

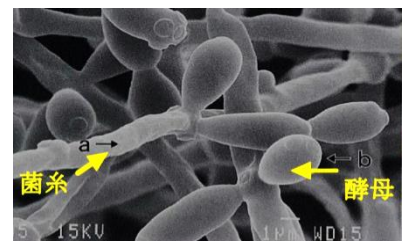


化学療法（抗真菌薬） - 1

- 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（酵母菌が独立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形性真菌の *Candida Albicans*。真菌は真核生物で人間の細胞と**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、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）^{*1}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。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はマイコバクテリアと同様に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**14α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®）^{*2}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侵襲性アスペルギルス感染症には無効。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、多数の新興真菌に殺真菌的に作用。但し接合真菌には無効。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（Squibb社のファンギゾン®）^{*3}が長らく切り札であったが、これと較べ同種骨髄移植、CNS真菌感染、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。（続く→）

^{*1} #266 参照。 ^{*2} 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。^{*3} 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。