

図4. 標的菌種と非標的菌種における標的遺伝子のコロニーPCRによる検出  
 左図: Sg: *S. griseus*, Sk: *S. kasugaensis*, #8: Strain #8, Sl: *S. lividans*  
 右図: 多菌種共存下における標的遺伝子の検出  
 1: 16S rDNA, 2: *kan*遺伝子, 3: *ist*遺伝子, 4: *rac*遺伝子

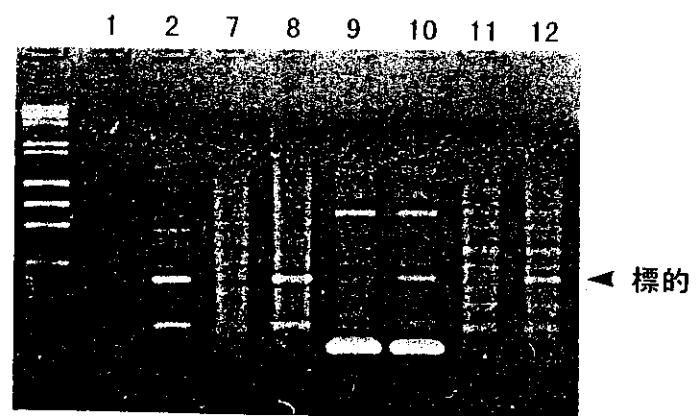


図5. 土壤微生物懸濁液中の*S. griseus*のコロニーPCRによる検出  
 奇数レーン: *S. griseus* 無添加、 偶数レーン: *S. griseus* 添加

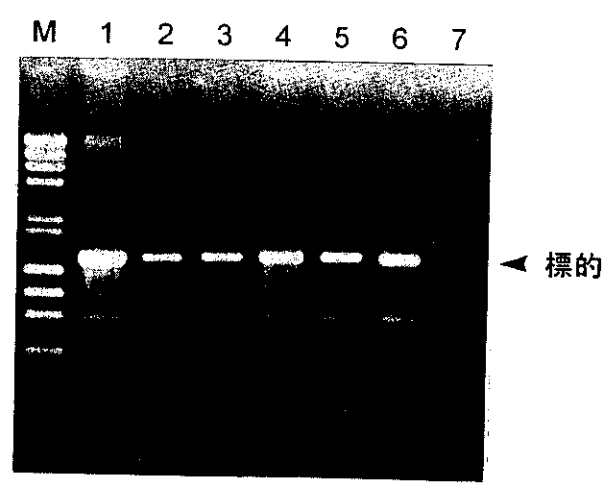


図6. コロニーPCRによる16SrDNAの増幅

本邦における *Nocardia* 症の原因菌の分類同定に関する研究

研究協力者 三上 襄 千葉大学真菌医学研究センター教授

研究要旨

千葉大学真菌医学研究センターにおいて 1988 年から 1999 年まで、本邦の医療機関から同定依頼を受けた *Nocardia* 症の原因菌について、菌種の同定、感染の地域分布、患者の年齢、基礎疾患、ステロイド剤の投与の有無等について検討した。また当研究センターで考案した薬剤感受性に基づく病原性 *Nocardia* の簡易同定法についてもその有用性を検討した。

A. 研究目的

千葉大学真菌医学研究センターでは、各医療機関からの要請に基づき病原性放線菌である嫌気性放線菌 *Actinomyces*, *Arachnia* (*Poponibacterium*) や好気性放線菌である *Nocardia*, *Actinomadura*, *Tsukamurella*, *Rhodococcus*, *Gordonia* について、その同定を行ってきた。本研究は、これらの病原性放線菌の中で特に、*Nocardia* 症の原因菌 191 株について、それらの菌種について同定を行い、本邦における *Nocardia* 症の実体を明らかにすることを目的に検討した。また併せて、感染症の地域分布や患者の基礎疾患、ステロイド剤の投与の有無等についても検討した。

B. 研究方法

当研究センターで同定依頼を受けた菌株 191 株の *Nocardia* について、細胞壁成分である meso-ジアミノピメリン酸およびアラビノースとガラクトースの存在の有無、ミコール

酸の薄層クロマトグラフィー (TLC) による Rf 値の決定、メノキノン成分の解析等によりこれらの全ての菌株が *Nocardia* に属することを確認した。また、*Nocardia* の種の同定はこれまで我々が報告してきた薬剤の感受性による簡易法<sup>1)</sup>と Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (9 th)<sup>2)</sup> によって行った。

C. 研究結果

1) 本邦の *Nocardia* 症の原因菌: 1988 年から 1999 年までに本センターで同定した *Nocardia* 属の 191 株について、それらの菌種の比較 (表 1) を行なった。その結果、本邦においては *Nocardia* 症の原因菌の菌種としては *N. asteroides* が最も多く、続いて *N. brasiliensis* であった。*N. otitidiscaviarum* は約 4% 程度であり、稀な疾患であることが明らかになった。東南アジア、特にタイ国等で知られている *N. transvalensis* による疾患は観察できなかった。また最近米国で問題となっている *N. pseudobrasiliensis* による疾患も本邦では確認できなかった。

2) 過去 1.2 年間の *Nocardia* 症の原因菌の推移:

1988 年から 1999 年まで、当センターで実際に同定した結果に基づいて *Nocardia* による感染症の経時的推移を図 1 に示した (図 1)。その結果、*Nocardia* 症は年ごとにある

程度の変動はあるものの、毎年確実に増加していることが明らかになった。

	<i>N.asteroides</i>	<i>N.farcinica</i>	<i>N.nova</i>	<i>N.brasiliensis</i>	<i>N.otitidis-caviarum</i>	Total
1988	3	1	1	3	0	8
1989	3	0	1	3	0	7
1990	7	1	0	3	0	11
1991	2	0	3	3	1	9
1992	3	4	2	4	1	14
1993	7	2	3	8	2	22
1994	5	3	0	6	0	14
1995	4	1	3	6	2	16
1996	14	8	1	10	1	34
1997	10	19	0	4	0	33
1998	8	8	3	3	1	23
Total	66	47	17	53	8	191

表 1. 千葉大学真菌医学研究センターで同定した *Nocardia* 属の放線菌

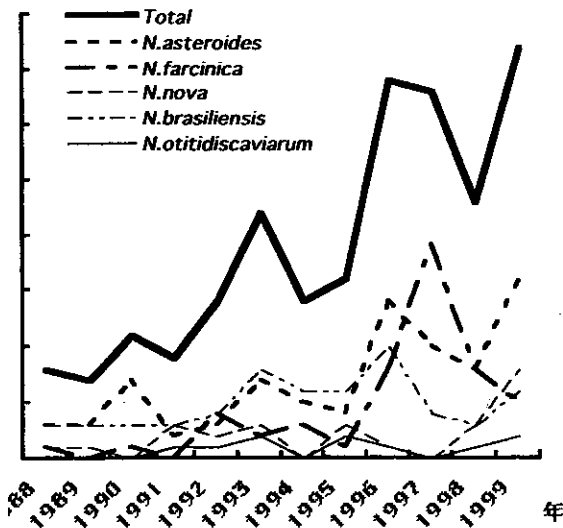


図 1. 病原性 *Nocardia* の 12 年間の推移

### 3) *Nocardia* 症の感染年齢：

*Nocardia* 症は一般には日和見感染症と考

えられていることから、本邦における感染の実体を把握するために、患者の年齢分布を調べた。その結果を図 2 に示した。これらの結果から本邦においては、*Nocardia* 症は免疫能の未熟な 10 歳以下の子供や免疫機能の減弱した老人に多いことが明らかになった。一方、21-40 歳の人では、*Nocardia* 症の発症にはステロイド剤の投与が強く影響していることを示すデータが得られた。

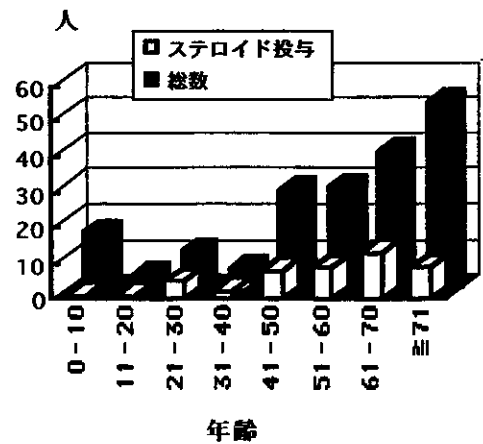


図 2. *Nocardia* 感染の年齢分布

### 4) *Nocardia* 症の地域分布：

191 例の感染以外に最近の 42 例の *Nocardia* 症を加えて 232 例の本センターで同定した菌に関してその地域分布を調べた結果を表 2 に示したが、関東地域が最も多く、続いて近畿、中国、九州地域であった。これらデータから、*Nocardia* 症と地域分布の関連では、特にはっきりした地域特異性は観察されなかったが、東北や北海道地域では *Nocardia* 症が少ない傾向が観察された。

北海道	1
東北	7
関東	109
甲信越	3
東海	7
北陸	5
近畿	29
中国	30
四国	7
九州	30
沖縄	4

表2。本邦における *Nocardia* 症の地域分布

### 5) *Nocardia* 症の感染形態：

232 例の *Nocardia* 症について、感染部位を、肺と皮膚に大きく分けて考えた場合、*N. asteroides* では主に肺への感染が多く、また *N. brasiliensis* では感染が皮膚に限局している傾向が観察された(表3)。また、*N. farcinica* では中枢神経系に親和性が高いことが多くの例で観察された。特に *N. farcinica* では我々が同定作業中に多くの患者で、脳への感染が認められたとの連絡も有り、重篤な *Nocardia* 症の原因菌種であることも明らかになった。

### 6) *Nocardia* 症と基礎疾患：

本疾患が日和見感染として知られていることから、232 例について、その基礎疾患を調べた結果を表4に示した。

その結果、約60%の患者においては、基礎疾患が確認できなかった。しかし、長期間のステロイド剤のような免疫抑制剤の使用が *Nocardia* 症の誘発に繋がった例が多くあり、特に成人ではステロイド剤が *Nocardia* 症の誘発に関与していることが、担当医師の記載からも明らかであった。

Underlying disorder	No. of cases (%)
None or no information given	141 (60.8)
Tuberculosis	5 (2.1)
Multiple	79 (34.1)
Cancer (all type)	17 (7.3)
Organ transplants	1 (0.4)
Immunosuppressants	31 (13.4)
AIDS	2 (0.9)
Diabetes	8 (3.5)
Chronic bronchitis	7 (3.0)
Total	232 (100)

表4。 *Nocardia* 症と基礎疾患

### D. 考察

*Nocardia* 症の原因菌の同定は、主に生理生化学的な性状に基づいて行われてきた。そこで、これらの菌株については我々が考案した薬剤感受性に基づく簡易同定法を併用して同定を行なった。その結果、我々の考案した薬剤感受性に基づく同定法は伝統的な同定法と比較して95%以上で一致することが明らかになり、現在、一部の臨床検査室では実際に

Species	Systemic (at least two sites)			
	Pulmonary only	Skin only	Both	with CNS involvement
<i>N. asteroides</i>	45	24	20	5
<i>N. farcinica</i>	22	14	12	6
<i>N. nova</i>	10	10	2	1
<i>N. brasiliensis</i>	5	55	4	4
<i>N. otitidis-caviarum</i>	3	6	0	0
Total (%)	85(36.6)	109(47.1)	38(16.3)	16

表3 *Nocardia* の感染形態

薬剤感受性に基づいた同定が行われている。本研究を通して、本邦における *Nocardia* 症の数や基礎疾患などの実体が少しずつ明らかになってきた。特徴的なことは、患者の年齢分布で本邦では *Nocardia* 症は子供と老人に多く、健康な成人には少ないことであった。また、30-40 歳前後の人では、ステロイド剤を投与することにより *Nocardia* 症になったとの記載が多く、成人では *Nocardia* 症の発症におけるステロイド剤の影響は極めて高いものと考えられた。

感染経路については、明らかに因果関係があると考えられたのは土壌であった。実際、土壌を扱っていることにより感染したと考えられる例が多くあった。我々も土壌から、*Nocardia* の分離を行ってきたが、*N. asteroides*, *N. farcinica* や *N. nova* は比較的容易に分離できることから、やはりこれらの感染源は土壌と考えるのがもっとも理論的である。しかし、*N. brasiliensis* については、我々は土壌からの分離には成功していない。従って、*N. brasiliensis* での感染経路についてはさらに検討する必要がある。

#### 参考文献

- 1) Mikami Y, Yazawa K: Susceptibility patterns of pathogenic *Nocardia* to some selected antimicrobial agents and their usefulness in the identification work in a clinical laboratory. Bull JFCC 5: 89-95, 1989.
- 2) Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA et al: Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 9<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins, Baltimore / Philadelphia / Tokyo, 1994.

#### E. 結論

本邦において *Nocardia* 症は易感染者の増加に伴い増加傾向にあることが確認された。またステロイド剤の投与が成人では *Nocardia* 症の誘発の重要な要因であることも示唆された。*Nocardia* 症の原因菌が、菌種によって薬剤感受性が異なることから、同定作業は、患者の治療結果を左右する。*Nocardia* の同定は菌の生育が悪いことから、長時間を有するが、我々の考案した薬剤感受性を用いた同定法では1週間以内に結論がでることから、さらに多くの検査機関で検討されることを期待している。当研究センターで実際に同定している *Nocardia* 関連菌は年間、100 例近くであるが、本邦での実際の患者数がどの位かは不明である。しかし、*Nocardia* 症の報告を見る限り、少なくとも半数以上が当センターで同定されていると考えているが、今後より正確な数を把握するためには、アンケート調査等が必要である。最後に、*Nocardia* の同定は、関連菌を含めると年間 100 例近くに達することもあり、大学の1研究分野が実際に研究以外にこのような同定を担当するのは労力的にも財政的にもそろそろ限界に達している。現在、遺伝子を用いた同定法の導入を含めて、より簡便な同定法を検討している。

#### F. 発表論文

- 1) 矢沢勝清、三上 襄：ノカルジアの検査法。検査と技術 29:111-119, 2001.
- 2) Mikami, Y et al.: A new antifungal macrolide component, brasilinolide B, produced by *Nocardia brasiliensis*. J. Antibiotics 53: 70-74, 2000.
- 3) Komaki H, Mikami Y et al.: Antitumor activity of brasilicardin A, a novel terpenoid antibiotic from *Nocardia brasiliensis*. J. Antibiotics 53:

75-77, 2000.

4) Morisaki N, Mikami Y et al.: Glycosylative  
inactivation of chlacomycin and tylosin by

clinically isolated *Nocardia* species. J.  
Antibiotics, in press.

厚生省科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究

研究報告書

エイズ患者の口腔内における *Candida* flora の変遷

研究協力者 宮治 誠 千葉大学真菌医学研究センター教授

#### 研究要旨

免疫不全患者における主な日和見真菌感染症は口腔カンジダ症（candidiasis）で中でもエイズ患者では90%に達している。通常口腔カンジダ症の原因菌は *Candida albicans* であるがエイズ患者においては様々な *Candida* の菌種が分離される。エイズ患者の口腔内において時間の経過と共に *Candida* の菌叢がどのように変遷していくかを研究した。

#### 研究目的

エイズ患者の死因の主なものは病気の進行と共に起こってくる他の微生物による感染である。特に真菌による感染症は有効な抗真菌剤の開発の遅れから深刻な問題となっている。特に正常菌叢の一員である *Candida* によるカンジダ症は重要で最も早期から発症する真菌症である。

*Candida* 属の中には様々な菌種がある。一般的には特に二形性を持っている *C. albicans* が高い病原性を示し、分離菌の中心になる場合が多いが（図1-3）、エイズ患者においては通常では分離され難い *Candida* がしばしば出現してくる。これら種々の *Candida* spp. は同定も容易ではなく、抗真菌剤の感受性にも差があり、かつ耐性菌になり易い。この研究はエイズ患者の口腔内の *Candida* の菌叢がどのように変遷していくかを研究しその対策に寄与すべく企画された。

#### 研究方法

ブラジル国サンパウロ州カンピーナス市にある州立カンピーナス大学歯学部にて1997年8月から1999年一月までに来院した114人のエイズ患者（男性74人、女性40人）と30人の健康人（男性17人、女性13名）の唾液および口腔粘膜から173株の *Candida* strains を分離した。なおこれらエイズ患者は抗ウイルス剤の服用とともに抗生剤あるいは抗真菌剤を併用していた。

分離された173株の *Candida* の同定には厚膜胞子形成能、出芽管の確認、発育温度テスト、糖発酵試験、血清学的診断（カンジダチェック）、一部同定不確定の場合はユビキノキシステムの解析、遺伝子解析をおこなった。また耐性菌の有無を調べるため4種類の抗真菌剤の感受性試験を行なった。

#### 研究結果

健康人の口腔内における *Candida* 種の分布は単調であった（表1）。*C.*

*albicans*が83.3% 占め、他の種としては *C. tropicalis*, *C. krusei*, *Rodotorula rubra* のみであった。これに反してエイズ患者のカンジダの種類は変化に富んでいた。*C. albicans*が58.8%で残りの41.3%は *C. krusei* 7.5%, *C. lusitaniae* 5.2%, *C. tropicalis* 4.6%, *C. parapsilosis* 4.6%, *C. kefyr* 1.7%, *C. intermedia* 1.1%, *C. norvegensis* 0.5%, その他、となっていた(表2)。また米国疾病防御研究所(CDC)で作成されたエイズの進行状態の分類表と対比していくと病気の進行が進むに連れ口腔内に様々な *Candida* が出現してくることが判明された。

耐性菌に関しては、特にアゾール系薬剤(itraconazole, fluconazole)に対する耐性の出現が懸念されたが、今回の調査においては目立った徴候はみいだされず、健康人、HIV感染患者群との間にも、明らかな相違は認められなかった。

#### 考察

エイズ患者の口腔内に candidiasis が起こってくることは良く知られた現象である。そのため原因菌の種類を調査してみたところ本研究で明らかになったようにエイズ患者の菌叢は実に変化に富んでいた。

何故このような菌叢の変化が現れるのか、その原因として挙げられることは

1: 病気それ自体が免疫不全をひき起こすこと

2: 患者は永続的に抗ウイルス剤すなわち Indinavir, Zidovudina, Lamivudine 等を単独あるいは併用して服用しており、また治療中に抗真菌剤や抗生物質を服用しており、これらが口腔内の環境に影響を与える結果、などが考えられる。

また近年、エイズ患者から分離される *Candida* に耐性菌が出現し易いとの報告が散見されるようになった。特に *C. albicans* におけるアゾール系薬剤である fluconazole の耐性出現は、ほかのアゾール系薬剤との交叉耐性を招来する場合があります、今後の真菌症治療の strategy を組み立てるうえで、極めて重要な問題となりえる。しかしながら、今回の検討では、健康人群、HIV感染群とも、明らかな耐性菌の増加傾向は認められなかった。しかし、fluconazole に自然耐性を有している *C. glabrata* や *C. krusei* の増加が認められたことは注意を要する。現状では、現在市販されている抗真菌剤で対応可能と思われたが、今後さらに追跡/検討を継続する必要があると思われる。

#### 結論

エイズ患者の口腔内の真菌叢の変遷を研究し、病気が進むにつれ種々の *Candida* が出現してくることが判明した。今後何故このような現象が起こってくるのか、またこれら種々の菌種のエイズ患者に与える影響について研究する必要があるだろう。

#### 健康危険情報

なし

#### 研究発表

準備中

#### 知的財産権の出願・登録状況

なし



表 1. 健常者の口腔内から分離された酵母の菌種別分類

Organisms	strain (n)	%
<i>C. albicans</i> -A	22	70.9
<i>C. albicans</i> -B	4	12.9
<i>C. tropicalis</i>	1	3.2
<i>C. krusei</i>	1	3.2
<i>Candida</i> spp.	2	6.4
<i>Rodotorula rubra</i>	1	3.2
total	31	99.8

表 2. HIV感染者の口腔内から分離された酵母の菌種別分類

Organisms	strain (n)	%
<i>C. albicans</i> -A	70	40.9
<i>C. albicans</i> -B	30	17.5
<i>C. tropicalis</i>	8	4.6
<i>C. krusei</i>	13	7.5
<i>C. kefyr</i>	3	1.7
<i>C. parapsilosis</i>	8	4.6
<i>C. glabrata</i>	5	2.8
<i>C. lusitaniae</i>	9	5.2
<i>C. guilliermondii</i>	3	1.7
<i>C. norvegensis</i>	1	0.5
<i>C. intermdia</i>	2	1.1
<i>Candida</i> spp.	18	10.4
<i>Rodotorula rubra</i>	3	1.7
total	173	99.2

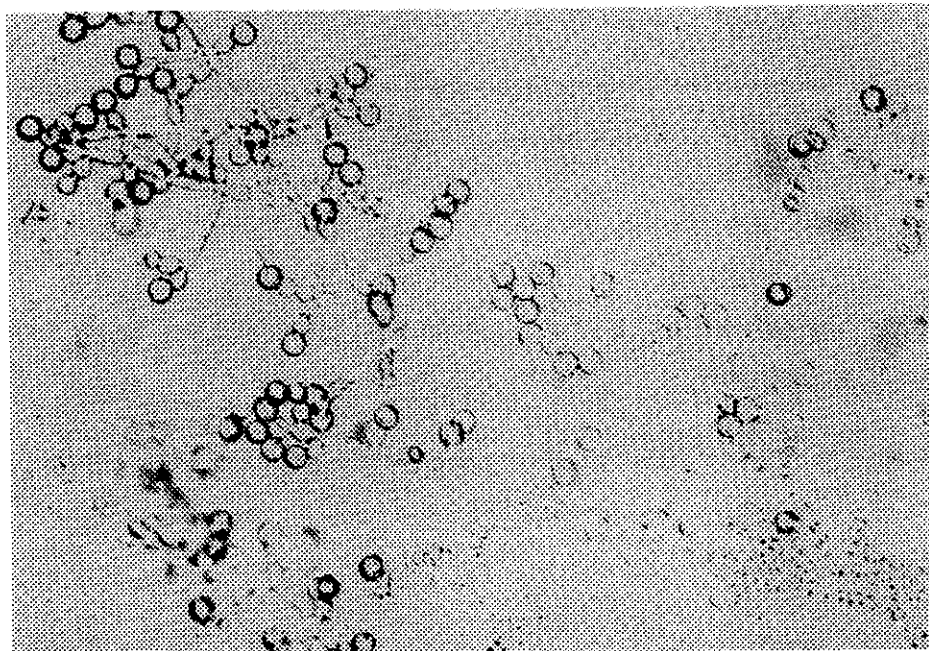


図1 *Candida albicans* のyeast およびpseudohypae。このように二形性をとることが *C. albicans* の病原性に重要な役割を果たしている。



図2 *Candida albicans* のコロニー。Sabouraud dextrose寒天培地。

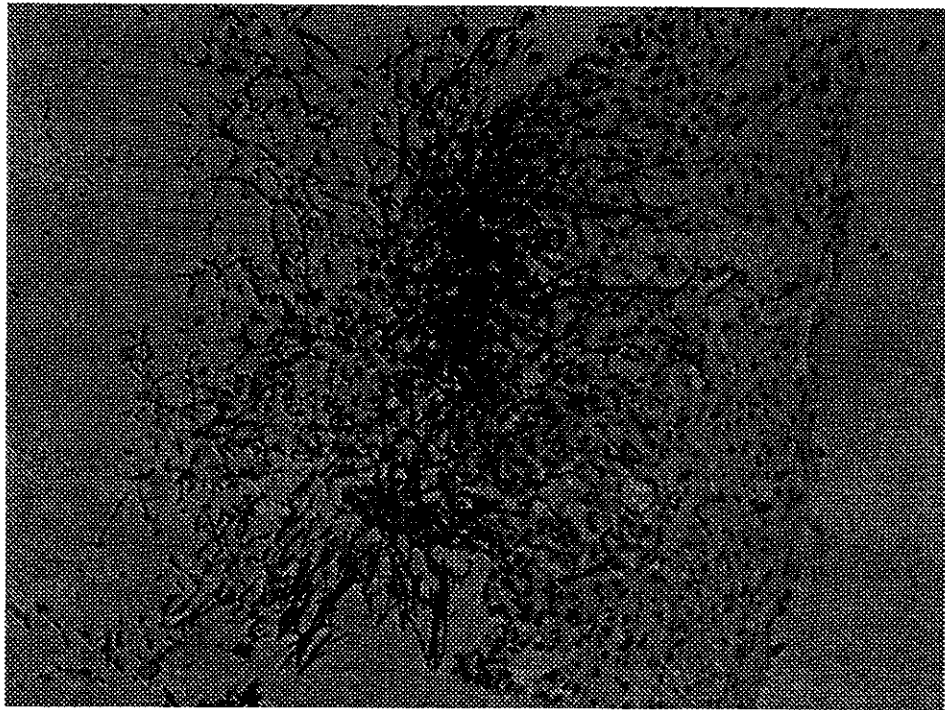


図3 小腸の腸管粘膜に感染した *Candida albicans*。仮性菌糸の一部は粘膜下の小血管内にまで侵入している。PAS染色。x200.

## 厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）研究報告書

### 「輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究」

#### 国内の抗真菌薬の現状と新規抗真菌薬の開発状況

研究協力者 八木澤 守正 財団法人日本抗生物質学術協議会常務理事

#### 研究要旨

本邦において発生例が認められないか稀である真菌感染症が、輸入感染症として発生した場合に適切な治療を行うことが可能であるか否かを解析した研究は少ない。国内において臨床的に使用されている抗真菌薬の品目数は多いが、その大多数は白癬や癩癩などを主な適応症とする局所外用剤であり、深部真菌症に対する注射剤及び経口剤は限られている。

本研究においては、既存の抗真菌薬の適応の現状を解析することにより、予測される輸入真菌症への対応の可能性を調査するとともに、現用抗真菌薬に低感受性の真菌や耐性真菌に対して有効性が期待される、新規抗真菌薬の開発状況を調査した。

#### A. 研究目的

平成11年4月に施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（感染症新法）においては、国内では稀なコクシジオイデス症が第4類の区分に含まれており、その診断と治療面で十分な対応が可能であるか懸念されている。本研究班の調査研究の一環として、国内における抗真菌薬の適応の現状を解析することにより、予測される輸入真菌症への対応の可能性を調査することとした。

さらに、エイズや臓器移植など免疫不全状態の患者においては、既存の抗真菌薬に低感受性の真菌や耐性真菌による感染症が問題化しており、有効性が期待される新規抗真菌薬の開発が世界的に進められている。予測される輸入真菌症に対する、開発中の新規抗真菌薬の適応の可能性についても、併せて調査することとした。

#### B. 研究方法

既存の抗真菌薬の有効菌種（有効菌種の規定が無い場合には適応症）について、薬剤毎の添付文書を検索し、剤型（注射剤、内服剤、外用剤）を区分して検討を行った。

開発中の抗真菌薬については、新規抗感染薬の発表の場として世界的に評価されているアメリカ微生物学会（ASM）が主催する「抗

微生物薬と化学療法に関する学際的会議」

（Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; ICAAC と略称）において、1991年～2000年の10年間に発表され、現在の段階で臨床開発が進められている品目を検索した。

#### C. 研究結果

##### （1）既存の抗真菌薬の有効菌種（適応症）：

既存の抗真菌薬は、表1及び表2に示すように、医療用医薬品として36品目（30成分）、一般医薬品として3品目が承認されている。その内訳をみると、全身投与が可能な剤型である注射剤が5品目であり、内服剤が8品目である（表1）。一方、外用剤が26品目という多品目（表2）に及んでおり、その主要な適応疾患は白癬（水虫）などの皮膚寄生性疾患であり、日本の高温多湿の気候風土が、如何に高頻度に真菌による皮膚寄生性疾患を起炎しているかを如実に物語っている。

外用剤として用いられている抗真菌薬のうち、ナイスタチン、ミコナゾール及び塩酸テルビナフィンの3成分は全身投与剤型も使用されているが、それ以外の23成分は安全性や体内動態などの面で全身投与には不適であるので、本研究の主題である「輸入真菌症等」に対する治療薬としての検討対象から除外し、単に構造－活性相関の解析にのみ含めること

とした。(構造式：図2-1~2-6)

注射剤としては、アムホテリシンBなどの5品目が承認されているが、そのうちのイセチオン酸ペンタミジン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の2品目は、その適応がニューモシスチス・カリニ(PC)に限定されており、その他の真菌に対する適応は期待されないので除外することとした。このPCは従来は原虫に分類されていたが、近年の生化学的分類体系の確立により、細胞壁組成に基づいて真菌として再分類されたが、その起因する”カリニ肺炎”はエイズ患者や臓器移植患者などの免疫不全者に頻発するものであり、他の真菌による肺炎とは臨床像が異なっている。

アムホテリシンB(構造式：図1-1)はポリエンマクロライド系の抗生物質であり、現在の抗真菌化学療法において”ゴールドスタンダード”とされており、殺真菌活性に優れていて、臨床効果は確実である。しかしながら、その副作用の激しさから、現用の抗感染薬の中で唯一の毒薬指定薬剤(内服剤は劇薬指定)であり、経験豊富な医師であっても患者の状態を十分に観察しながら、投与量を漸次増加させる配慮が必要である。それゆえ、リスク・ベネフィットのバランスに基づいて使用しなければならず、極めて臨床適応が難しい薬剤である。

一方、ミコナゾール及びフルコナゾール(構造式：図1-2)はアゾール系化合物であり、抗真菌力はアムホテリシンBより劣るが、安全性は極めて高い。ミコナゾールは1分子のイミダゾール環と2分子のジクロロフェニル基を有しており、フルコナゾールは2分子のトリアゾール環と1分子のジフルオロフェニル基を有するという構造上の相違があるが、分子量は500以下の低分子化合物である。

これら注射剤3品目(アムホテリシンB、ミコナゾール及びフルコナゾール)の有効菌種は表1に示すように、酵母状真菌であるカンジダ属やクリプトコッカス属に加えて、糸状真菌であるアスペルギルス属やブラストマイセス属なども含まれている。感染症新法の第4類病原体に挙げられたコクシジオイデス属(コクシジオイデス・イミチス)は糸状の不完全菌であるが、現在のところ、同菌に対してアムホテリシンB及びミコナゾールの注射剤の適応が承認されており、一応は対処の

方法があると考えられる。また、アムホテリシンBにおいては、感染症新法に挙げられてはいないが、輸入真菌症を起炎するとして懸念されているブラストマイセス属及びヒストプラズマ属も有効菌種とされている。

しかしながら、前述したようにアムホテリシンBは毒性が強く、ミコナゾールは抗真菌力が弱いことが知られており、輸入感染症としてコクシジオイデス症が発生した場合に十分な対応が可能であるか懸念されている。また、ミコナゾールより抗真菌力が強化されているフルコナゾールには、コクシジオイデス属に対する適応は承認されていない。

内服剤の適応をみると、グリセオフルビン、フルコナゾール、イトラコナゾール、フルシトシン及び塩酸テルピナフィンには有効菌種として糸状真菌が含まれているが、グリセオフルビンと塩酸テルピナフィン(構造式：図1-3)の対象となる菌種は皮膚寄生性(黒色真菌症を含む)の糸状菌であり、本研究の対象から除外した。残る品目はフルコナゾール、イトラコナゾール及びフルシトシンの3薬剤であるが、深部感染症を起炎する糸状真菌としてはアスペルギルス属しか有効菌種として承認されておらず、コクシジオイデス症及びブラストマイセス症・ヒストプラズマ症などの輸入真菌症に対する適応は考えられていない状況である。

イトラコナゾールは、ミコナゾールとフルコナゾールの中間的な構造を有しており、2分子のトリアゾール環と1分子のジクロロフェニル基を含んでいるが、スパーサーとして2分子のフェニル環に挟まれたピペラジン環があり、その分子量は700以上と大きい。脂溶性が高く水に難溶であるので、直接は注射剤として用いることができず、治療上は内服剤としての限界があると言われている。

以上、現用の抗真菌薬30成分36品目を検索すると、感染症新法の第4類に挙げられているコクシジオイデス属による感染症に対して適応が可能な薬剤は、注射剤であるアムホテリシンB及びミコナゾールの2品目に限られており、内服剤で適応が承認されているものはない状況である。そして、輸入真菌症を起炎するとして懸念されているブラストマイセス属及びヒストプラズマ属に対しては、アムホテリシンB注射剤の1品目のみが適応可能であるという状況である。

表1 抗真菌薬の有効菌種（全身投与剤型）

【注射剤】	
アムホテリシンB	アスペルギルス、カンジダ、ムコール、クリプトコッカス、 ブラストマイセス、ヒストプラズマ、コクシジオイデス、 ホルモデンドラム、ヒアロホーラ、ホルミシチウム
ミコナゾール	クリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデス
フルコナゾール	カンジダ属、クリプトコッカス属、アスペルギルス属
イセチオン酸ペンタミジン	ニューモシスチス・カリニ
スルファメトキサゾール・ トリメトプリム	ニューモシスチス・カリニ
【内服剤】	
アムホテリシンB	カンジダ
ナイスタチン	カンジダ
グリセオフルビン	皮膚糸状菌
ミコナゾール	カンジダ属
フルコナゾール	カンジダ属、クリプトコッカス属、アスペルギルス属
イトラコナゾール	トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エビデルモフィトン属、 カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、 クリプトコッカス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属
フルシトシン	クリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルス、ヒアロホーラ、 ホンセカエア
塩酸テルピナフィン	トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エビデルモフィトン属、 カンジダ属、スポロトリックス属、ホンセカエア属

図1-1 既存のポリエンマクロライド系抗生物質（全身投与剤型）

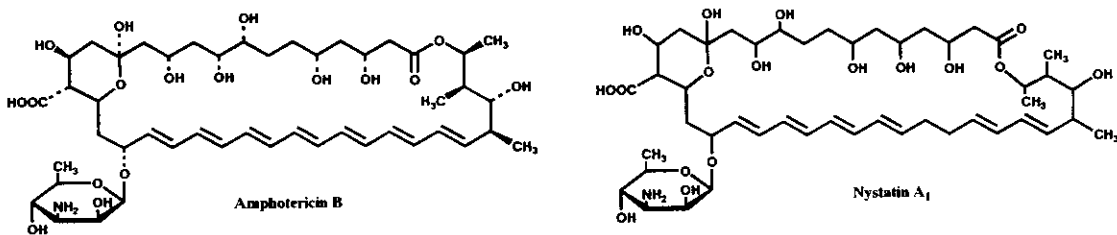


図1-2 既存のアゾール系抗真菌薬（全身投与剤型）

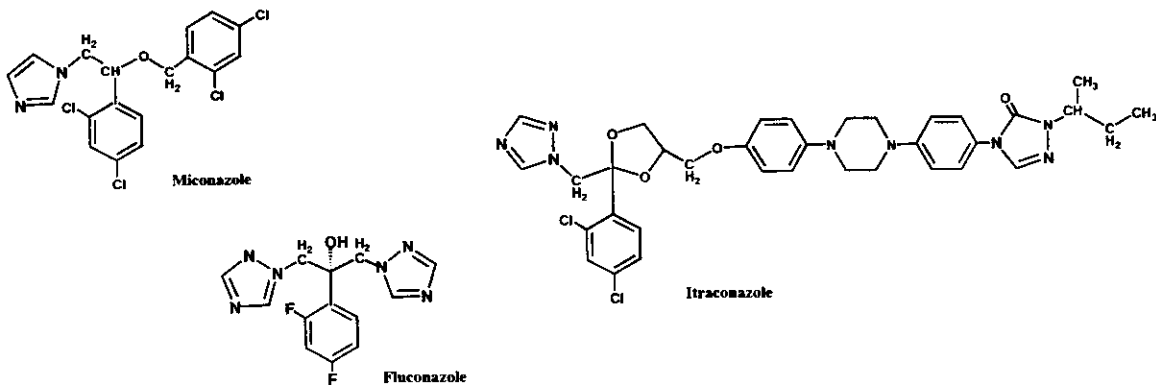


図1-3 その他の既存の抗真菌薬（全身投与剤型）

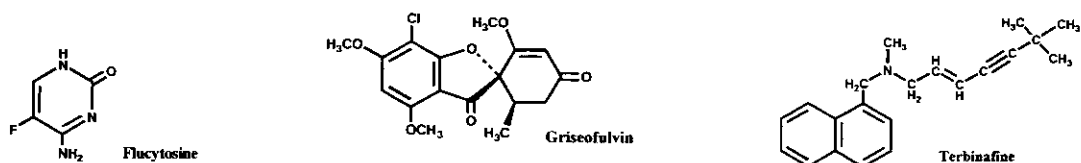


表2 抗真菌薬の有効菌種（局所投与剤型）

【外用剤】

ナイスタチン	カンジダ
ピマリシン	カンジダ 【角膜真菌症】
シッカニン	【白癬】（一般医薬品：水虫、いんきん田虫、ぜに田虫）
トリコマイシン	（一般医薬品：トリコモナス膣炎、膣カンジダ）
ピロールニトリン	（一般医薬品：水虫、いんきん田虫、ぜに田虫）
バリオチン	（一般医薬品：水虫、いんきん田虫、ぜに田虫）
ビホナゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
塩酸ネチコナゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
クロトリマゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
塩酸クロコナゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
ラノコナゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
ケトコナゾール	カンジダ 【白癬・癬風・脂漏性皮膚炎】
硝酸エコナゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
硝酸スルコナゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
硝酸ミコナゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
硝酸オキシコナゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
硝酸イソコナゾール	カンジダ 【白癬・癬風】
塩酸ブテナフィン	【白癬・癬風】
塩酸テルビナフィン	カンジダ 【白癬・癬風】
塩酸アモロルフィン	カンジダ 【白癬・癬風】
トルシクラート	【白癬】
トルナフタート	【白癬・癬風】
リラナフタート	【白癬】
シクロピロクスオラミン	カンジダ 【白癬】
ウンデシレン酸	【白癬】
サリチル酸	【白癬・癬風】

【疾患名】：医療用医薬品の適応症表示

（疾患名）：一般医薬品の適応症表示

図2-1 既存の外用抗真菌薬（ポリエンマクロライド系）

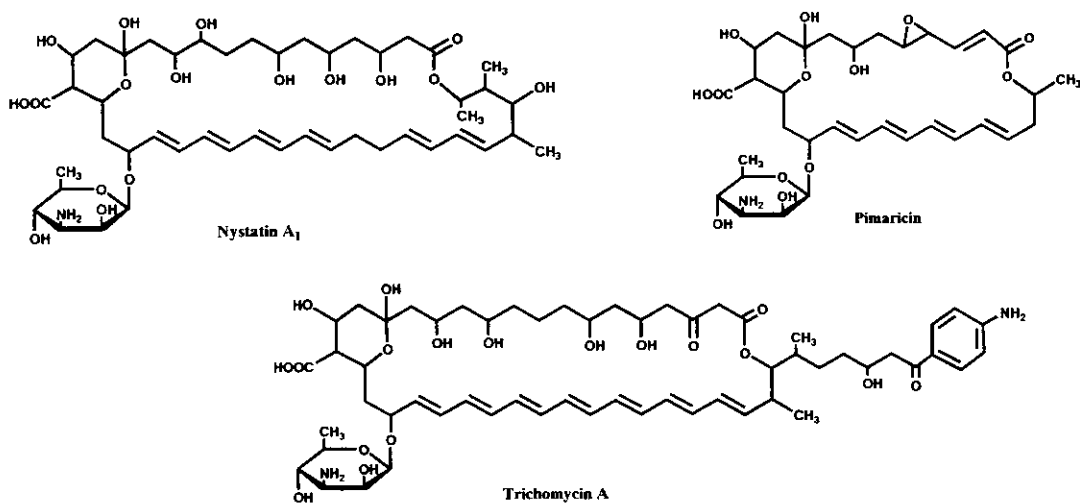


図2-2 既存の外用抗真菌薬（アゾール系）

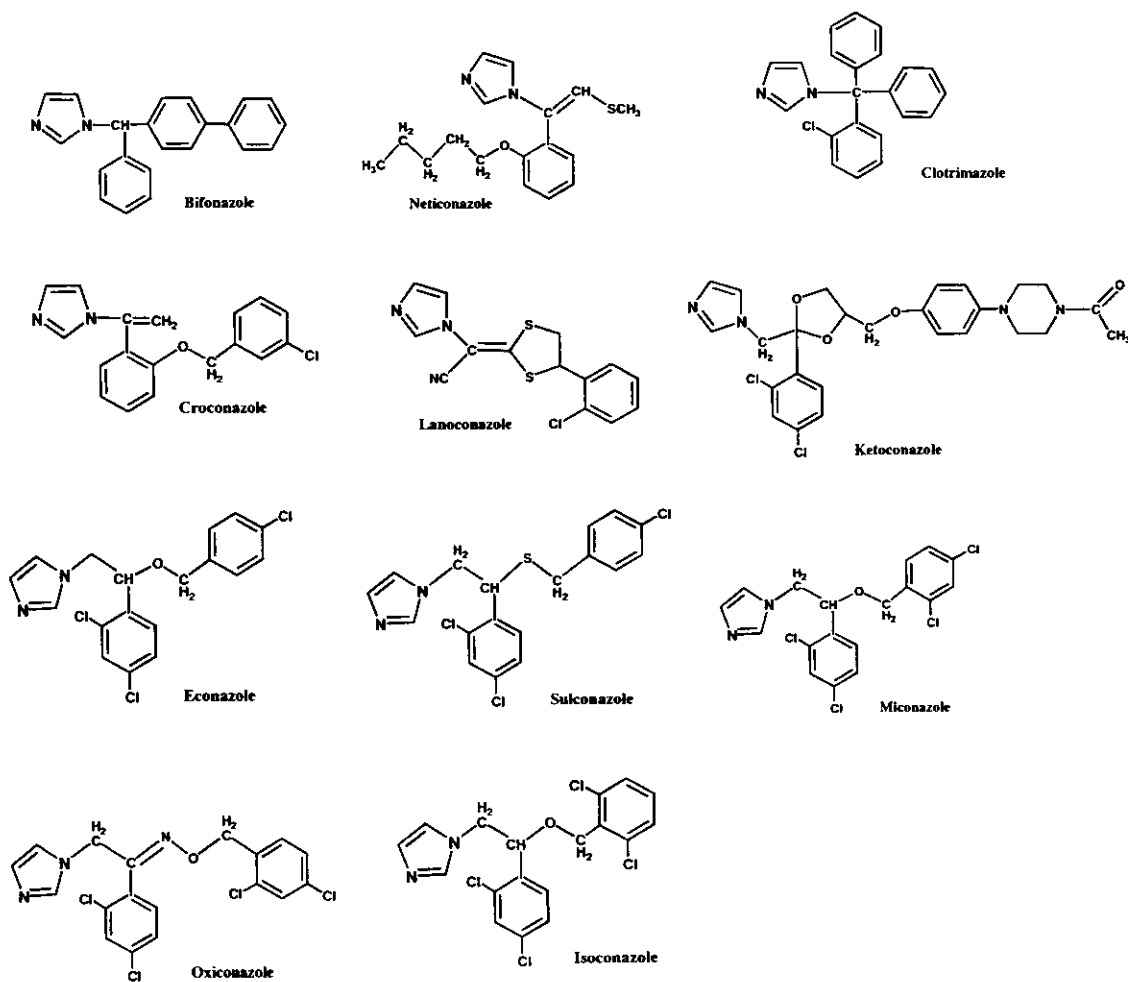




図 2-3 既存の外用抗真菌薬（アリルアミン系）

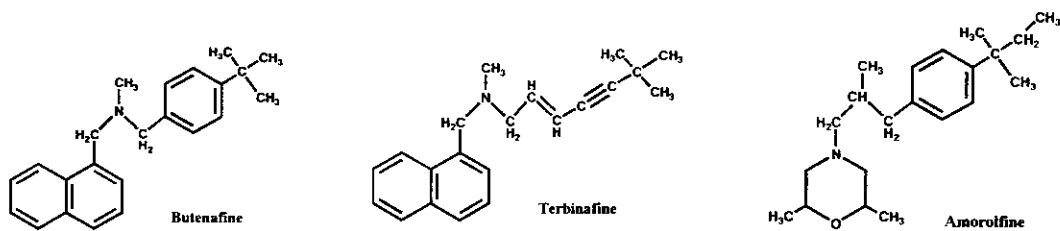


図 2-4 既存の外用抗真菌薬（チオカルバメート系）

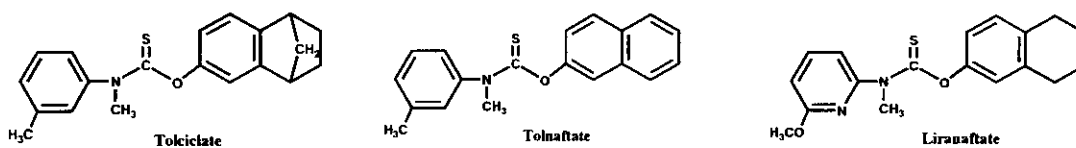


図 2-5 既存の外用抗真菌薬（各種抗生物質）

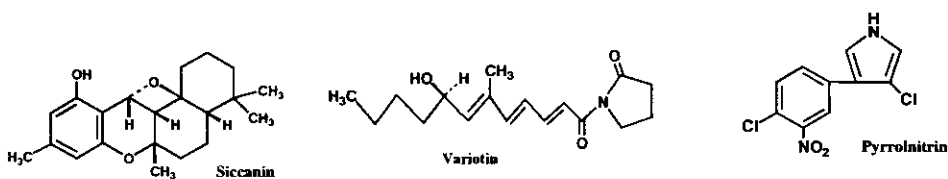
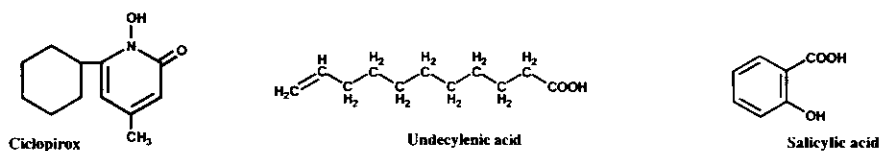


図 2-6 その他の既存の外用抗真菌薬



(2) 開発中の全身投与が可能な抗真菌薬：

i) 新規抗真菌薬開発の必要性：

世界の真菌感染症の状況を概観すると、幾つかの問題が提起されており、その対応策として新規抗真菌薬の開発が進められている。第1の問題として、酵母状真菌の *Candida albicans* に関しては、標準的な治療薬とされているフルコナゾールに対する耐性菌の顕在化が挙げられる。エイズや癌治療薬投与中の患者において著しい免疫不全状態にある場合に、高頻度に発症するカンジダ症に対するフルコナゾール療法が、協力的に働くべき生体防御反応の欠如のため不十分となり、結果的に耐性カンジダが残存するという状況である。同様に、エイズ患者に好発する酵母状真菌のクリプトコッカスにおいても耐性菌が顕在化しており、ミコナゾールやフルコナゾール耐性の *Cryptococcus neoformans* による髄膜炎症例の報告が増加している。

第2の問題として、既存のアゾール系抗真菌薬は *Candida albicans* に対する活性は優れているが、それ以外のカンジダ属に対する活性に劣ることが挙げられている。特に、分離頻度が増加している *Candida krusei* や、以前はカンジダ属に含まれていた *Torulopsis glabrata* に対して優れた抗真菌力を有する治療薬の欠如が指摘されている。

第3の問題として、アスペルギルス症などの糸状真菌による感染症に対して、アムホテリシンB以外の治療薬は有効性が低いということである。既存のアゾール系抗真菌薬は、殺真菌活性に劣り、血液・体液中に浮遊する真菌は殺菌できたとしても、組織中に侵入して生育する菌体に対する作用は弱いことが知られている。代謝拮抗剤であるフルシトシンも、同様に殺真菌活性は弱い。

第4の問題として、地域性が高く風土病の一種と考えられていた、幾つかの真菌感染症が蔓延傾向にあることが挙げられる。本研究の主題であるコクシジオイデス症も、その一つであるが、パラコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、ブラストマイセス症などの糸状真菌症であり、その治療薬としてはアムホテリシンBしか無いというのが実状である。

耐性カンジダ症、耐性クリプトコッカス症、*Candida albicans* 以外のカンジダ属による感染症、アスペルギルス症やフザリウム属などの糸状真菌感染症及びコクシジオイデス症

などの風土病に対して、既存のアムホテリシンBより毒性が低く、既存のアゾール系よりは効果が確実な新規抗真菌薬の開発が、臨床サイドより望まれている状況である。

ii) 新規抗真菌薬開発の現状：

① アゾール系抗真菌薬：

現在、最も活発な研究開発が行われているのはアゾール系抗真菌薬である。既存の抗真菌薬の箇所で記述したように、この系統の化合物は分子量が500以下の物質（低分子量と呼ぶ）と700以上の物質（高分子量と呼ぶ）とに区別して考えることができる。開発中の新規化合物（構造式：図3-1）の多くは低分子量の物質であるが、高分子量の物質及びそれらの中間に位置する物質も見受けられる。構造式を概観すると、フルコナゾールを基にして各種の化学修飾が行われており、共通構造としてトリアゾール環とジフルオロフェニル基とを有していることが分る。低分子量の一連の化合物では、ジフルオロフェニル基が結合する炭素に水酸基が置換しており、隣接するメチンに結合するメチル置換基と、その水酸基との立体配位がアスペルギルス属などの糸状真菌に対する活性に大きな影響を与えることが知られている。高分子量の化合物においても、生体内での溶液状態の立体配位を解析するならば、同様な状況であるのかも知れない。何れの物質も、既存のアゾールに耐性のカンジダと糸状真菌アスペルギルス属に対する活性が強化されたものであり、ポリコナゾール、ラブコナゾール及びポサコナゾールは臨床試験がかなり進行している。特に、ポリコナゾールやポサコナゾールに関しては、ヒストプラズマ属やブラストマイセス属などに対する優れた抗真菌活性も報告されており、本研究の主題に適合する新規抗真菌薬として期待することができる。

② エキノカンジン系抗生物質：

エキノカンジンは *Aspergillus rugulosus* の産生する抗真菌抗生物質として1974年に報告されたが、B~D成分の混合物であり、その何れの成分も酵母状真菌には活性を示すが、糸状真菌には活性を有しておらず、大きな関心は払われていなかった。側鎖に脂肪酸を有する環状ペプチドであり、リボペプチドと総称される類縁化合物が多数発見されている。このエキノカンジンBの脂肪酸側鎖を変換することにより、糸状真菌に対する活性を付与

図3-1 開発中の抗真菌薬（アゾール系）

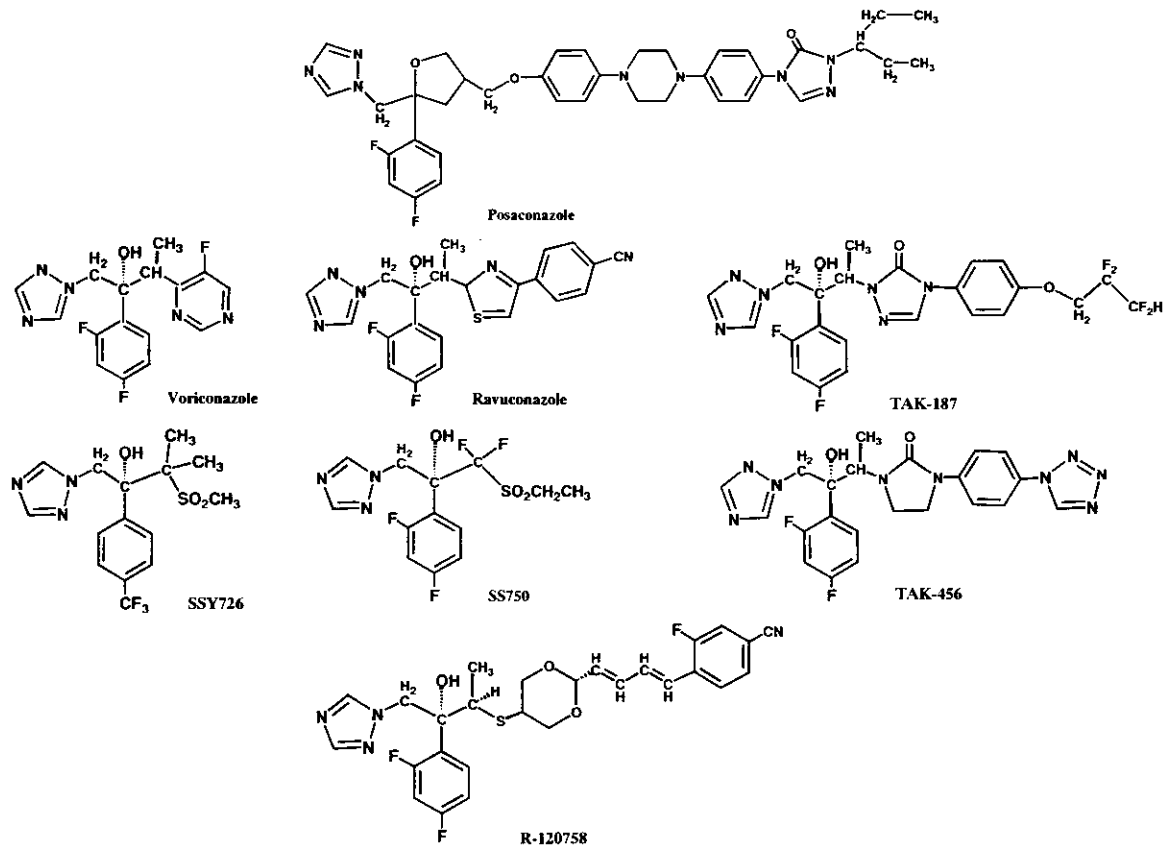
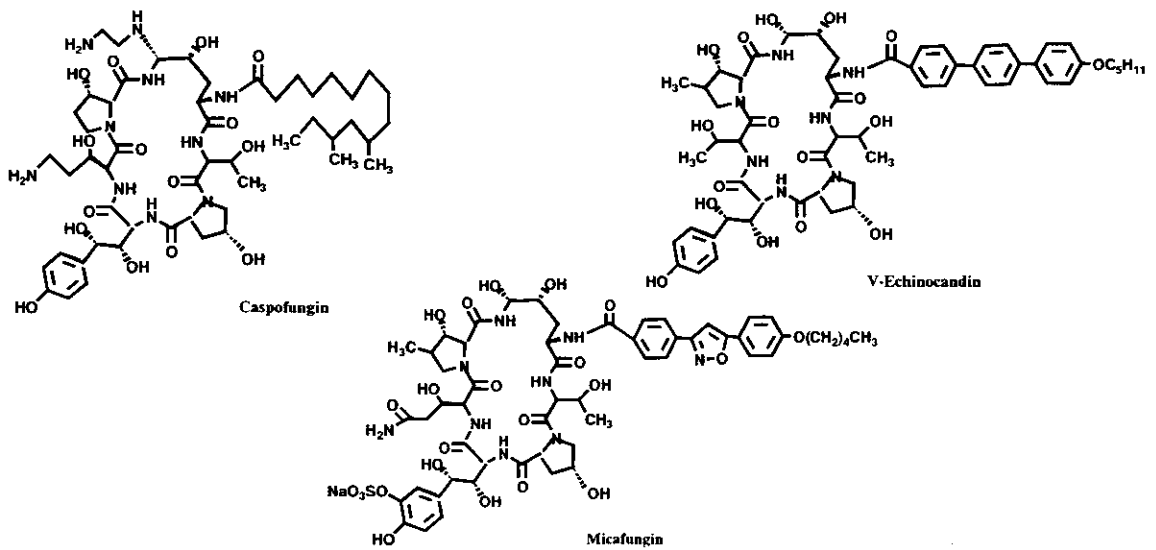


図3-1 開発中の抗真菌薬（エキノカンジン系）



した最初の化合物はシロファンジン (LY1210194) であったが、臨床試験において期待ほどの抗糸状真菌効果が認められず、予期せぬ副作用も発現したので、1990年には開発が断念された。その後も、エキノカンジン誘導体の研究は世界各地で進められ、アメリカにおいては、本年1月にカスポファンジン (MK-0991, L-743,872) がアスペルギルス属を有効菌種として承認されている。同系の化合物として、アメリカでは LY-303366 の開発が進められており、日本及び欧米において日本オリジンのミカファンジン (FK463) の臨床試験が進められている。(構造式：図3-2) エキノカンジン系抗真菌薬の特徴は、細胞壁を構成する $\beta$ -グルカンの合成阻害による殺真菌活性であるが、細胞壁組成の異なるクリプトコッカス属には活性を示さない。エキノカンジン系抗真菌薬がコクシジオイデス属、ブラストマイセス属及びヒストプラズマ属に対してどの程度の活性を有しているかを検索したが、この10年間の ICAAC における発表では、そのようなデータは見られなかった。

### ③その他の新規抗真菌薬：

ポリエンマクロライド系抗生物質のアムホテリシンBは”ゴールドスタンダード”と称されるように、確実な臨床効果が期待される治療薬ではあるが、その副作用・毒性のために臨床使用が限定されてしまう場合が多い。それゆえ、低毒性のポリエンマクロライド系の探索とアムホテリシンBの化学修飾及びドラッグ・デリバリー・システム (DDS) 研究が活発に行われ、既に欧米においては数種類のアムホテリシンBの DDS 製剤が臨床使用されている。それらの製剤は、主要薬効成分がアムホテリシンBであるので、当然のことながら、コクシジオイデス属、ブラストマイセス属及びヒストプラズマ属による感染症に対する治療効果が期待される。

一方、天然物の中に新しいポリエンマクロライド系抗生物質を探索する研究も行われており、V-29-3B や KY62 などが発表されてきたが、昨年 ICAAC において発表された SPK-843 は、アムホテリシンBと同等の活性を有しながらも、腎毒性や溶血性という副作用を殆ど示さない化合物であり、動物の実験感染試験において、アムホテリシンBの DDS 製剤に優る効果を示している。

その他の抗真菌抗生物質として、真菌の産生するソルダリン及び誘導体や放線菌の産生するベンズアントラキノンのプラジマイシン及びペナノマイシン、ペプチド系のオーレオバシジンなど、開発候補品目として検討が進められた化合物の種類と数はかなり多い。しかしながら、現在までに、上述のアゾール系やエキノカンジン系の新規抗真菌薬に比して活性及び安全性の面で優れる化合物の報告はない。そのような現状ではあるが、本研究の主題であるコクシジオイデス属、ブラストマイセス属及びヒストプラズマ属による感染症に対する効果が期待できるような、新しい基本構造を有する化合物が発見される可能性があるため、国内外における探索研究の動向を調査する必要がある。

## D. 考察

国内における新興感染症の一つとして、アメリカ南西部・メキシコ地域の風土病とも考えられるコクシジオイデス症が感染症新法の第4類病原体のリストに収載された。輸入真菌症の代表的な疾患としてコクシジオイデス症が挙げられたのであるが、ブラストマイセス症やヒストプラズマ症なども同様な監視が必要な疾患であると考えられる。そのような真菌感染症の発症に対して、現用の抗真菌薬による対応が可能であるかを検討したところ、十分に信頼できる治療薬としては、唯一、アムホテリシンBの注射剤が存在していることが確認された。ミコナゾール注射剤についても、コクシジオイデス症への適応が承認されているが、同薬剤の糸状真菌に対する活性は極めて弱いものであり、治療効果が得られるとは考えられない。アムホテリシンB注射剤は毒物指定の医薬品であり、その副作用である腎毒性及び溶血性は、極めて強いものであるため、感染症治療の専門家においてもかなり慎重な投与を行わなければならない薬剤である。何時如何なる状況で発症するか予測がつかないコクシジオイデス症に対する治療薬としては、アムホテリシンBは適切な薬剤とは考えられない。一方、ミコナゾールの適応としてコクシジオイデス症が承認されているのであれば、同系統の薬剤で活性が強化されているフルコナゾールにも適応を承認すべきであるし、さらに、内服剤ではあるが、糸状