

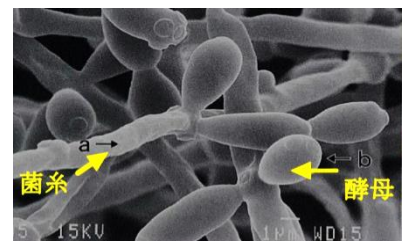


# 化学療法（抗真菌薬） - 1

## - 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**】真菌の分類はツボカビ、接合菌、子囊菌、担子菌、グロムス菌、微胞子虫の6門で有性器官の形質による。形態から①**酵母菌** (yeast) ②**糸状菌** (mold) と周囲の環境で両者の形を移行する③**2形(相)性真菌** (dimorphic fungi) の3種(酵母菌が分離せず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 *Candida Albicans*。真菌は真核生物でヒトの細胞と**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が少ない。原核生物の細菌と比較し遺伝子が核内にあり、DNA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(形態)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、ウェスタン・ブロットによる菌体固有蛋白の検出、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施行。【**真菌の構造**】宿主細胞と真菌の違いは少ないが真菌は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ず、**真菌細胞壁合成系**が標的のエキノキャンディン系のキャスポファンギン(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)<sup>\*1</sup>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真菌は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経路阻害薬** 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)。①の代表、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の細菌/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合成を阻害し有毒(チミン飢餓)。②のグリセオフルビン(グリセチン®)は1950年代に開発。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。毒性のため外用が主、経口剤は2008年日本で発売中止。③は抗マイコバクテリア薬同様、真菌の脂質合成が標的。真菌は**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**の順に脂質を合成。スクアレン→ラノステロール変換酵素が**スクアレン・エポキシターゼ**、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**14 $\alpha$ ステロール・デメチラーゼ**(脱メチル酵素)、これを阻害するのがアゾール系の**イミダゾール系**と**トリアゾール系**。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®)<sup>\*2</sup>は爪白癬(カンジダ)の服用薬。フルコナゾール(ジフルカン®)静注はカンジダによるCVカテや静脈ポートの血流感染の定番だがアスペルギルスには無効。2005年承認の**ボリコナゾール**(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属、新興真菌に殺真菌的に有効だが接合菌(ムコール)には無効。アスペルギルスにはアムホテリシンB(**ポリエン系**、Squibb社のファンギゾン®)<sup>\*3</sup>しかなかったが、ボリコナゾールは播種性真菌症や侵襲性アスペルギルスで良好な成果を上げている。**トリアゾール系**は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。(続く→)

<sup>\*1</sup> #266 参照。 <sup>\*2</sup> 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。<sup>\*3</sup> 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。