

トピックス

III. 抗菌薬の諸問題

2. 抗真菌薬の進歩と使い分け

吉田耕一郎

要　旨

深在性真菌症に対して国内で全身投与可能な抗真菌薬は4系統、11薬剤である。欧米と比較するとまだ、十分とは言えないが、選択肢は増えてきつつある。特にアスペルギルス属に対して活性を有する複数の薬剤が臨床現場に導入されたことの意義は大きい。この領域でもPK-PDの研究が進み、適正な用法・用量を設定することの重要性が浸透してきた。また、各抗真菌薬の特性を踏まえて各々の臨床的位置づけを明確にする必要がある。

〔日内会誌 102：2915～2921, 2013〕

Key words 抗真菌薬、深在性真菌症、適正使用

はじめに

深在性真菌症に対して全身投与可能な抗真菌薬は限られている。特に国内では、欧米とのdrug lagも大きく、臨床応用できる抗真菌薬はポリエン系3薬剤、ピリミジン系1薬剤、アゾール系(イミダゾール系・トリアゾール系)5薬剤、キャンディン系2薬剤の4系統、11薬剤にとどまっている(表1)。

1962年にアムホテリシンBデオキシコール酸(AMPH-B)が上市されてから、1993年にトリアゾール系のフルコナゾール(FLCZ)が臨床応用可能になるまでに27年の歳月を要しており、その間にはピリミジン系のフルシトシン(5-FC)、

イミダゾール系のミコナゾール(MCZ)のわずか2薬剤が臨床現場に導入されたに過ぎない。抗真菌活性を有する新規化合物が発見されても、臨床試験に達することなく、淘汰された物質も多いと聞く。真核微生物を標的とする抗真菌薬の臨床開発の難しさがうかがわれる。

それでも21世紀以降は剤形変更も含め、新規抗真菌薬が相次いで臨床使用可能となり、私たちは計11種類の強力な武器を手にすることになった。

本項ではわが国で臨床応用できる抗真菌薬の特徴を紹介し、病態ごとの抗真菌薬適正使用について概説する。

近畿大学附属病院安全管理部感染対策室

Diagnosis, Treatment and Prevention of Infectious Diseases. Topics : III. Various Problems in Antimicrobial Agents ; 2. Progresses and appropriate use of anti-fungal agents.

Koichiro Yoshida : Department of Medical Safety Management, Division of Infection Control and Prevention, Kinki University Hospital, Japan.

トピックス

表 1. 国内で全身投与可能な抗真菌薬

アゾール系薬		
フルコナゾール	Fluconazole	FLCZ
ホスフルコナゾール	Fosfluconazole	F-FLCZ
イトラコナゾール	Itraconazole	ITCZ
ボリコナゾール ブイフェンド	Voriconazole	VRCZ
ミコナゾール	Miconazole	MCZ
キャンディン系薬		
ミカファンギン ファンガード カスپファンギン	Micafungin Caspofungin	MCFG CPFG
ポリエン系薬		
アムホテリシンB アムホテリシンB リポソーム製剤 ナイスタチン	Amphotericin B Liposomal amphotericin B Nystatin	AMPH-B L-AMB NYS
ピリミジン系薬		
フルシトシン	Flucytosine	5-FC

1. 国内の抗真菌薬臨床応用の流れ

AMPH-Bは強力で広域の抗真菌活性を有するが、強い毒性があるため早期治療開始が躊躇されたり、十分な治療量を投与できない症例が少なくなかった。1990年代には安全でカンジダに高い活性を有するFLCZが多用され、剖検例でのカンジダ症は減少傾向に転じた。代わってFLCZに感受性のないアスペルギルスによる感染症が剖検例での第一位の深在性真菌症として注目されている¹⁾。1993年に導入されたイトラコナゾール(ITCZ)はアスペルギルスに対して高い活性を有するものの、従来はカプセル剤型のみであり、胃粘膜からの吸収の不安定さから深在性真菌症の治療に十分な血中濃度に到達しない欠点が指摘されていた。2006年にはITCZ内用液が、2007年には注射薬が上市され、現在では3種類の剤型のITCZを深在性真菌症に使用可能となり、高い血中濃度を維持可能な用法・用量が確立されている。2002年には新しい作用機序を有するミカファンギン(MCFG)が使用可能となった。

カンジダ属とアスペルギルス属以外の真菌には治療効果は期待できないが、ヒトには存在しないβ-D-グルカン合成酵素阻害を作用機序とし、副作用や相互作用の少ない薬剤と認識されている。2004年にはFLCZのプロドラッグであるホスフルコナゾール(F-FLCZ)を使用可能となった。この翌年にはボリコナゾール(VRCZ)が臨床応用可能となり、様々なガイドラインで侵襲性アスペルギルス症(invasive aspergillosis: IA)に対する第一選択薬として推奨されている。注射、経口の両剤型があり、経口薬は慢性肺アスペルギルス症の維持療法にも用いられる。次いで2006年には、AMPH-Bの高い活性と広い抗真菌スペクトルをそのままに、drug delivery systemの改良によって毒性を低減したリポソーマルアムホテリシン-B(L-AMB)が使用可能となった。接合菌症に対しても臨床的有用性を期待できるのは本薬のみである。2012年にはカスپファンギン(CPFG)が臨床使用可能となった。わが国で2つめのキャンディン系抗真菌薬であり、MCFGとの使い分けが今後の課題である。

このように抗真菌薬の選択肢が増えてきたこ

表2. 各種抗真菌薬の真菌種別抗真菌活性

真菌種	AMPH	MCZ	FLCZ	ITCZ	VRCZ	MCFZ CPFG	5FC
<i>C. albicans</i>	○	○	○	○	○	○	○
<i>non-albicans candida</i> sp.	○	○	△	○	○	○	△
<i>Cryptococcus</i> sp.	○	△	○	○	○	×	○
<i>Aspergillus</i> sp.	○	○	×	○	○	○	△
<i>Trichosporon</i> sp.	○	×	○	○	○	×	×
<i>Fusarium</i> sp.	○	×	×	×	○	×	×
<i>Mucor</i>	○	×	×	△	×	×	×

○良好な活性 ○活性有 △一部で活性 ×活性なし

上記評価は一般論 ○以上でも耐性、低感受性の株も存在する。

とは臨床医にとって歓迎すべき進歩である。しかし、抗菌薬の領域と比較して、十分な薬剤が手元に備わっているとはまだ言えないのが現状である。この後、現時点ですでに海外では使用可能な抗真菌薬の国内への導入を目指して、臨床試験が予定されていると聞く。抗真菌薬のさらなる進歩に期待したい。

2. 主要な抗真菌薬の特徴

現在、国内で全身投与可能な抗真菌薬のうち、臨床現場で使用される頻度の高い、いくつかの主要な抗真菌薬の特徴について概説する。薬剤別の抗真菌活性を表2に示した。

1) L-AMB

L-AMBはアムホテリシン-B脂質製剤であり、真菌細胞のエルゴステロールに直接結合し細胞膜を破壊する。本薬は単層の脂質2分子膜からなり、2分子膜中にアムホテリシン-Bが強固に封入されている。点滴注射後、血中でのL-AMB崩壊は10%以下に留まり、副作用発現の原因となるフリーのアムホテリシン-Bの放出が少ない²⁾。

このためAMPH-Bに特有の副作用である発熱、低K血症、腎毒性などの頻度が低減されている。ただし、これらの副作用発現が全く認められなくなるわけではない。発熱や嘔気・嘔吐、背部痛等の点滴中に生じる副作用、腎機能への影響、

低カリウム血症などには十分な注意が必要である。

L-AMBの粒子径は100nm以下と小径であるため細網内皮系に補足されにくい。一方、感染部位では炎症のため血管透過性が亢進しているので、L-AMB粒子が血管外に漏出しやすい。その感染巣が真菌によるものであれば、L-AMBは真菌細胞に付着・集積して活性を発揮と考えられている。

L-AMBのPK-PDパラメーターはAMPH-Bと同様Cmax/MICである。L-AMBは高用量を短時間に注射できるので、速やかに高い血中濃度に到達可能となり、真菌感染巣への集積も加わってAMPH-B以上の高い効果が期待できる。

2) VRCZ

VRCZはトリアゾール系抗真菌薬であり、真菌細胞膜のエルゴステロールの合成を阻害する。注射薬と錠剤の2剤型が準備されている。本薬は経口投与時の消化管吸収性が良好でバイオアベイラビリティが約96%と高いことから、患者の状態に応じて静脈内投与と経口投与の切り替えが可能である。

PK-PDパラメータはAUC/MICが最適とされ、早期に高いAUCを引き出すために初期のローディングドーズが推奨されている。

VRCZの副作用として羞明、霧視、視覚障害等の症状が知られている。一過性でVRCZ使用中に

トピックス

改善することが知られているが、その間は重機や自動車の運転等危険を伴う作業には従事させないよう注意が必要である。また、幻聴などの精神神経系有害事象の報告もある。特に治療早期には十分な観察が必要である。

VRCZは、肝代謝酵素CYP2C19, 2C9 および3A4で代謝され、CYP2C19, 2C9 および3A4の阻害作用を有する。日本人ではCYP2C19を十分に代謝できないpoor metabolizerが多く、約15~20%と存在すると考えられる³⁾。これらの患者では代謝が延長し、血中濃度が高くなる可能性がある。高い血中濃度を示す患者では精神神経系有害事象や肝機能障害が出現しやすいとの報告もあるので、本薬投与期間中は血中濃度をしっかりとモニタリング(TDM)する必要がある。

3) ITCZ

トリアゾール系抗真菌薬であり、作用機序、および最適なPK-PDパラメータはVRCZと同様である。ITCZには注射薬と、経口のカプセル薬、および内用液がある。ITCZは脂溶性で水にはほとんど溶けない。消化管からの吸収も不良であり、蛋白結合率も99.8%と高い。カプセル薬は吸収過程で胃内のpHに影響を受ける。このため深在性真菌症を治療するのに十分な血中濃度が得られないことが多い。

この欠点を改善するため、ITCZをヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)で水溶化することにより消化管からの吸収を高め、制酸剤の影響も受けない内用液と注射剤が開発された。注射薬に引き続き高用量のITCZカプセル薬を使用することで、高い血中濃度を維持可能な用法が確立されている。

本薬は高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、および透析患者での用量調整は設定されていないが、腎障害のある患者、肝障害のある患者には慎重投与とされる。また、注射薬は溶媒であるHP-β-CDの腎毒性の報告があり、Ccr

30 ml/分未満の患者では投与禁忌となっている。主な副作用は肝機能障害、低カリウム血症である。まれにうっ血性心不全が起こることがあり、その現症、既往歴のある患者は慎重に投与すべきである。内用液ではHP-β-CDの作用による消化器毒性に注意が必要である。

4) FLCZ・F-FLCZ

FLCZはトリアゾール系の抗真菌薬で、カプセル、経口懸濁液、注射薬の3剤型がある。他のトリアゾール系薬と異なりアスペルギルス属に活性を示さないので注意が必要である。

FLCZの血中濃度半減期は約30時間と長く、1日1回投与で高い血中濃度が維持される。バイオアベイラビリティは約90%と良好であり、経口投与でも高い血中濃度は保たれる。また体液・組織移行性に優れ、唾液、喀痰、肺組織、髄液、硝子体液等へ良好に移行する。

F-FLCZはFLCZをリン酸エステル化したプロドラッグの注射薬である。静脈内投与後は生体内で速やかにFLCZに加水分解される。プロドラッグ化に伴う溶解性の向上により、注射液量が減少し、ボーラス投与が可能となった。また、F-FLCZは治療開始時のローディングドーズにより血中FLCZ濃度は投与3日目に定常状態に至る。

5) MCFG

わが国で創薬されたキャンディン系抗真菌薬であり、ヒトには存在しない真菌細胞壁の主要構成成分であるβ-D-グルカン合成酵素を阻害する。主要な病原真菌であるカンジダ属とアスペルギルス属に対して強い抗真菌活性を示す。最適なPK-PDパラメータはAUC/MIC、またはCmax/MICとされる。C. parapsilosisに対して比較的高いMIC値を示すものの、臨床効果は他のカンジダ種と同程度である⁴⁾。眼への移行性が不良であるため、カンジダ眼内炎の治療には適切でない。

カンジダ属、およびアスペルギルス属に対しては高い活性を有しているが、トリコスプロロン

トピックス

属、クリプトコックス属、接合菌など、他の病原真菌に対しては抗真菌活性を示さない。

主な副作用として肝機能障害が知られているが、安全性は高いと考えられている。また、他剤との併用禁忌、併用注意も設定されていない。

6) CPFG

最初に開発されたキャンディン系抗真菌薬であり、米国では長い使用経験がある。しかし、我が国に導入されたのは2012年と我が国では最も新しい抗真菌薬である。作用機序、最適PK-PDパラメータはMCFGと同様である。

また、カンジダ属およびアスペルギルス属に対して強い抗真菌活性を示すが、他の真菌に対する活性は期待できない点もMCFGと同じである。眼への移行性が十分でないため、カンジダ眼内炎の治療には適切でない。

MCFGと比して血漿タンパク結合率が約96～97%とやや低めに抑えられるため、活性を示すフリーのCPFGのAUCが高く得られる利点がある。本薬は初日にローディングドーズを行うことにより投与・初日から高い血中濃度、AUCに到達することが確認されており、PK-PDの考え方即した投与法が可能な抗真菌薬の1つである。

中等度の肝障害のある患者Child-Pughスコア7～9では、減量が必要とされているが、安全性は高いと考えられる。

3. 病態に応じた抗真菌薬の使い分け

1) 単純性肺アスペルギローマに対して

病変が单一の空洞内に限局するものを指す。根治のためには外科的切除が必要である。しかし、低肺機能や瘻着による術中大量出血の可能性などから切除不可能な症例が多い。無症状の場合には治療を行わず経過観察する場合もある。臨床診断もしくは確定診断が得られた症例で、症状があり治療の必要性が認められるが切除の適応外と判断された場合、抗真菌療法を行う。

従来はAMPH-Bの空洞内注入も行われたが、大量咯血の原因になることもあるので近年では行われない。全身状態が良好で内服可能な場合はVRCZやITCZの経口投与を行うのが一般的である。VRCZを使用する場合は血中濃度測定を行うべきである。数カ月から年余にわたって治療が継続される例もあるが、治療終了の明確な指標は確立されておらず、個別の判断が必要である。治療終了後は再燃の有無を注意深く観察する。

2) 慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis) に対して

本症は慢性空洞性肺アスペルギルス (chronic cavitary pulmonary aspergillosis : CCPA) や慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : CNPA) を包含する疾患概念である。症状や炎症反応の強い時期にはMCFG、VRCZ、CPFGなどを注射で開始する。L-AMBやITCZも選択可能である。本症の治療期間は長期にわたる症例が多い。維持療法にはVRCZやITCZの経口薬にスイッチする。

慢性肺アスペルギルス症に関するエビデンスは少ないが、最近MCFGとVRCZの比較試験の成績⁵⁾が公表された。治療効果に有意な差はなかったが、安全性の面でMCFGが優れていたことが報告されている。MCFGとCPFGの比較では同等の成績が示されている⁶⁾。

本症においても明確な治療終了の基準はない。症状や炎症所見が改善し画像所見が安定した時点で治療を一旦終了することが多い。ただし症状、炎症反応の再燃や画像所見の再増悪を認めることもあり得るので、十分な経過観察が必要である。

3) 侵襲性肺アスペルギルス症に対して

侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA) は初期治療の遅れが生命予後に直結するので、可能な限り早期に治療を開始する必要がある。

IPAの標的治療ではVRCZまたはL-AMBが第

トピックス

一選択薬となる。VRCZはIPAの初期治療において従来のAMPH-Bに有意差をもって優れた成績⁷⁾が示されている。一方、L-AMBは3 mg/kg/日と10 mg/kg/日の比較試験で臨床効果に有意差はなかったものの、安全性で3 mg/kg/日が優れていたとする報告⁸⁾がある。MCFG, CPFG, ITCZ注も高い抗アスペルギルス活性を有しているので代替薬として臨床効果を期待できる。アムホテリシンB製剤は*A. terreus*に対する活性が劣るため、原因真菌が*A. terreus*の場合には他剤を選択する。

4) カンジダ血症に対して

好中球減少時にはアゾール系薬で初期治療を開始することは避け、L-AMBやMCFG, CPFGを選択する⁹⁾。原因カンジダが*C. glabrata*や*C. krusei*などアゾール系薬に耐性傾向を示す株であった場合、アゾール系薬による初期治療の失敗は患者の予後に直結する。一方、非好中球減少宿主では、高用量のFLCZやF-FLCZで治療を開始することも可能である⁹⁾。ただし、この場合にもアゾール低感受性株の関与には十分な注意が必要である。

カンジダ血症ではカンジダ眼内炎の合併を念頭に置き、必ず眼科医に紹介し眼底の検査を受ける。眼内炎の存在が確認された場合、キャンディン系薬は眼への移行性が低いので他剤への変更を考慮する。キャンディン系薬は*C. parapsilosis*に対する活性が弱い。本カンジダ種が原因である場合、キャンディン系薬の臨床効果が乏しい症例では他剤に変更する。

5) 口腔咽頭カンジダ症・食道カンジダ症に対して

口腔咽頭カンジダ症では抗真菌薬の局所投与が原則とされる。AMPH-Bシロップ、MCZゲル、ITCZ内用液の含漱が推奨される。食道カンジダ症では抗真菌薬全身投与を行う。FLCZカプセル、懸濁液、ITCZ内用液が勧められる。内服困難な場合はFLCZ、F-FLCZの注射薬も使用できる。

MCFG, CPFGの点滴静注やVRCZ経口、または点滴静注も代替薬として使用できる。アゾール系薬が繰り返し投与された症例ではアゾール低感受性、耐性株や*C. dubliniensis*への菌交代が起こる場合があるので注意を要する。

6) 原発性肺クリプトコックス症に対して

基礎疾患のない宿主に発症した肺クリプトコックス症。確定診断例、および画像と血中グルクロノキシロマンナン抗原陽性から臨床診断された症例に標的治療を行う。ただし、原発性肺クリプトコックス症に対する治療を前向きに検討した明確な報告はない。内服可能な症例ではFLCZの経口投与が推奨される。ITCZカプセル、内用液、VRCZの内服も代替薬として使用可能である。臨床診断には有用であるグルクロノキシロマンナン抗原は治療効果の判定や治療終了の目安には使用できない。現時点での治療終了の明確な目安はないが、通常3カ月から6カ月程度の治療期間が推奨されている。

7) 続発性肺クリプトコックス症(非HIV感染者)に対して

この領域においても十分なエビデンスはないが、軽症・中等症で広範な肺炎や播種の所見がなく、免疫抑制が強くない場合はFLCZやF-FLCZによる治療を行う。この場合、ローディングドーズ800 mg/日、その後400 mg/日の高用量での治療を行う。ITCZ、VRCZを選択することもできる。重症で広範にクリプトコックス肺炎を認める症例ではL-AMBとフルシトシンの併用が勧められる。

8) クリプトコックス脳髄膜炎(HIV感染者)に対して

標的治療としてL-AMBと5-FCの併用で導入療法を2週間、引き続きFLCZ(またはFFLCZ)による地固め療法を8週間行う¹⁰⁾。急性期を脱した後もFLCZやITCZなどによる維持療法を生涯にわたって継続する必要がある。

トピックス

9) 接合菌症に対して

本邦で現在、接合菌症に対して実質的な臨床効果を期待できるのは高用量のAMPH-BやL-AMBのみである。本症発症のハイリスク患者がIPA様の臨床症状や画像を示し、アスペルギルス抗原やβ-グルカンが陰性であれば本性を疑い、早期にこれらの薬剤への変更を考慮する。治療開始時から高容量を使用可能で安全性の高いL-AMBを選択するのが良いと思われる。

おわりに

抗真菌薬と抗真菌療法について概説した。比較的安全な抗真菌薬が出そろってきたので、以前と比して抗真菌療法の開始に躊躇する場面は少なくなったと思われる。しかし、深在性真菌症の確定診断を早期に得ることは困難な症例が多く、血清診断法の結果を根拠に抗真菌薬が開始されることも少なくはない。早期抗真菌薬開始は予後の改善にもつながるが、血清診断法の特性や限界を知り、不必要的抗真菌薬開始を避けるよう注意も必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：吉田耕一郎：講演料（大日本住友製薬）、寄付金（大日本住友製薬）

文 献

- 1) Kume H, et al : Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan:comparison of the data from 1989,

- 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol J* 52 : 117-127, 2011.
- 2) Bekersky I, et al : Plasma protein binding of amphotericin B and pharmacokinetics of bound versus unbound amphotericin B after administration of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate. *Antimicrob Agents Chemother* 46 : 834-840, 2002.
- 3) Shimizu T, et al : Bioinformatics Reserch on Inter-racial Difference in Drug Metabolism I. Analysis on Frequencies of Mutant Alleles and Poor Metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19. *Drug Metab Pharmacokin* 18 : 48-70, 2003.
- 4) Kuse ER, et al : Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis : a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 369 : 1519-1527, 2007.
- 5) Kohno S, et al : Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis : a multicenter trial in Japan. *J Infect* 61 : 410-418, 2010.
- 6) Kohno S, et al : A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Clin Microbiol Infect Dis* 32 : 387-397, 2012.
- 7) Herbrecht R, et al : Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347 : 408-415, 2002.
- 8) Cotney OA, et al : Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection : a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 44 : 1289-1297, 2007.
- 9) Pappas PG, et al : Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48 : 503-535, 2009.
- 10) Perfect JR, et al : Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal diseases : 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50 : 291-322, 2010.