などがある。①の代表はフルシトシン (flucytosine, アンコチル[®]) は真菌の細胞膜にのみ発現している a. シトシン特異性透過酵素を利用する。真菌細胞内に取り込まれると b. シトシンデアミナーゼにより 5-フルオロウラシル (5-FU) に変換される。哺乳類細胞にはシトシン透過酵素やシトシンデアミナーゼはないが、腸内細菌や真菌が 5-FU に変換。この 5-FU はチミジル酸 (=チミジン 1 リン酸) 合成酵素を阻害、宿主細胞の DNA 合成阻害の毒性 (チミン飢餓) を持つ。②の 1950 年代に開発されたグリセオフルビン (グリセチン[®]) はペニシリウム・グリセオフルバムから分離され、チューブリンと微小管結合蛋白に結合して有糸分裂紡錘体の形成を阻害。毒性のため外用薬が主。経口剤は 2008 年日本では発売中止。③は真菌でもマイコバクテリア同様、以下のように**アセチル CoA→HMG→CoA→メバロン酸→スクアレン→ラノステロール→エルゴステロール**と脂質を合成する。スクアレン→ラノステロールの変換酵素が**スクアレン・エポキシターゼ**で、これを阻害するのが**アクリルアミン系**と**ベンジルアミン系**。ラノステロール→エルゴステロール変換酵素が**14αステロール・デメチラーゼ** (脱メチル酵素) で、これを阻害するアゾール系の**イミダゾール系**と**トリアゾール系**がある。トリアゾール系は副作用が少なく現在も新規薬の開発が進行中。【**各種抗真菌薬**】テルビナフェン (ラミシール[®]) はアクリルアミン系で外用。イミダゾール系の代表ケトコナゾール (ニゾラル[®]) も外用。イトラコナゾール (イトリゾール[®]) は爪白癬 (カンジダ) の服用薬として発売^{*1}。フルコナゾール (ジフルカン[®]) 静注はカンジダによる CV や静脈ポート血流感染の定番だが侵襲性アスペルギルス感染症には無効。2005 年承認の**ポリコナゾール** (ブイフェンド[®]) はトリアゾール系でアスペルギルス属の全種、カンジダ・クルセイ、カンジダ・グラブラータを含むカンジダ、多数の新興真菌に殺真菌的に作用する。但し接合真菌症には無効。侵襲性アスペルギルス感染症には④の**ポリエン系**のアムホテリシン B (ファンギゾン[®]) が長らく切り札であったが、これと較べ同種骨髄移植、CNS 真菌症、播種性真菌感染症や侵襲性アスペルギルス感染に有意に良好な成果を上げている。2019 年認可のラブコナゾールのプロドラッグ、ホスラブコナゾール (ネイリン[®]) は 20 年ぶりの爪白癬用新薬。ボサコナゾール (ノクサフィル[®]) は 2020 年 2 月深部真菌症に承認。テルコナゾール (ファンガクリア[®]) は米で承認。

^{*1} 2020/12 小林化工製のイトラコナゾール錠に本来入っているはずのないベンゾジアゼピン系のリルマザホン 5 mg (通常 2 ng) が混入、死者が出た。^{*2}今はブリストル・マイヤーズに吸収合併。若い白血病で各種抗生剤使用後、深部真菌症となりファンギゾン点滴！ サイトカインの遊離があり発熱、悪心など副作用が強く、静脈刺激もあって事前にステロイド使用や静脈内壁に薬液が接触しないような工夫をしたが苦痛が強く、診ているこちらもとてもつらかった。ゼクでは肺動脈に多数の fungus ball が存在。新人の時に血液内科と縁を切った原因となった。