



化学療法（抗真菌薬） - 2

- 新しい抗真菌薬 -

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

2021.1

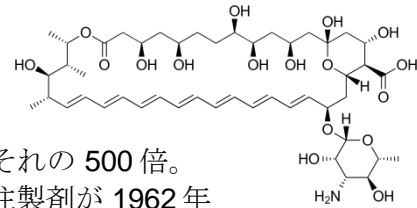


エリザベス・リー・ヘイゼン（左）とレイチェル・ブラウン・ブラウン（右） 1955年

感染対策の基礎知識

#273

④の【ポリエン系】の代表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**アムホテリシン B**（ファンギゾン[®]、ハリゾン[®]）。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。関連のポリエン系の**ナイスタチン**¹（2017年錠剤中止）は腎毒性が強く外用が主。ナイスタチン前処理で浮遊細胞の細胞膜に（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、ボルテージ・クランプなどの技法で単一細胞の電気的特性が計測できる。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。

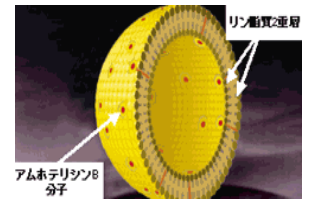


Amphotericin B

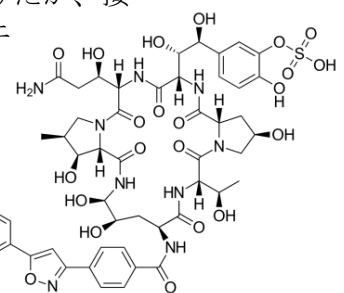
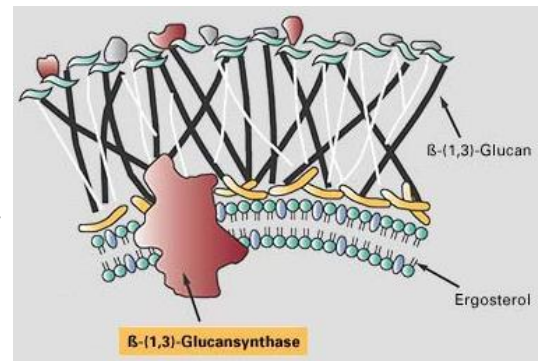
Amphotericin Bのエルゴステロールへの親和性はコレステロールへのその500倍。水に難溶性で溶解補助剤としてデオキシコール酸を加えた懸濁液の静注製剤が1962年承認（ファンギゾン[®]）、キャンディン系やポリコナゾールが出るまで数十年にわたりカンジダ、クリプトコッカス髄膜炎、侵襲性アスペルギルス、接合菌症、コクジオイデス症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症などの**全身真菌症**に対する救命的治療薬であった。毒性は①宿主免疫細胞からのサイトカイン遊離 ②腎毒性 ③血液毒性など。

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²するなど。②腎毒性の正確な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 B 投与の制限要因となることが多い。Renal tubular acidosis による低K⁺血症も注意が必要。③血液障害も多く貧血がみられエリスロポエチン投与を考慮。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[®]はアムホテリシン B を脂肪球（リポゾーム）に組み込んだ製剤（右図、1997年承認）、抗真菌作用は変わらず副作用、特に腎障害の大幅な減少に成功（高価、\$23/day 対\$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で、**カスポファンギン**（カンサイダス[®]）が欧米で2001年、国内では2012年承認。日本では福島県の本戸川から分離された糸状菌 *Coleophoma empetri* 由来の**ミカファンギン**（ファンガード[®]）が2002年、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、β-(1,3)-D-グルカン、β-(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β-(1,3)-D-グルカン合成酵素を阻害、細胞壁の完全性を破綻させ、浸透圧で真菌細胞を破壊。宿主への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深部真菌症に成果を上げたが、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は予後が悪いのでポリコナゾールが選択順位が上か？ エキノキャンディン系はカンジダ属の主要な *C. albicans*、アゾール系耐性の菌種 (*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* に対しても有効とされる。



アムホテリシン B 分子



ミカファンギン（ファンガード[®]）

¹ エリザベス・リー・ヘイゼンとレイチェル・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。 ² 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。