



## 化学療法（抗真菌薬） - 2

- 新しい抗真菌薬 -

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

2021.1

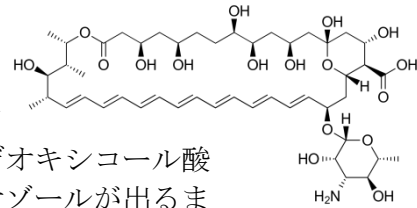


エリザベス・リー・ヘイゼン (左) とレイチェル・フラー・ブラウン (右) 1955 年

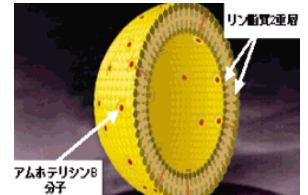
### 感染対策の基礎知識

#273

④の【**ポリエン系**】は長い間真菌深部感染症に有効な最終兵器として使われてきた真正細菌（ストレプトマイセス）より分離されたアンホテリシン B（ファンギゾン®、ハリゾン®）とナイスタチン<sup>\*1</sup>（2017 年錠剤中止）。真菌細胞膜のエルゴステロールに強く結合、細胞膜に小孔をあけ殺真菌的に作用する。腎毒性が強く外用が主。ナイスタチン前処理で哺乳類細胞膜に（潜在的な）小孔を作成、ガラス微小電極で細胞を吸着すると小孔が開いてイオンを通過させるので、パッチ・クランプ法で細胞内電位測定ができるようになり、ボルテージ・クランプで細胞膜電流の測定が可能に。これにより刺激伝導系の興奮性細胞膜の研究が急速に進歩した。Amphotericin B は難溶性でエルゴステロールへの親和性はコレステロールの 500 倍。溶解補助としてデオキシコール酸を加えた懸濁液の静注製剤が 1962 年承認、キャンディン系やポリコナゾールが出るまで数十年にわたりカンジダ、クリプトコッカス髄膜炎、侵襲性アスペルギルス、接合菌症、コクジオイデス症、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症などの**全身真菌症**に対する唯一の治療薬であった。毒性は①宿主免疫細胞からのサイトカイン遊離 ②腎毒性 ③血液毒性など。①は事前にステロイドや解熱剤投与、5%糖液点滴の中心部に薬剤の層流を作成<sup>\*2</sup>するなど。②腎毒性の原因は不明だが重大で、腎輸入細動脈の攣縮が疑われているがアムホテリシン投与の制限要因となることが多い。

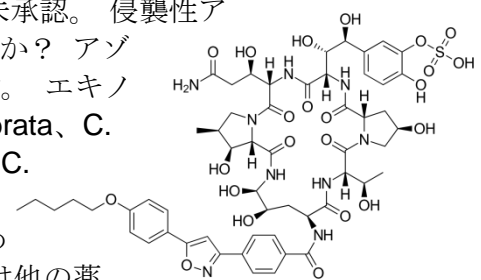
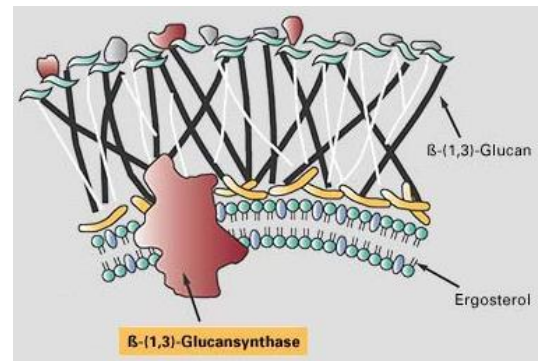


Amphotericin B



アムホテリシン B 分子

Renal tubular acidosis による低  $K^+$ 血症にも注意が必要。③血液障害も多く貧血がありエリスロポエチンを考慮。髄膜炎はクリプトコッカスが多いがアムホテリシン B の中枢神経系への移行は悪いので、危険な髄腔内投与が必要になることがある。**アムビゾーム**は 1997 年アムホテリシン B を脂肪球（リポゾーム）で被覆した製剤（アムビゾーム®）が承認、抗真菌作用は変わらず副作用、特に腎障害の減少に成功（高価 \$23 : \$1470/day）。【**キャンディン系**】⑤の**真菌細胞壁合成阻害剤**は 1974 年環状ペプチドの echinocandin B が *Aspergillus nidulans* var. *echinatus* から分離されたのが始まり。天然物由来の半合成リポペプチド、**カスボファンギン**（カンサイダス）が欧米で 2001 年、国内では 2012 年承認（日本では福島県木戸川から分離された糸状菌 *Coleophoma empetri* 由来の**ミカファンギン**が 2002 年に、欧米では 2005~8 年承認。いずれも分子量が大きく消化管からは吸収しない。血清蛋白と 97%結合し CNS への移行は悪い。真菌細胞壁はキチン、 $\beta$ -(1,3)-D-グルカン、 $\beta$ -(1,6)-D-グルカン、糖タンパクを主成分とするがキャンディン系は $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成酵素を阻害、細胞壁の完全性を障害、浸透圧で真菌細胞を破綻させる。毒性や副作用は少なくカンジダには殺真菌的、アスペルギルスには静真菌的に作用し成果を上げたが、接合菌に対する活性は低い。クリプトコッカスやフサリウムには無効。アニデュラファンギンは日本未承認。侵襲性アスペルギルスでは予後が悪いのでポリコナゾールが選択順位が上か？アゾール系に耐性の *Candida glabrata*、*C. krusei* に抗真菌活性を示す。エキノキャンディン系はカンジダ属の主要な菌種（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*）とアスペルギルス属に高い感受性がある。*C. glabrata*、*C. krusei* は第一選択としてエキノキャンディン系あるいはポリエン系。*C. parapsilosis* はエキノキャンディン系が効きにくいいためフルコナゾールないしポリエン系を選択。エキノキャンディンは他の薬剤が効きにくいバイオフィルム中の *C. albicans* に対しても有効。



ミカファンギン（ファンガード®）

<sup>\*1</sup> エリザベス・リー・ヘイゼンとレイチェル・フラー・ブラウンの細菌学者－化学者コンビが 1950 年代に New York State Department of Health（オールバニー、NY 州の州都）で開発したので Nystatin と命名。<sup>\*3</sup> 1972 年頃 Oben から言われて 5%糖液の点滴回路の中央部に針先が来るようにゴムの管を穿刺、固定してゆっくり点滴した。