

総 説

新規抗真菌薬の有用性と役割

時 松 一 成 門 田 淳 一

大分大学医学部感染分子病態制御講座（内科学第二）

要 旨

2002年に発売開始されたミカファンギンや2005年に発売開始されたボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して抗真菌活性を有する薬剤である。欧米における大規模臨床試験の結果、ボリコナゾールは、アムホテリシンBに比べ、侵襲性肺アスペルギルス症に対し優れた有効性を有し、ミカファンギンと同じキャンディン系抗真菌薬であるカプソファンギンは、好中球減少期における発熱に対し有効性を示した。

このように、今後、ますますアスペルギルス症に対する治療薬剤の選択肢は増加し、その治療方法も大きく変化すると予想される一方、薬剤選択の多様性から生じる臨床現場の混乱を避けるため、新たな標準的治療法の確立が望まれる。

本稿では、新規抗真菌薬をめぐる問題として、*non-fumigatus Aspergillus*の中でも最近増加が懸念されている*Aspergillus terreus*感染症に対する新規抗真菌薬の有用性と、新規抗真菌薬使用下に発生するブレイクスルー感染について記述した。

Key words: 抗真菌薬 (antifungal agents), アスペルギルス症 (aspergillosis), ミカファンギン (micafungin), ボリコナゾール (voriconazole)

はじめに

わが国における深在性真菌症の発生患者数は年々増加する傾向にあり、特にアスペルギルス症の増加が著しい^{1, 2)}。これは、米国においても同様の傾向である^{3, 4)}。アスペルギルス症における臨床上的最大の問題は、発症すれば難治性で、高い死亡率を有する点である^{4, 5)}。

アスペルギルス症に対して効果を期待して全身投与ができる薬剤は、ごく最近までの約40年間、アムホテリシンBしかなかった。副作用が少なく、*Aspergillus*属に対し強い抗真菌活性を有する薬剤の開発が望まれていた。わが国では、2002年にミカファンギン、2005年にボリコナゾールといった同真菌属に活性を有する新規抗真菌薬の臨床での使用が可能になった。

本シンポジウムでは、わが国より先行して臨床応用されている欧米での新規抗真菌薬に関するエビデンスを中心に報告し、これら新規抗真菌薬の問題点について述べる。

1. 新規抗真菌薬の登場

2002年に発売されたミカファンギンは、わが国で開発されたキャンディン系抗真菌薬である。キャンディン系

抗真菌薬は、真菌の細胞壁成分である(1→3)- β -Dグルカンの合成を阻害することで、抗真菌活性を有する新しい作用機序の薬剤である。米国では、2001年に同じキャンディン系抗真菌薬であるカスポファンギンが認可され、次いで、2005年にミカファンギンの使用も認可されている。

一方、新世代のアゾール系抗真菌薬であるボリコナゾールも、*Aspergillus*属に対して抗真菌活性を有する薬剤である。2002年に米国で、2005年にわが国で臨床使用が可能になった。侵襲性肺アスペルギルス症に対する有効率を検討した臨床試験では、真菌に対するゴールドンドラッグであるアムホテリシンBに比べ有意に改善したとされている⁶⁾。

今後、更に、ドラッグデリバリーシステムを応用し、副作用を軽減させたアムホテリシンBリポソーム製剤や⁷⁾、吸収性の問題を解決させたイトラコナゾールのシロップ剤や静注剤も⁸⁾、近い将来、わが国において、臨床使用が可能になると思われる（アムホテリシンBリポソーム製剤は2006年6月より日本でも使用可能）。

2. アスペルギルス症に対する有効性の検討

先にも述べたように、欧米で行われた大規模な臨床試験の結果、ボリコナゾールは、侵襲性アスペルギルス症に対する有効性において、従来のアムホテリシンBに比べ有意に改善を示した⁶⁾。一方、好中球減少期の発熱に対する経験的治療の有効性に関する大規模試験では、リ

別刷請求先：時松 一成

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部感染分子病態制御講座（内科学第二）

ボゾーマルアムホテリシン B は従来のアムホテリシン B に対して⁷⁾, カスポファンギンはリボゾーマルアムホテリシン B に対して⁹⁾, それぞれ同等性を証明し, 米国における効能取得の根拠となっている。

今後わが国で, アスペルギルス症に対し使用可能になると予想される抗真菌薬を Table 1 に示す。この中で, 単剤での使用に関する侵襲性肺アスペルギルス症の有効率を, 海外の臨床試験の結果からみると, ボリコナゾールで 53%⁶⁾, イトラコナゾール静注剤で 48%⁸⁾, リボゾーマルアムホテリシン B で 50%⁷⁾ と, どの薬剤でも, せいぜい 50% 程度の有効率を呈しているのが現状である。

以上より, 侵襲性肺アスペルギルス症に対する治療成績の向上のためには, 抗真菌薬の併用療法の検討¹⁰⁾, 血清診断や画像診断を駆使した preemptive therapy の確

立¹¹⁾ などにも期待しなければならない現状である。

更に, こういった欧米における大規模な臨床研究では, わが国に比較的多く見られる慢性壊死性肺アスペルギルス症に対するエビデンスが見出されない。今後, わが国から, この領域における良質のエビデンスを作る必要がある。

3. 抗菌薬使用中におけるブレイクスルー感染

抗真菌薬使用中に, 新たな真菌症が発生するブレイクスルー感染は, 抗真菌薬の評価項目の 1 つとして重要である。

欧米における新規抗真菌薬の臨床試験において, これらの新規抗真菌薬の使用中に, 何らかのブレイクスルー感染が増加したとする明らかなエビデンスは見出せなかった。ミカファンギンとフルコナゾールでは, ブレイ

Table 1. Systemic antifungal agents for *Aspergillus* spp. in current and future clinical use in Japan

Class and compound	Mechanism of action
Polyene antibiotics Amphotericin B Liposomal amphotericin B	Interaction with ergosterol, formation of aqueous channels, increased membrane permeability to univalent and divalent cations, cell death.
Antifungal azoles Itraconazole (intravenous) Voriconazole (intravenous)	Interaction with cytochrome p-450; inhibition of C-14 demethylation of lanosterol, causing ergosterol depletion and accumulation of aberrant and toxic sterols in the cell membrane.
Echinocandins Micafungin	Inhibition of fungal (1,3)- β -D-glucan synthase complex, leading to depletion of cell-wall glucan and osmotic instability.

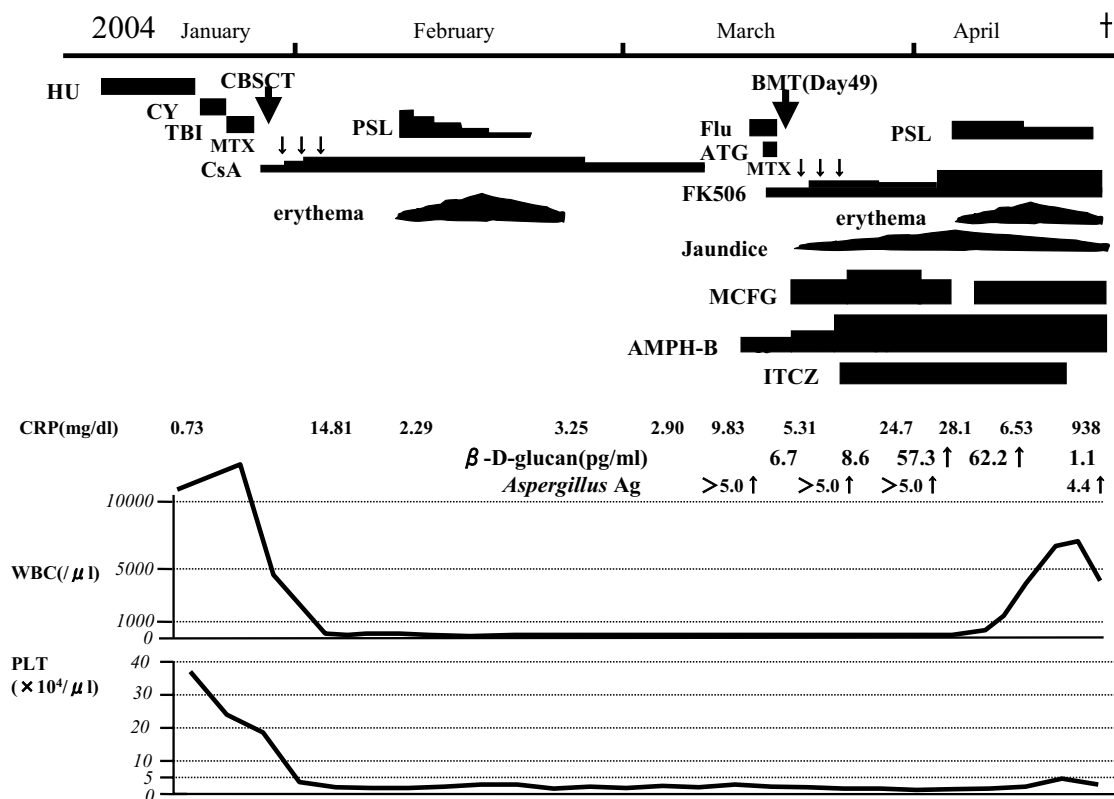


Fig. 1. Clinical course of invasive pulmonary aspergillosis by *Aspergillus terreus* in a patient of chronic myelogenic leukemia.



Fig. 2. Chest radiograph of invasive aspergillosis caused by *A. terreus* with an air-crescent sign in a leukemic patient.

クスルーの割合に有意差は無いものの、ミカファンギンでは *Aspergillus* 属のブレイクスルーが低下する傾向がみられた¹²⁾。また、リポゾーマルアムホテリシン B では従来のアムホテリシン B に比べ⁷⁾、ポリコナゾールはリポ化アムホテリシン B に比べ¹³⁾、それぞれ真菌によるブレイクスルー感染を低下させると報告されている。

しかし、キャンディン系抗真菌薬の使用中にトリコスポロン症が発生したとする報告¹⁴⁾、ポリコナゾール使用中に接合菌症が発生したとする報告¹⁵⁾があり、今後新規抗真菌薬使用中におけるブレイクスルー感染の問題は注意すべきと思われる。

4. *Aspergillus terreus* に対する新規抗真菌薬の有用性

Aspergillus 属の中で、臨床検体から *A. terreus* が分離される率が、最近、増加しているとの報告がある¹⁶⁾。この真菌種の最大の問題はアムホテリシン B に対する低感受性である¹⁷⁾。

A. fumigatus の場合、最小発育阻止濃度 (MIC) が $1 \mu\text{g/ml}$ 以下を示す菌株数は全体の 99.6% であるのに対し、*A. terreus* の場合は全体の 37.5% しかない。一方、キャンディン系抗真菌薬の感受性は良好で、例えば、カスポファンギンでは分離した株全株の MIC が $1 \mu\text{g/ml}$ 以下であったとする報告がある¹⁸⁾。

我々が最近経験した *A. terreus* による侵襲性肺アスペルギルス症の慢性骨髄性白血病の症例を提示する (Fig. 1)。胸部 X 線上、多発性の浸潤影が出現し、経過中に air-crescent sign を呈した (Fig. 2)。本症では、早期よりアスペルギルス症を疑い、アムホテリシン B、ミカファンギン、イトラコナゾールの 3 剤を併用したが、咯血死した。

本症例の生前の咯痰から分離株された *A. terreus* 株を

用いて、アムホテリシン B とミカファンギンの殺菌能を、Walsh らの報告¹⁷⁾ に順じて検討した。その結果、アムホテリシン B では $1/4$ から 4 倍のいずれの MIC 濃度においても真菌の死滅は認められなかったが、ミカファンギンではどの MIC 濃度でも真菌数の減少を確認した (投稿中)。

海外におけるマウスでの播種性 *A. terreus* 症の実験ではミカファンギンによる救命率の上昇が報告されている¹⁹⁾。また、ポリコナゾールはアムホテリシン B に比べ、*A. terreus* による感染死亡率を有意に減少したとの報告もある²⁰⁾。

このように、*A. terreus* では、アムホテリシン B による臨床効果が望めないことが予想され、ミカファンギンやポリコナゾールといった新規抗真菌薬の使用が期待される。

ま と め

以上、新規抗真菌薬をめぐるいくつかの問題点を述べた。他にも、抗真菌薬の安全性や医療経済性なども重要な問題である。抗真菌薬の進歩はめざましく、今後も安全性、抗真菌活性を改善しながら次々と新しい抗真菌薬が開発されるであろう。しかし、治療効果をさらに上昇するためには、抗真菌薬の開発だけでなく、早期診断の確立、薬物動態学に基づいた抗真菌薬の投与方法の検討なども重要である。多くの抗真菌薬が使用可能になり、治療薬の選択肢が増えた反面、逆に臨床医がその選択に迷うことのないよう、それぞれの抗真菌薬に位置づけ、役割についてよいエビデンスを見出し、あるいは作っていく必要がある。

本総説で紹介した症例に関するデータは、大分大学医学部感染分子病態制御講座血液内科緒方正男講師との共同研究によるものです。

文 献

- 1) Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisawa M: Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. *J Clin Microbiol* **37**: 1732-1736, 1999.
- 2) 時松一成, 那須 勝: 本邦臨床統計集一日和見感染症. 日本臨牀 **59**(増刊7): 205-213, 2001.
- 3) Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K: Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* **33**: 23-32, 1996.
- 4) McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, Warnock DW: Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* **33**: 641-647, 2001.
- 5) Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM: Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* **32**: 358-366, 2001.
- 6) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, *et al*.; Voriconazole versus amphotericin B for primary

- therapy of invasive aspergillosis. *New Eng J Med* **347**: 408-415, 2002.
- 7) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **340**: 764-771, 1999.
 - 8) Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, De Beule K: Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis* **33**: e83-90, 2001.
 - 9) Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **351**: 1391-1402, 2004.
 - 10) Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **39**: 797-802, 2004.
 - 11) Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J: Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* **41**: 1242-1250, 2005.
 - 12) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Sato Y, Lee JM, Walsh TJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **39**: 1407-1416, 2004.
 - 13) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* **346**: 225-234, 2002.
 - 14) Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, Morris C, Sepkowitz K: Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis* **35**: e35-36, 2002.
 - 15) Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA: Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* **39**: 743-746, 2004.
 - 16) Baddley JW, Pappas PG, Smith AC, Moser SA: Epidemiology of *Aspergillus terreus* at a university hospital. *J Clin Microbiol* **41**: 5525-5529, 2003.
 - 17) Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, Field-Ridley A, Sutton D, Ghannoum M, Sein T, Schaufele R, Peter J, Bacher J, Casler H, Armstrong D, Espinel-Ingroff A, Rinaldi MG, Lyman CA: Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. *J Infect Dis* **188**: 305-319, 2003.
 - 18) Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA: Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* **41**: 3623-3626, 2003.
 - 19) Warn PA, Morrissey G, Morrissey J, Denning DW: Activity of micafungin (FK463) against an itraconazole-resistant strain of *Aspergillus fumigatus* and a strain of *Aspergillus terreus* demonstrating *in vivo* resistance to amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* **51**: 913-919, 2003.
 - 20) Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, Lionakis MS, Torres HA, Jafri H, Walsh TJ: Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* **39**: 192-198, 2004.

Efficacies and Clinical Roles of New Antifungal Agents

Issei Tokimatsu, Jun-ichi Kadota

Department of Infectious Diseases Oita University Faculty of Medicine
1-1 Idaigaoka, Yufu, Oita 879-5593, Japan

Micafungin, a new class of the antifungal agent “echinocandin” released in 2002, and voriconazole, a new triazole antifungal agent released in 2005 in Japan have *in vitro* activities against *Aspergillus* spp. Results of large-scale clinical trials in Europe and the United States showed voriconazole to have superior efficacy against invasive pulmonary aspergillosis in comparison with conventional amphotericin B, and caspofungin, a member of the echinocandins, was effective as an empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. In this way, choices of therapeutic medicine for aspergillosis are increasing more and more, and it is expected that the method of treatment will change greatly in future. On the other hand, we need to establish a new standard therapy for aspergillosis to avoid the clinical disruption caused by the variety of pharmaceutical choice caused. In this report, we describe the role of new antifungal agents for non-*fumigatus Aspergillus* infections, and the breakthrough in counteracting fungal infection using these new drugs.

この論文は、第49回日本医真菌学会総会の“シンポジウム1：難治性の深在性真菌症に対する最近のアプローチ—糸状菌感染を中心に”において発表されたものです。