

ス、ガラクトース、マジュロース、キシロースの存在の有無、さらには形態的な観察から、それぞれの放線菌の菌属を決定した。
Nocardia 属の菌株については、さらに生理

生化学的な性状と 16S rRNA 遺伝子の解析を行い、種を決定した。

Table. 1. 2002に本センターが放線菌の菌株の同定依頼を受けた医療機関

千葉大学医学部附属病院 (千葉)	埼玉県立循環器・呼吸センター (埼玉)
聖マリアンナ医科大 (神奈川)	田川病院 (福岡)
千葉県がんセンター (千葉)	天理よろず 병원 (奈良)
倉敷中央病院 (岡山)	山口大学医学部 (山口)
臨床検査センター (長野, 広島)	長崎市立病院 (長崎)
日赤和歌山医療センター (和歌山)	高知県立中央病院 (高知)
厚生連滑川病院 (富山)	大田病院 (東京)
川鉄病院 (千葉)	健康保険八代病院 (熊本)
聖隷三方原病院 (静岡)	倭成病院 (東京)
昭和大学病院 (東京)	松山赤十字病院 (愛媛)
新潟大学医学部 (新潟)	近畿大学附属病院 (大阪)
国立国際医療センター (東京)	日本医科大学霞ヶ浦病院 (茨城)
佐賀医科大学 (佐賀)	国立千葉病院 (千葉)
岩手医科大学 (岩手)	聖路加病院 (東京)
防衛医科大学 (埼玉)	安城厚生病院 (愛知)
千葉市立病院 (千葉)	産業医科大学 (福岡)
日本医科大学 (東京)	東邦大学医学部附属病院 (東京)
帝京大学病院 (東京)	新潟県厚生農業協同組合連合会 栃尾郷病院 (新潟)
杏林大学医学部附属病院 (東京)	都立駒込病院 (東京)
都立荏原病院 (東京)	広島赤十字原爆病院 (広島)
久留米大学病院 (福岡)	
関西医科大学附属香里病院 (大阪)	

C. 研究成果

ミコール酸の存在の有無の解析から、110株の放線菌の中で89株がミコール酸含有放線菌であることが明らかになった。さらにミコール酸のTLC上でのタイピングから、*Mycobacterium* type (*Mycobacterium*, *Tsukamurella*を含む)が10株、*Nocardia* type が79株(*Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*を含む)で、*Corynebacterium* type は観察されなかった。細胞壁、さらにはメナキノンの解析から、ミコール酸含有放線菌89株中72株が*Nocardia*に属することが明らかになった。また、*Nocardia*属以外のミコール酸含有放線菌属としては、9株の*Mycobacterium*, 3株の*Rhodococcus*, 4株の*Gordonia*および1株の*Tsukamurella*の存在が明らかになった (Table 2)。残りの非ミコール酸含有放線菌としては、4株の*Streptomyces*, 6株の*Actinomadura*, 4株の*Rothia*, 1株の*Nocardiopsis*属の放線菌が確認された。さらに、未同定の放線菌関連菌が4株の存在が確認された。また、嫌気性放線菌として、*Actionomyces*属と*Propionibacterium*属の放線菌がそれぞれ1株ずつ含まれていた。

72株の*Nocardia*については、さらに生理生化学的な性状および16S rRNA遺伝子の解析から、*N. asteroides* (12株)、*N. farcinica* (22株)、*N. nova* (8株)、*N. cyriacigeorgica* (10株)、*N. veterana* (1株)、*N. beijingensis* (1株)、*N. transvalensis* (3株)および*N. brasiliensis* (15株)と同定した。

昨年度、千葉県のがんセンターにおいて分離され、*N. brasiliensis*と仮に同定されて

いた菌株で、薬剤感受性パターンなどで典型的な*N. brasiliensis*とは異なる性状を示していた菌株(*N. brasiliensis* IFM 0896)についても16S rRNA遺伝子を解析した結果 (Fig. 1)、本菌株は*N. pseudobrasiliensis*に属することが明らかになった。なお、本症例は本邦における*N. pseudobrasiliensis*による初めての感染の報告である。

D. 考察

平成14年度に本邦の42の医療機関から同定依頼のあった110株の放線菌について、調べた結果、72株が*Nocardia*属の放線菌であった。それらの中で特に、*N. cyriacigeorgica*, *N. transvalensis*, *N. beijingensis*, *N. veterana*による症例は本邦での初めての報告である。*N. cyriacigeorgica*および*N. veterana*は比較的新しく提案された菌種であることから、今後さらに、これらの菌種による感染例が増加するかどうかの追跡が必要である。*N. beijingensis*については、もともと土壌の分離株として報告されており、これまで感染例は全く報告がなかった。したがって、世界的にもこれらの感染例は最初の報告であり、論文投稿をしている。

*N. veterana*については、その菌種の分類学的な位置づけにおいて問題も指摘されており、さらに詳細に分類学的な検討が必要である。その他の放線菌としては、*Mycobacterium*属の放線菌が110株中、9株見出された。これらの*Mycobacterium*属菌は、通常のPCRでは同定できない菌種であり、今後詳細な種の分

類学的な検討が必要と思われる。

また非ミコール酸含有放線菌として、*Actinomadura* 属の放線菌が 6 株同定されたが、最近本菌の分離例が本邦でも毎年同数例あり、呼吸器関連の疾患の患者よりの分離例が多いのが特徴である。もともと *Actinomadura* は足菌腫の原因菌として知られているが、本邦での分離株は呼吸器疾患に関与しているものと思われる。

E. 発表論文

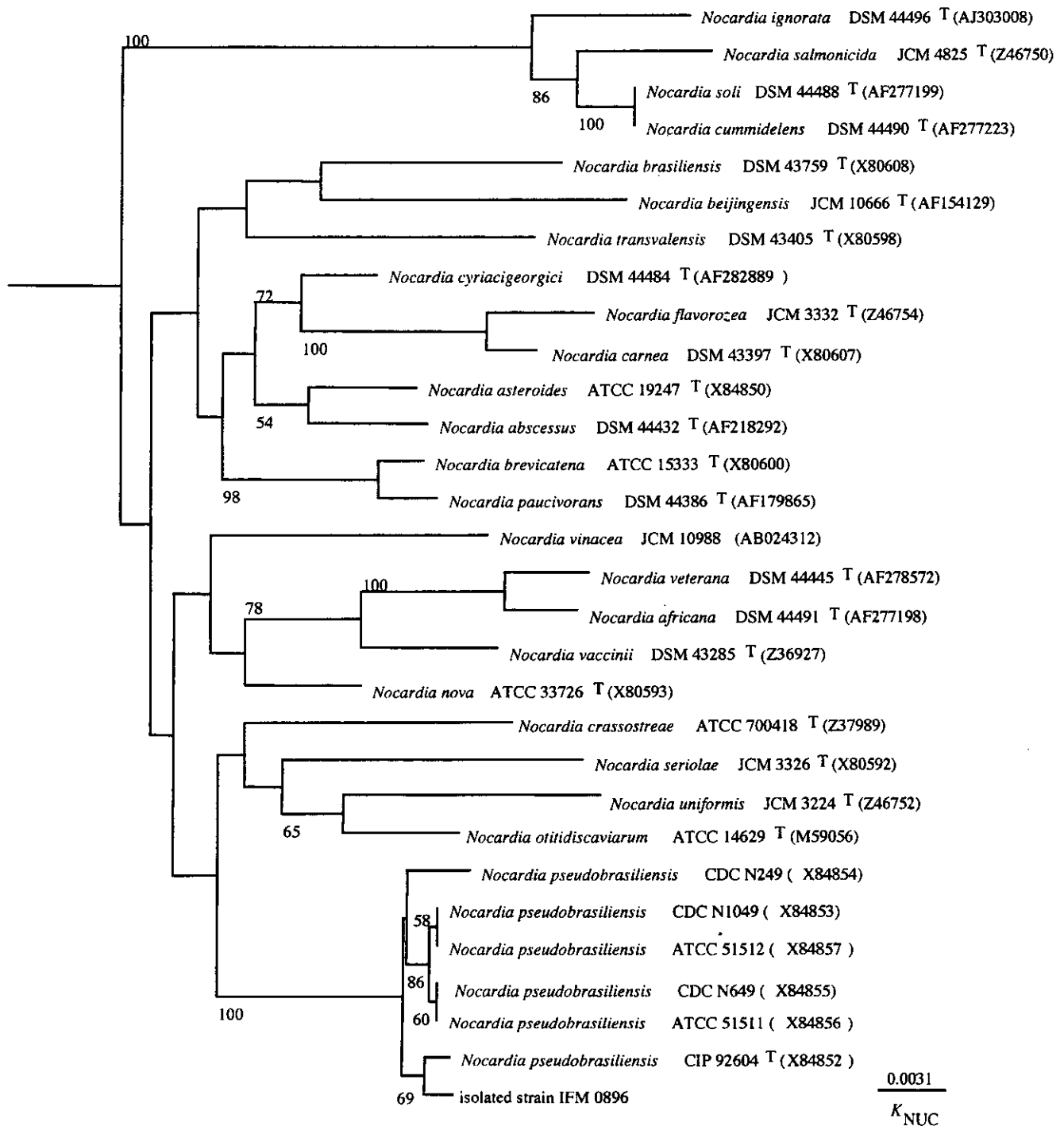
- 1) Nemoto A, Hoshino Y, Yazawa K, Ando A, Mikami Y, Komaki H, Tanaka Y, Graefe U: Asterobactin, a new siderophore group antibiotic from *Nocardia asteroides*. J Antibiot 55: 593-597, 2002.
- 2) Koibuchi T, Takahashi T, Nakamura T, Suzuki M, Minamoto F, Oyaizu N, Yazawa K, Mikami Y, Iwamoto A: The first isolation of *Nocardia nova* from an HIV-1 infected individual in Japan. J Infect Chemother 8: 358-360, 2002.
- 3) Kageyama A, Yato H, Nagata M, Yazawa K, Katsu M, Kamei K, Mikami Y, Nishimura K: First evidence of clinical isolation of *Nocardia pseudobrasiliensis* in Japan. Mycopathologia, in press.
- 4) Poonwan N, Mekha N, Yazawa K, Katsu M, Kanazawa H, Chantaratchada S, T. Hagiwara T, Mikami Y: Characterization of clinical isolates of pathogenic actinomycetes in Thailand

and the first case report of nocardiosis due to *Nocardia pseudobrasiliensis*. Eur J Epidemiol, 2002, in press.

Table 2. 平成14年に本邦の各医療機関よりの依頼により当センター同定した放線菌

放線菌名	菌株数
<i>Nocardia</i> sp.	
<i>Nocardia asteroides</i>	12
<i>Nocardia farcinica</i>	22
<i>Nocardia nova</i>	8
<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	10
<i>N. veterana</i>	1
<i>N. beijingensis</i>	1
<i>N. transvalensis</i>	3
<i>N. brasiliensis</i>	15
<i>Mycobacterium</i> sp.	9
<i>Streptomyces</i> sp.	4
<i>Rhodococcus</i> sp.	3
<i>Gordonia</i> sp.	4
<i>Actinomadura</i> sp.	6
<i>Tsukamurella</i> sp.	1
<i>Rothia</i> sp.	4
<i>Nocardiopsis</i> sp.	1
<i>Actinomyces</i> sp.	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1
Not identified	4
Total	110

Fig. 1 本邦で始めて観察された*Nocardia pseudobrasiliensis* IFM 0896 感染例の原因菌の分類学的位置



平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（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」

動物におけるヒストプラズマ症の現状と
動物を介した新たなる輸入真菌症の可能性

千葉大学真菌医学研究センター
宮治 誠, 西村和子, 亀井克彦, 高橋容子, 佐野文子

輸入真菌症とは本来日本には存在せず、外国で感染した患者が帰国あるいは来日してから発症した、あるいは汚染地域からの輸入原材料（綿など）の取扱者に発症した真菌症で、原因菌が微生物災害(biohazards)を起す危険性の高い場合をいう。しかし、ヒストプラズマ症は輸入真菌症として取り扱われてきたものの、流行地への渡航歴を持たず、我が国で感染した症例が人獣共通に報告されている（表 1, 2）。そこでヒストプラズマ症を我が国でもっとも危険な人獣共通真菌症と位置づけて紹介する。また危険度はレベル 1 もしくは 2 で輸入真菌症原因菌と定義することはできないが、最近エキゾチックペットとして飼育が流行しているヨツユビハリネズミにより、以前本邦に存在しなかった皮膚糸状菌が持ち込まれ、すでに帰化真菌となっている実例を紹介し、新たなる輸入真菌症の侵入と蔓延の危険性を警告する。

1. 我が国でもっとも危険な人獣共通真菌症：
ヒストプラズマ症

ヒストプラズマ症とは：ヒストプラズマ症は細胞内寄生性の *Histoplasma capsulatum* を原因菌とする真菌感染症の一つで、細胞免疫機能が低下した患者、特に臓器移植やエイズの患者に発症した場合、重篤である。

3 種類の原因菌があり、*H. capsulatum* var. *capsulatum* によるカプスラーツム型ヒストプラズマ症 (*histoplasmosis capsulati*)、*H. capsulatum* var. *duboisii* によるズボアジ型ヒストプラズマ症 (*histoplasmosis duboisii*)、*H.*

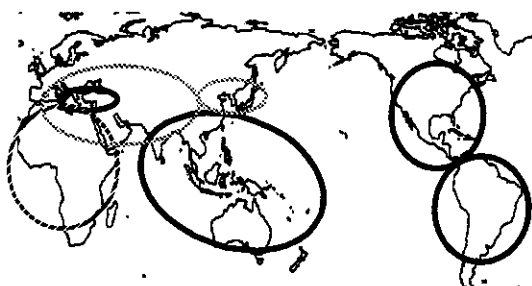
capsulatum var. *farcinosum*（または *H. farcinosum*）によるファルシミノーズム型ヒストプラズマ症 (*histoplasmosis farciminosi*) に分けられている。カプスラーツム型とズボアジ型との違いは前者は世界的に分布する一方、後者はアフリカ大陸でみられ、感染組織内の酵母細胞が前者のそれに比べて大きく（直径 8-15 μm ）、組織内に多数の巨細胞が出現してくるという以外は両菌種の間には菌学的（形態的）に差は認められない^{1, 2)}。両症は主にヒトが感染し、流行地では家畜や野生動物に感染もしくは保菌状態がみられる一方、ファルシミノーズム型はウマ、ロバ等四足獣の病気で、流行性リンパ管炎やウ

マカサ、仮性皮疽などの別名がある^{2,3)}。

カプスラーツム型およびズボアジ型ヒストプラズマ症は肺に初感染が始まる。多くは無症状あるいは軽い風邪の症状程度で良性に経過する。ヒストプラスミンによる皮内反応は陽性に出る。しかし稀には数週間にわたる微熱が続くこともあり、米国では結核と間違われることも多い。少数の患者において感染は進行し、全身、とくに肝、脾、リンパ節など細網内皮系組織に転移する。皮膚の結節性紅斑や脳への浸襲を伴うこともある。エイズ患者では死亡率が高い。

ファルシミノーズム型はウマ、ロバ等の頸部や脚のリンパ管やリンパ節を特異的に侵すとされているが、ヒトやイヌでも発疹、潰瘍、肉芽腫形成など皮膚症状を示すことが知られている⁴⁾。

病理組織では著しい肉芽腫性炎症反応が特徴的である。これら肉芽腫を形成している組織球は細胞性免疫不全の場合、取り込んだ酵母細胞を殺すことが出来ず、菌は組織球内で増え続ける。ヘマトキシリン・エオジン染色では菌体の周囲にハローを形成することが特徴である。真菌を特異的に染色するPAS染色では、染色性が弱いものもあり、グロコット染色で菌体を確認することを推奨したい³⁾。



- カプスラーツム型ヒストプラズマ症の流行地
- ズボアジ型ヒストプラズマ症の流行地
- ファルシミノーズム型ヒストプラズマ症の流行地

ヒストプラズマ症の分布

ヒストプラズマ症の疫学：ヒストプラズマ症は世界中の熱帯、亜熱帯、温帯地域で発生し、特に大河の流域が流行地である（下左図）⁴⁾。

カプスラーツム型の第1の流行地として米国のミシシッピー川流域があげられる。ヒトの症例は言うまでもなく、この地域の動物は家畜、野生動物ともに感染することが知られ、特にヒバリの糞から本菌が高頻度で分離されている。

第2の流行地はアマゾン川流域である。この地方のインディオには「洞窟に入ると風邪を引く」という言い伝えがあり、洞窟に棲息するコウモリの糞に棲息している分生子を吸入することにより発症する。我が国でもテレビ取材班がアマゾンの洞窟内の撮影を行い、8名全員が感染した例が報告されている。また、この地方に棲息する野生動物も本菌の保菌者として知られている。ラテンアメリカ諸国では、ブラジル、アルゼンチン、ベネズエラのほかに、グアテマラ、メキシコも流行地で、この地域は第1の流行地から連続した流行地と考えられる。

第3の流行地として東南アジアがある。特にタイのメコン川流域が多発地域となっている。さらに中国、台湾、フィリピン、シンガポール、インドネシア、マレーシア、バングラデシュ、インド、オーストラリア、ニューカレドニア、日本などで症例が報告されており、オセアニアも含めて、東南アジアから東アジアにかけてかなりの地域に分布していると考えられる。

第4の流行地として地中海沿岸があげられる。特にイタリアは土着の症例と外国帰りおよび外国人の症例が混在している。この地域の特色として、カプスラーツム型と次に述べるアフリカ型ヒストプラズマ症とも言うべき、ズボアジ型ヒストプラズマ症の双方が混在していることである。

第5としてズボアジ型ヒストプラズマ症の流

行地をあげる。ズボアジ型は赤道を挟んで南北緯度 20 度のアフリカに分布する。我が国では輸入症例としてウガンダとガーナからの外国人渡航者にズボアジ型が確認されている。野生動物ではヒヒの感染が確認されており、コウモリの棲息域との関連も示唆されている。

第 6 としてファルシミノーズム型ヒストプラズマ症の流行地をあげる。ファルシミノーズム型はエジプト、スーダン、インド、東欧諸国、旧ソビエト連邦、および戦前の我が国などがあげられる。本症の特徴はウマ、ロバ等の頸部や脚のリンパ管やリンパ節が特異的に侵すことである。菌学的には var. *capsulatum* と区別できない。四足獣から分離されたという事実によってのみ他の variety と区別されると定義されてきた。

ヒストプラズマ症の原因菌：*Histoplasma* 属は variety をとわず室温での発育が遅く、集落は粉状から綿毛状となる。初め白色で次第に黄褐色を帯びてくる。裏面は黄色あるいは黄橙色を呈する。顕微鏡的には分生子柄 (conidiophore) および短い菌糸側枝の先端に大、小の分生子 (conidium) が形成される。大分生子 (macroconidium) は直径 7-25 μm 、球形または西洋梨形である。細胞壁は厚く表面には多くの指状の突起がみられる。本菌の同定の決め手はこの特徴的な大分生子の確認である^{1,4)}。小分生子 (microconidium) は直径 2-6 μm 、球形あるいは西洋梨形である。また、ウガンダ人のエイズ患者から分離された *H. capsulatum* var. *duboisii* は小分生子から直接別の小分生子が出芽する形態的な異常が確認されているが、原因菌の地域特異性であるかは不明である (右上写真参照)。

本菌は温度依存性の二形性変換をすることが知られている。観察するには 1%ブドウ糖を添

加したブレイン・ハート・インフュージョン寒天 (brain heart infusion agar) を用い 37°C 培養すると白色～淡黄色の酵母様集落を形成し、球形または卵円形、直径 2-4 μm の酵母細胞となる。しかしながら実際のところ温度依存性の二形性変換をする株は 50 株中数株に過ぎない⁵⁾。



光学顕微鏡で観察した *Histoplasma capsulatum* の大分生子と小分生子 (x 400)。

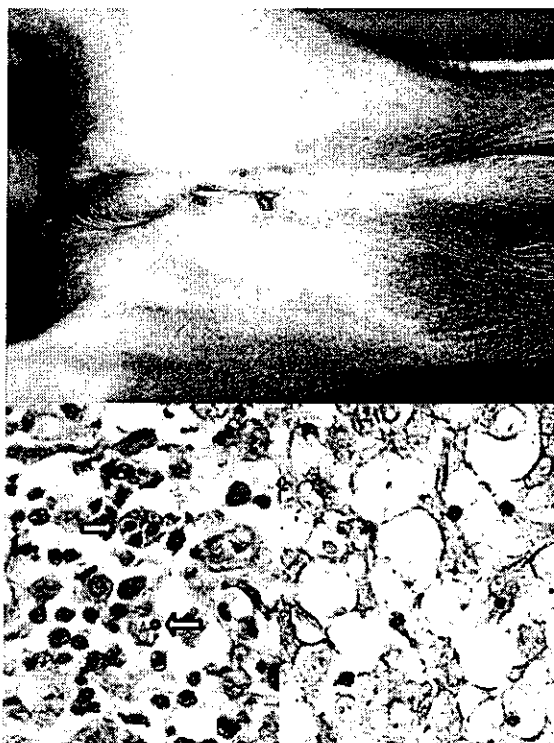
走査型電子顕微鏡で観察した *Histoplasma capsulatum* の大分生子。指状突起を特徴とする。

ウガンダ人 HIV 感染者から分離された *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*。小分生子より直接出芽した小分生子 (矢印) が確認された。

我が国固有のヒストプラズマ症：現在までに本邦でヒト 38 例、イヌ 4 例、ウマ 1 例、ラッコ 1 例のヒストプラズマ症の報告がある (表 1, 2)。ヒト症例, 1, 2, 7, 10, 11, 14 および動物症例は流行地への渡航歴、輸入歴を持たない。しかし、症例 10 はアメリカ合衆国から輸入された死体腎を移植して発症したので、そもそもの原因菌は移植腎に付着していたアメリカ大陸由来のものと推定されている。その後の病理組織から抽出された *H. capsulatum* の遺伝子解析でも南アメリカ大陸に特有な遺伝子タイプであることが証明されている。一方、症例 14 は分離株を伴

った貴重な症例である。臨床症状は皮膚病変を示してウマの仮性皮疽，すなわちファルシミノーズム型ヒストプラズマ症と類似していたこと，遺伝子解析では *H. capsulatum* var. *farciminosum* と同定されたことから，ファルシミノーズム型ヒストプラズマ症の異宿主症例である（表1）。

また，我が国のイヌのヒストプラズマ症はすべて輸入歴も渡航歴も無い。病型は潰瘍と肉芽腫性病巣を伴った皮膚病変を示すことが特徴である。これらの症状はアメリカ合衆国などで報告されている肺感染に続き，全身感染へと移行するカプスラーツム型ヒストプラズマ症とは異なっている。イヌの症例も臨床症状と病理組織から抽出された原因菌遺伝子の解析からファルシミノーズム型ヒストプラズマ症と推測されている⁶⁾。



上：皮膚潰瘍を示したイヌのヒストプラズマ症の1例，下左：同症例の病理所見（PAS，x 400），下右：同症例の病理所見（GMS，x 400）。

忘れてならないのが戦前，本邦でも「仮性皮疽」として2万頭以上のウマのファルシミノーズム型ヒストプラズマ症が記録されていることである⁷⁾。過去にウマが飼育されていた地域では，本菌が土壌を汚染し，感染源となっていることが考えられる。

症例24，27，33は日本もしくはタイで感染したことが推測され，全身感染を示したことから臨床症状としてはカプスラーツム型である。なかでも菌が分離されて確定診断された症例33の分離菌の遺伝子型はタイのそれとは異なることから，我が国に固有の *H. capsulatum* var. *capsulatum* の存在が示唆されている。

またウマ症例も輸入歴や渡航歴が無いことから我が国固有のヒストプラズマ症と推測されるが，全身症状を示したことからカプスラーツム型と推測される。さらにラッコの症例は輸入された親個体もヒストプラズマ症で死亡しているので，親から感染した可能性を示している。臨床症状からはカプスラーツム型である。しかし，我が国固有の原因菌による感染の可能性も，新潟県という馬飼育が根付いている背景から否定することは難しい（表2）。

以上より，臨床症状と遺伝子解析の結果から，我が国にはファルシミノーズム型とカプスラーツム型のヒストプラズマ症が人獣共通の土着疾患として存在すると考えられる。

2. ヨツビハリネズミにより持ち込まれた人獣共通皮膚糸状菌症

人獣共通感染症としての皮膚糸状菌症：皮膚糸状菌症は原因菌に感染している飼育動物から人に感染し，反対に人からも飼育動物に感染する，人獣共通感染症である。皮膚糸状菌は白癬菌 (*Trichophyton*)，小孢子菌 (*Microsporum*)，表皮菌 (*Epidermophyton*) に分けられ，その棲息場所により人を好む好人性 (anthrophilic)，動物を

好む好獣性(zoophilic), 土壌を好む好土性(geophilic)に分けられる. 表3は主な人獣共通皮膚糸状菌とそのヒトにおける病巣, 棲息場所, 感染経路, 罹患する動物を示す⁹⁾. 最近のペットブームで, 家庭での飼育動物の種類も多様化し, 諸外国から珍しい種類の動物が次々と輸入されるようになった. それに伴って, 好獣性の白癬菌(dermatophytes)の分離の報告も相次ぐようになり, *Trichophyton mentagrophytes* に関してはイヌ, ネコ等の他にハムスター, ウサギ, ラット, チンチラ⁹⁾等齧歯類の報告が多い(表3).

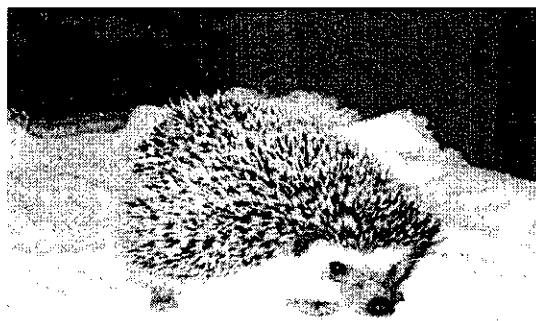
皮膚糸状菌は結婚すると姓が変わる: 皮膚糸状菌には交配型(性別)があり, 交配により裸子囊核を形成し, その内部に子囊胞子を形成することが判明したときに有性型の名称与えられ, 分類学的にはこの名称(結婚後, 名乗る姓)が優先する. 皮膚糸状菌の交配は, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *A. benhamiae*, *A. simii*のそれぞれが対になる交配型“+”と“-”, すなわち雄と雌との間で行われ. たとえば *A. vanbreuseghemii* の交配型“+”と対峙培養(平板培地にそれぞれの菌を向かい合わせに接種)し, 菌糸が成長して双方がぶつかり合うところに裸子囊核を形成し, その内部に子囊胞子が形成される. これを交配が成立したとし, このときの交配型は“-”で完全型は *A. vanbreuseghemii* と判定する. 同じ被験菌を *A. benhamiae* や *A. simii* の交配型“+”と同様に対峙培養した場合, 裸子囊核は形成するが, 内部に子囊胞子を形成しないことが多い. この場合, 交配型を“-”と判定することはできるが完全型は決定できない. 完全型を決定するには裸子囊核を形成し, 内部に正常な子囊胞子を形成することが必須である. また, 最近, 交配によらなくとも, 分離菌の遺伝子解析により *A. vanbreuseghemii* か *A.*

benhamiae に属するのかを rRNA 遺伝子の配列により決定する方法も試みられている¹⁰⁾.

いずれにしても動物由来もしくは人獣共通皮膚糸状菌症として報告されている *T. mentagrophytes* は, ここ数年それまで日本には無かった *A. benhamiae*^{11), 12)}として報告されるようになってきた.

我が国におけるヨツビハリネズミ皮膚糸状菌の出現: 人獣共通皮膚糸状菌症原因菌のなかでも *Trichophyton mentagrophytes* var. *erinacei* はハリネズミが棲息するヨーロッパ, アフリカ, 中近東, インド, 中国沿岸部およびニュージーランドなどに分布すると考えられ, ハリネズミに脱毛(脱針)を起す. 同地域ではヒトへも感染し, 激しいケルルス禿瘡を起すことが知られている.

我が国で同菌種が初めて分離されたのは2001年で, 脱毛(針), 落屑, ダニの寄生を伴ったヨツビハリネズミ(*Atelerix albiventris*; 写真)を千葉県我孫子市の開業獣医師が診察し, その針毛から白色の皮膚糸状菌が培養されたことに始まる.



ヨツビハリネズミ (*Atelerix albiventris*)

この個体は飼い主によればアフリカから輸入されたものであった. 当センターで分離菌の形態, 生理学的性状, 遺伝子解析を行ったところ, *T.*

mentagrophytes var. *erinacei* と同定された。ハリネズミ飼育者の間ではハリネズミが真菌症を媒介することは良く知られているようだが、その菌種が我が国に従来存在しなかった *T. mentagrophytes* var. *erinacei* であることが初めて確認された¹³⁾。

我が国のヨツユビハリネズミにおける *T. mentagrophytes* var. *erinacei* の保有率¹⁴⁾ :

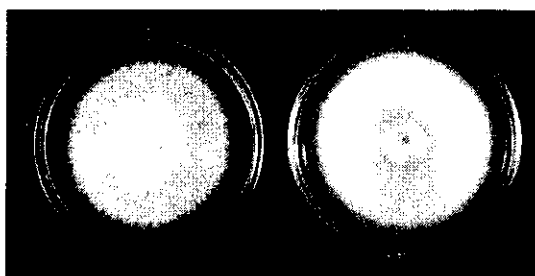
我が国においてハリネズミがペット動物として普及している昨今、*T. mentagrophytes* var. *erinacei* 感染が広がっている可能性があると考え、疫学調査を行った。2002年1月~2月にかけて、インターネットを通じて愛好家に呼びかけ、ハリネズミの種類、年齢、性、購入先、同居のペット動物の有無と種類の情報と一緒に、抜けた針毛を送付してもらった。検体は東南部から九州まで、関東地方を中心にヨツユビハリネズミ18匹の他に、オオミミハリネズミ3匹、テンレック2匹、ヤマアラシ2匹、ヨーロッパレミング1匹、カヤネズミ1匹、プレーリードッグ1匹から集まった。白癬菌はヨツユビハリネズミの針毛からのみ分離された(18匹中7匹: 陽性率38.9%, 表4)。*T. mentagrophytes* var. *erinacei* は、この調査での高い分離頻度と広域な分布から、国内で飼育、販売されているヨツユビハリネズミの間では、相当数の感染、保菌が推測される。ハリネズミの皮膚糸状菌症の学術的確認は輸入動物に伴って輸入感染症がまさに我が国に侵入していることを示す氷山の一角である。ハリネズミは既に我が国で野生化しており¹⁵⁾、生態学的にも重要な問題を含んでいる。

また、個人的情報ではあるが、すでにヒト感染例も確認されている。皮膚糸状菌症原因菌は危険度分類ではレベル1または2で、生命をおびやかす事は極めて稀だが、QOL(quality of

life)には大きな影響がある。

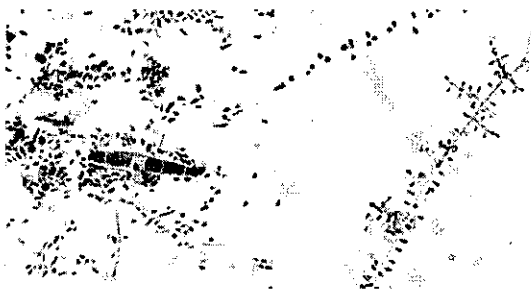
T. mentagrophytes var. *erinacei* の特徴^{13, 14)} :

本菌の初代培養では毛根部を中心に白色粉状の集落が形成された。酵母エキス加サブロー寒天培地(ブドウ糖2%, ペプトン1%, 酵母エキス0.5%, 寒天1.5%)を用い、室温で培養したときの巨大培養の表面性状は、中心部が綿毛状に隆起し、周辺部が白色粉状の扁平な集落で、裏面は中心部が黄褐色、周辺部がオレンジイエローの色素を産生していた(下写真)。



T. mentagrophytes var. *erinacei*の集落。左:表, 右:裏。

顕微鏡的に観察した大分生子は *T. mentagrophytes* に似て棍棒状であるが、やや小型で、2から6細胞性のものが少数認められ、小分生子は洋梨状またはさらに伸長した形状で、1個ずつ菌糸側壁に沿って直角に配列した像を認めた(下写真)。



T. mentagrophytes var. *erinacei*の大分生子(左中央)と菌糸に直角に着生した小分生子(右)。

小分生子と大分生子の中間型のものも多数認め、らせん体も僅かに認めた。

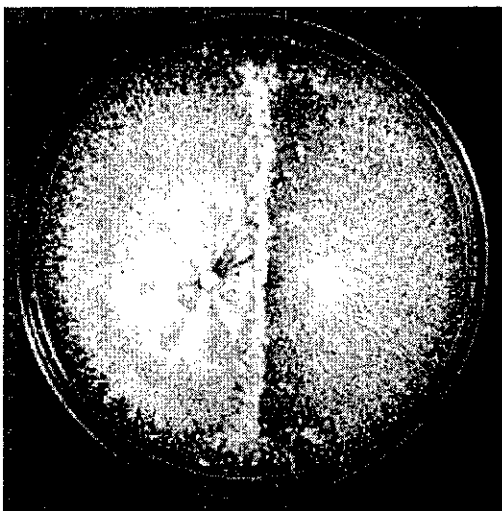
ヨツユビハリネズミ由来の分離株の毛髪穿孔試験は陽性を示した（下写真）。



毛髪穿孔試験

最高発育温度は 42°C でウレアーゼ活性は本邦で分離された 7 株のうち 6 株が陽性、1 株が陰性であった。

交配は *A. benhamiae* と成立し、子嚢胞子を形成したので、我が国のヨツユビハリネズミから分離された *T. mentagrophytes* var. *erinacei* の完全型は *A. benhamiae* var. *erinacei* である。



Arthroderma benhamiae (左) と *T. mentagrophytes* var. *erinacei* (右) の交配試験。中央に顆粒状の裸子嚢核が並ぶ。

交配型は 7 株中 6 株が “+”，1 株が “-” であり、この “-” 株は先に示したウレアーゼ陰性

株であった。ちなみにヨーロッパ産の本菌種は交配型が “+”，アフリカ産は “-” で、日本における両交配型の存在はヨツユビハリネズミの輸入先が世界各地に広がっていると推察された。さらに、交配によってできた子嚢胞子を発芽させ交配型(性別)を調べたところ *A. benhamiae* var. *erinacei* 同士の子孫の交配型の比率は 1:1 であったが、テスター株として使用した *A. benhamiae* の他の 2 つの交配群との間にできた子孫の交配型の発現率にはアンバランスが生じていた。おそらくハリネズミ由来の *A. benhamiae* var. *erinacei* はこの variety に固有な交配群を形成すると考えられる。すなわち、ヨツユビハリネズミの国内繁殖に伴って、*A. benhamiae* var. *erinacei* は新たなるクローンをつくりながら伝播していくことが示唆されている。

我が国で分離された *A. benhamiae* var. *erinacei* の rRNA 遺伝子の ITS1-5.8S-ITS2 領域の配列を調べると、均一な塩基配列を示した。また、ヨーロッパ、アフリカなどでハリネズミおよびハリネズミの白癬菌に感染したヒトから分離された *T. mentagrophytes* var. *erinacei* と *A. benhamiae* も同様に調べたところ、すべて同じ塩基配列を示していたので、分子生物学的にも、非常に均一な variety であり、他の交配群の *A. benhamiae* とは異なることは明らかである。

最後に

ヒストプラズマ症は感染症新法で規定されている真菌感染症ではないが、輸入例だけでなく国内感染の報告もあることから、日本に存在する最も危険な人獣共通真菌感染症として今後の対策が重要である¹⁶⁾。

また、ヨツユビハリネズミから分離された皮膚糸状菌を例にとり、新たなる輸入真菌症の

侵入と蔓延の危険性を示唆したが¹⁷⁾、実際、エキゾチックペットとして検疫無しに輸入されてしまった動物の数は非常に多い。予防対策が後手に廻っているのが現状である。

文献

1. 宮治 誠, 西村和子, 佐野文子: 新・土の微生物 (8) 土のヒト病原菌類. 日本土壌微生物学会編. 株式会社 博友社, 東京, 2002.
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE: Histoplasmosis. In Medical Mycology (ed. Kwon-Chung KJ, Bennett JE), Lea & Febiger, Philadelphia, PA, pp. 464-513, 1992.
3. 宮治 誠, 佐野文子: 感染症の話: ヒストプラズマ症(histoplasmosis) 2001 年第 1 週 (1 月 1 日 ~ 1 月 7 日) (http://idsc.nih.go.jp/kansen/k00-g45/k00_51.html)
4. 宮治 誠, 佐野文子: 病原真菌の寄生形態と組織反応 6 真菌症の疫学と原因菌の生態 (2) —ヒストプラズマ症の疫学と原因菌の生態—. 医薬の門 42:896-900, 2002.
5. Sharmin Shahana, 大堀 陽, 佐野文子, 亀井克彦, 山口正視, 竹尾漢治, 宇野 潤, 宮治 誠, 西村和子: ウレアーゼ活性を示した *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. 真菌症フォーラム 第4回学術集会. 抄録集 p38-39, 福岡, 2003.
6. 佐野文子, 宮治 誠: エキゾチックペットに関連した輸入真菌症. エキゾチックペット研究会誌 4: 2-7, 2002.
7. 福永 昌夫: 17 真菌による病気 3) 仮性皮炎. pp349. 馬の医学書. 日本中央競馬会競走馬総合研究所 編. チクサン出版社, 1996, 東京.
8. 宮治 誠, 佐野文子: 13. 真菌による人獣共通感染症. カレントベテリナリークリニック 1.

p237-243, 文永堂出版 (株), 東京, 2000.

9. 畑 康樹, 天谷雅行, 仲 弥, 原田玲子, 西川武二: ハムスター及びチンチラにより感染した *Trichophyton mentagrophytes* によるケルスス禿瘡と体部白癬. 真菌誌 41: 269-270, 2000.
10. Makimura K: Species identification system for dermatophytes based on the DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1. Jpn J Med Mycol 42: 61-67, 2001.
11. Kano R, Nakamura Y, Yasuda K, Watari T, Watanabe S, Takahashi H, Tsujimoto H, Hasegawa A: The first isolation of *Arthroderma benhamiae* in Japan. Microbial Immunol 42: 575-578, 1999.
12. Kawasaki M, Aso M, Inoue T, Ohsawa T, Ishioka S, Mochizuki T, Ishizaki H: Two cases of tinea corporis by infection from a rabbit with *Arthroderma benhamiae*. Jpn J Med Mycol 41: 263-267, 2000.
13. Takahashi Y, Haritani K, Sano A, Takizawa K, Fukushima K, Miyaji M, Nishimura K: An isolate of *Arthroderma benhamiae* with *Trichophyton mentagrophytes* var. *erinacei* anamorph isolated from a four-toed hedgehog (*Atelerix albiventris*) in Japan. Jpn J Med Mycol 43: 249-255, 2002.
14. Takahashi Y, Sano A, Takizawa K, Fukushima K, Miyaji M, Nishimura K: The epidemiology and mating behavior of *Arthroderma benhamiae* var. *erinacei* in household four-toed hedgehogs (*Atelerix albiventris*) in Japan. Jpn J Med Mycol 44: 31-38, 2003.
15. 長坂拓也: ハリネズミクラブ. 誠文堂新光社. 1997, 東京.
16. 佐野文子, 猪股智夫: 我が国でもっとも危

険な人獣共通真菌症：ヒストプラスマ症。3月号特集：動物とヒトにかかわる真菌症研究の最前線。アニテックス 15：2003，印刷中。

17. 西村和子：輸入ペットからもたらされた新たな皮膚糸状菌。3月号特集：動物とヒトにかかわる真菌症研究の最前線。アニテックス 15：2003，印刷中。

表1. 我が国におけるヒトのヒストプラスマ症

症例	年齢	性別	感染地	主な臨床症状	文献、発表年など
1	17	女	日本	全身	Acta Med Okayama 11: 347-364, 1957.
2	24	男	日本	呼吸器	結核 36: 194, 1961.
3	74	男	マレーシアまたはインド	全身	Acta Path Jap 14: 395-403, 1964.
4	38	男	メキシコ	呼吸器	Jpn J Intern Med 55: 205, 1966.
5	不明	男	メキシコ	呼吸器	Jpn J Intern Med 55: 205, 1966.
6	70	男	ペルー	全身	東女医雑誌 41: 610-617, 1971.
7	67	男	日本	全身	結核 59: 256-257, 1984.
8	38	女	ボリビア	皮膚	真菌誌 28: 366-372, 1987.
9	42	女	アルゼンチン	全身	日本病理学会雑誌 76: 98, 1987.
10	52	男	日本(アメリカ)	全身	真菌誌 28: 111-112, 1987.
11	34*	女	日本	全身	神経内科 28: 659-660, 1988.
12	46	男	メキシコまたはアメリカ	呼吸器	日本胸部臨床 50-250-254, 1991.
13	44	男	アメリカ, メキシコまたはアジア	呼吸器	日本胸部臨床 50-250-254, 1991.
14	72	男	日本	皮膚	J Dermatol 21: 586-9, 1994.
15-22	22-55	男	ブラジル	呼吸器	感染症学会雑誌 69: 444-449, 1994.
23	39*	男	アメリカ, メキシコまたはタイ	全身	感染症学雑誌 71: 381, 1997.
24	29*	女	タイまたは日本	全身	日本病理学雑誌 178, 1998.
25	43	男	メキシコ	呼吸器	Surg Today 28: 1316-1318, 1998.
26	56	男	メキシコまたはアメリカ	呼吸器	日胸 57: S114-115, 1998.
27	32*	女	タイまたは日本	全身	日本皮膚科学会誌 109: 1378, 1999.
28	43	男	ホンジュラス	呼吸器	日本病理学会雑誌 88: 174, 1999.
29	32	男	中国	全身	感染症学雑誌 73: 860, 1999.
30	40*	男	アメリカ	全身	感染症学雑誌 73: 1227-1231, 1999.
31	35	女	メキシコ	呼吸器	日呼吸会誌 39: 293-297, 2001.
32	53	男	メキシコ	呼吸器	日呼吸会誌 39: 293-297, 2001.
33	31*	男	タイまたは日本	全身	日本感染症化学療法学会抄録 017, 2001.
34	45*	男	ガーナ	全身	感染症学雑誌 76: Supple: 664, 2002.
35	40*	女	ウガンダ	全身	感染症学雑誌 76: Supple: 195, 2002.
36	35*	男	ミャンマー	全身	感染症学雑誌 76: Supple: 195, 2002.
37	不明	不明	不明	呼吸器	第141回 日本呼吸器学会関東地方会, 2000.
38	32	女	グアテマラ	呼吸器	日本呼吸器外科学会雑誌 16: 238, 2002.

*: エイズに伴った症例。

表2. 我が国における動物のヒストプラスマ症

症例	動物種	年齢	性別	感染地	主な臨床症状	文献、発表年など
1	イヌ	8	雌	東京都	粘膜・皮膚	J Vet Med Sci. 60:863-5, 1998.
2	イヌ	3	雄	東京都	皮膚	真菌誌 42: 229-35, 2001.
3	イヌ	3	雌	熊本県	皮膚	真菌誌 42: 229-35, 2001.
4	ウマ	4	雌	栃木県	全身	J Vet Med Sci 63:1229-31, 2001.
5	ラッコ	4.75	雌	新潟県*	全身	J Comp Pathol 125:219-23, 2001.
6	イヌ	5	雌	東京都	皮膚	日本獣医臨床病理学会2002(東京)抄録集p51, 2002.

*: 症例個体は日本で出生，親は輸入個体で，ヒストプラスマ症により死亡と推定されている。

表3 主な人獣共通皮膚糸状菌とその人に置ける病巣，棲息場所，感染経路，罹患する動物

菌名	病巣部位	生息場所	感染経路	罹患動物
<i>Mycrosporium gypseum</i>	頭部白癬 体部白癬 ケルルス禿瘡 須毛部白癬	土壌	土→動物→人 土→人	犬，猫，馬，家兎，リス，猿，ラット，マウス，豚
<i>Microsporium canis</i>	頭部白癬 体部白癬 ケルルス禿瘡 足白癬 須毛部白癬	動物 (犬，猫)	動物→人 人→人 人→日用品→人	犬，猫，猿，馬(?)，家兎，豚，虎
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	頭部白癬 体部白癬 ケルルス禿瘡 須毛部白癬	動物，人	動物→人 人→日用品→人 人→人	牛，馬，犬，猫，豚，鹿，リス，ラット，マウス，スナネズミ，ハムスター，モルモット，チンチラ
<i>Trichophyton verrucosum</i>	体部白癬 ケルルス禿瘡 須毛部白癬	動物	動物→人	牛，馬，犬，山羊，羊，猿
<i>Trichophyton rubrum</i>	足白癬 爪白癬 体部白癬 陰股部白癬 ケルルス禿瘡 須毛部白癬 白癬性肉芽腫	人	人→動物	犬，猿
<i>Trichophyton equinum</i>	まれに感染	動物	動物→人	馬
<i>Trichophyton simii</i>	体部白癬	動物	動物→人	猿，家禽

表4. エキゾチックペットにおける *T. mentagrophytes* var. *erinace* の保有状況

No.	動物種	性別	年齢 (月齢)	由来	居住地	保有状況
1	ヨツユビハリネズミ	雌	24	ペットショップ*	千葉	+
2	ヨツユビハリネズミ	不明	9	ペットショップ*	千葉	+
3	ヨツユビハリネズミ	雌	12	ペットショップ	東京	-
4	ヨツユビハリネズミ	不明	24	ペットショップ	福島	-
5	ヨツユビハリネズミ	不明	不明	ペットショップ	茨城	-
6	ヨツユビハリネズミ	雌	24	ペットショップ	千葉	+
7	オオミミハリネズミ	不明	不明	ペットショップ*	千葉	-
8	オオミミハリネズミ	不明	不明	ペットショップ*	千葉	-
9	テンレック	不明	不明	ペットショップ*	千葉	-
10	テンレック	不明	不明	ペットショップ*	千葉	-
11	アフリカヤマアラシ	不明	不明	ペットショップ*	千葉	-
12	ヨツユビハリネズミ	不明	4	不明	埼玉	-
13	ヨツユビハリネズミ	不明	6	ペットショップ	茨城	+
14	ヨツユビハリネズミ	不明	14	ペットショップ	岡山	+
15	ヨツユビハリネズミ	雌	24	ペットショップ	神奈川	+
16	ヨツユビハリネズミ	不明	4	インターネット	千葉	-
17	ヨツユビハリネズミ	雄	10	自家繁殖	広島	-
18	ヨツユビハリネズミ	雌	10	自家繁殖	広島	-
19	ヨツユビハリネズミ	雌	12	不明	埼玉	-
20	オオミミハリネズミ	不明	48	インターネット	岡山	-
21	カナダヤマアラシ	不明	不明	ペットショップ*	千葉	-
22	ヨツユビハリネズミ	雄	48	ペットショップ	福岡	-
23	ヨツユビハリネズミ	雌	11	ペットショップ	福岡	+
24	ヨーロッパレミング	不明	不明	ペットショップ*	千葉	-
25	ヨーロッパカヤネズミ	不明	不明	ペットショップ*	千葉	-
26	ヨツユビハリネズミ	雄	24	ペットショップ	千葉	-
27	ヨツユビハリネズミ	雌	10	ペットショップ	千葉	-
28	プレーリードッグ	雄	12	ペットショップ	千葉	-

* ; ペットショップで購入したが輸入個体であることが判明している。

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（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」

新規抗真菌薬の開発状況に関する調査

研究協力者 八木澤 守正 日本抗生物質学術協議会

研究要旨 平成12年度より3カ年の研究を完了するに当たり、「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) ; 米国微生物学会 (American Society for Microbiology) 主催]」において発表された情報を中心として、新規抗真菌薬の開発状況について調査・解析した。本研究協力者は、平成12年～14年の3カ年の間に開催された第40～42回 ICAAC に組織委員として参加し、新規抗微生物薬部門のプログラム編成を担当したので、同会議において発表された新規抗真菌薬に関するデータを全て入手して調査・解析に供した。また、本研究の遂行期間中に、米国及び本邦において承認された抗真菌薬が数品目あるので、現在開発研究中の新規抗真菌薬については、それら既承認の抗真菌薬と比較検討し、近い将来における位置付けを予測した。

A. 研究目的

本厚生科学研究課題には、真菌症の治療法の開発が挙げられており、新規抗真菌薬の探索研究から臨床評価にいたる広範な検討が求められている。本研究協力者は、実用化される可能性が高い新規抗真菌薬の最新情報を得て解析することにより、国内外において臨床的に問題が深刻化している真菌症に対する将来的な対応の可能性について検討を行った。

B. 研究の方法

世界の製薬企業・公私立研究所・大学・医療機関より、新規抗真菌薬に関する最新情報が競って発表される、アメリカ微生物学会主催の「抗微生物薬と化学療法に関する学際的会議 (ICAAC)」に参加し、抗真

菌薬と抗真菌化学療法に関する演題の中から新規抗真菌薬についての発表データを収集・解析した。

C. 研究結果

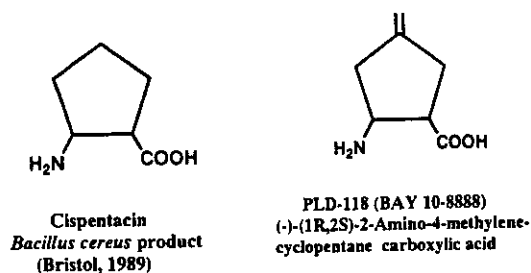
本研究期間中に ICAAC において発表された新規抗真菌薬は、主として、エキノカンジン系抗生物質及びソルダリン系抗生物質の誘導体並びにアゾール系合成抗真菌薬であり、それ以外の系統の抗真菌薬にはポリエンマクロライド系抗生物質、 β -アミノ酸（シクロペンタン）系抗生物質、天然サポニン、抗真菌性合成ペプチド、ポリヘテロ環状化合物など各種の系統の化合物である。以下に、第42回 ICAAC での発表を中心として、それぞれの新規抗真菌薬に関する発表の概要を記述する。

1. β -アミノ酸 (シクロペンタン) 系抗真菌薬: PLD-118

本系統化合物の抗真菌活性は、1989年のICAACにおいて Bristol-Myers Squibb社から発表された *Bacillus cereus* 由来の天然抗生物質 Cispentacin に関する発表があったが、通常の拡散法による試験では活性が検出されず、液体希釈法によってのみ *Candida albicans* 及び *C.krusei* に対して 6.3~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC という比較的弱い活性が認められ、*in vivo* 試験において *C.albicans* 実験感染に対して静注では Amphotericin B の 25分の1程度の活性でありながら、経口投与でも弱いながら活性を示した。マウスに経口で 100mg/kg を投与する時、血中濃度は 150 $\mu\text{g/ml}$ に達し、その半減期は約9時間と持続性であることから興味が持たれたが、*Aspergillus* 属には全く無効であり、合成法で得られるラセミ体は活性が半減するということもあり、その後の開発研究は進められなかった。

Bayer 社では、Cispentacin 及びシクロヘキサン化合物 Bay y9389などをリード化合物として、リングサイズ、ヘテロ環、カルボン酸及びアミノ基の置換など各種の構造-活性相関研究を行ない、極めて単純な構造を有する BAY 10-8888が優れた性質を有するとの評価を行ない、クロアチアの PLIVA 社に導出した。PLIVA 社で PLD-118の治験番号が付され、2001年のICAACにおいて、*in vitro* 及び *in vivo* 試験及びヒトにおける臨床第1相試験成績が発表された(平成13年度報告書参照)。

PLD-118 は、2002 年前半から欧州において臨床第2相試験に着手すると伝えられ



ていたが、既に同試験が開始されているかは定かではない。第42回ICAACでは、健康成人48名を対象として50~300mgを1日2回又は3回の経口投与(1日量最大600mg)、7日間の連続投与における体内動態及び有害事象発現の検討結果が報告された。本薬の吸収は速やかであり、そのバイオアベイラビリティは80%以上である。血中濃度は投与量と直線的な相関を示し、多少の蓄積性は認められるが、2~3日で定常状態に達し、半減期は約7時間で持続性である。主要な排泄は腎排泄であり、生体内代謝は受けない。有害事象としては、軽度の口内枯渇、喉の痛み、頭痛が認められたが、消化器症状は認められていない。高用量群でALTとコレステロールの僅かな上昇が認められているが、全体的に耐受性に優れると判断されている。本薬の対象患者層は、各種の薬剤を服用するケースが多いと考えられるので、薬剤相互作用への配慮が必要であるが、本薬はヒト肝ミクロゾームのチトクロームP450の8種(CYP3Aを含む)に対して0.1~100 μM (1.4 $\mu\text{g/ml}$ ~1.4mg/ml)の濃度で、全く影響を認めなかった。

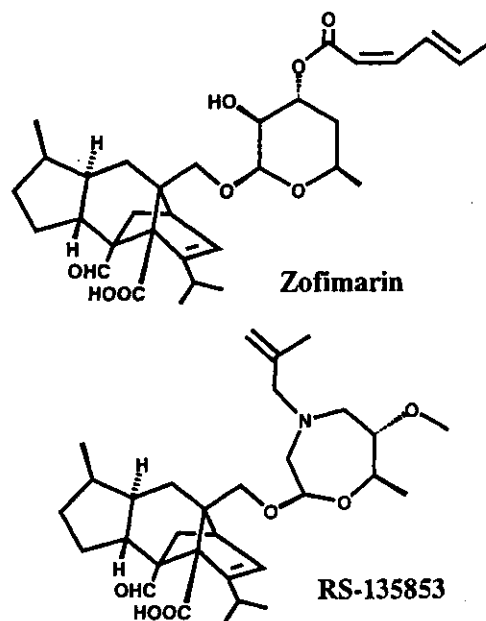
PLD-118は低分子化合物であり、経口投与でよく吸収され、血中濃度は投与量依存性であり、持続性であって蓄積性は低く、生体内で代謝を受けず尿中に高率に排泄さ

れるという優れた体内動態を示し、薬剤相互作用の可能性は低く、消化器系の副作用の発現頻度も低いことから、今後の臨床試験において有効性が示されるならば、既存のアゾール系抗真菌薬などとの併用も考慮して、抗真菌化学療法における新しい選択肢の一つとして、有用性が期待できる新規抗真菌薬と考えることができる。

2. ソルダリン (Sordarin) 系抗真菌薬： Zofimarin 誘導体 RS-135853

天然の抗真菌抗生物質であるソルダリンは、1971年に糸状菌 *Sordaria araneosa* の生産物としてスイスから発表されたが、複素環を形成するアグリコン部分はスルダリン、糖部分はソルダロースと呼ばれている。構造からは、複雑な化合物に見受けられるが、糸状菌に共通の代謝経路を経て合成されるようであり、類似の化合物が日本 (BE-31405、万有製薬；1996)、ドイツ (Xylarin、Kaiserslautern 大；1996) などでも単離されている。最も研究が進んでいるのは、GlaxoSmithKlein 社の一連のソルダリン誘導体であり、1997年のICAACにはソルダリンから14ステップの化学誘導により得られるGM237354を大々的に発表している。同社では誘導体の検討を重ね、1998年のICAACではGM193663、GM209295、GM222712及びGM237354の4種の誘導体を発表している。その後、抗真菌活性の強化の目的で、N-4位に各種の置換を施した一連の6-methylmorpholin-2-yl誘導体を得て、アザソルダリンの総称を与えており、2000年のICAACではリード化合物として

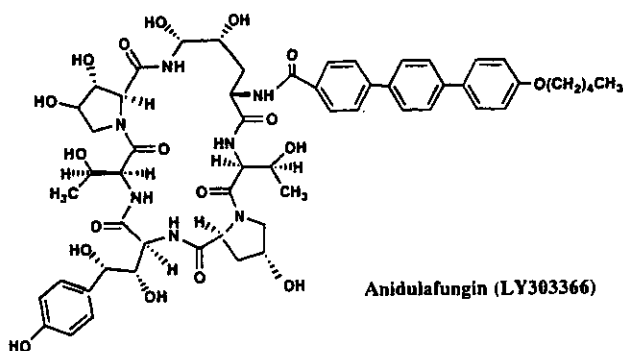
GW471558及びGW531920、それらの誘導体のうちの開発候補化合物としてGW471552、GW471558及びGW531920を発表している。



今回のICAACで三共が発表したRS-135853は、天然抗生物質Zofimarinの化学誘導体であり、上記のGWシリーズのモルフォリン環を7員環に拡大したオキサゼパン環構造を有しており、GWシリーズと同様に各種のN-置換誘導体の中から選択された化合物である。この系統の化合物は、*Candida* spp. と *Cryptococcus neoformans* に対して優れた活性を示すが *Aspergillus fumigatus* には無効である。RS-135853は、*C.albicans* に対するMICは0.016~0.03 μ g/mlと強く、殺菌的に作用する。*C.tropicalis* には *C.albicans* と同様の活性を示すが *C.glabrata* にはMIC = 0.5 μ g/mlであり、*C.parapsilosis* には64 μ g/ml、*C.krusei* には>128 μ g/mlであって、無効である。抗真菌活性は血清による影響を受けず、アムホテリシンBやフルコ

ナゾールと良好な併用効果を示す。マウスにおける *C.albicans* 実験感染では、真菌血症モデルで本物質を皮下注及び経口で 10mg/kg 投与して有効であり、フルコナゾール耐性菌による口内炎及び食道炎モデルでは、それぞれ経口の 10mg/kg 投与及び皮下注の 2 mg/kg 投与で有効であった。マウスにおける薬物動態の検討では、静注の 2 mg/kg 投与及び経口の 20mg/kg 投与の成績を報告しているが、血中濃度半減期は、それぞれ 0.47 時間及び 1.1 時間であり、経口投与時の T_{max} は 0.25hr、 C_{max} は 2.32 $\mu\text{g/ml}$ 、Bioavailability は 62.7%であった。

3. エキノカンジン (Echinocandin) 系抗真菌薬 : Anidulafungin (LY303366)



エキノカンジン系の抗真菌性抗生物質は、1974 年に *Aspergillus rugulosus* の産生する混合物として報告されたが、B~D 成分は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、関心は払われなかった。Eli Lilly 社では、その B 成分の脂肪酸側鎖を変換することにより、*Aspergillus* 属などの糸状真菌に対する活性を付与できることを見出し、1987 年の ICAAC において Cilofungin (LY121019) を発表した。

同化合物は、前臨床試験から臨床試験まで進められたが、期待ほどの抗糸状真菌症効果は認められず、予期せぬ副作用が発現したために、1990 年に開発は断念された。この系統の化合物も世界の各地で天然物として発見されており、Merck 社は同社の最初の誘導体 L-671,329 を 1990 年に発表し、更に一連の誘導体 (L-688,786、L-731,373、L-733,560 など) 研究の結果、1996 年の ICAAC において L-743,872 (開発コード番号 MK-0991; 一般名 Caspofungin) を発表した。一方、藤沢薬品では、1993 年に土壌分離のカビ *Coleophoma* sp. F-11899 から同系の FR901379 を発見し、同物質を出発材料として各種の誘導体を創製し、開発候補化合物として FK-463 (Micafungin) を

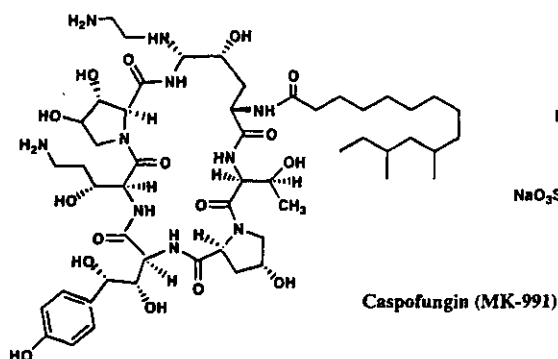
選択した。一方、Eli Lilly 社は Cilofungin に代る開発候補化合物として LY303366 を 1993 年に発表したが、その臨床開発はベンチャー企業の Versicor 社により一般名 Anidulafungin として行われている。

Anidulafungin に関しては、

今回の ICAAC では特殊病態下にある患者における薬物動態の検討成績が報告されたが、免疫抑制剤シクロスポリン服用中の患者、血液透析患者、腎機能不全 ($C_{cr} = 23.2 \sim 67.9 \text{ mL/min}$)、肝機能不全患者において十分な耐容性が認められたことが報告された。本物質は、投与初日は静注により 200mg をロードし、以後は 1 日 1 回 100mg を投与するか、又は 1 日 50mg を 45 分掛けての投与を連日継続する方法が用いられているが、前者の方法では C_{max} が 7.5 $\mu\text{g/ml}$ に上昇するのに比して、

後者では2.0 μg/ml程度までしか上昇せず、深部の Aspegilosis などでは治療効果に相違が生じることと思われるので、一層の検討が必要であると考えられる。

同系統の抗真菌薬である Caspofungin は、アメリカにおいて2001年1月に承認され Invasive aspergillosis の治療に用いられており、現在は Candidiasis への適応拡大に向けての臨床試験が行われている。アメリカにおいて、同薬が、どのように取り扱われているかに興味があり、医師向けのパンフレットを入手したところ、下記のような用法・用量と副作用の記載があった。



Loading & Maintenance:

Day 1: 70mg loading once a day, infusion

Day 2 & After: 50mg once a day infusion

Mean duration of therapy; 33.7 days

Dosage adjustment:

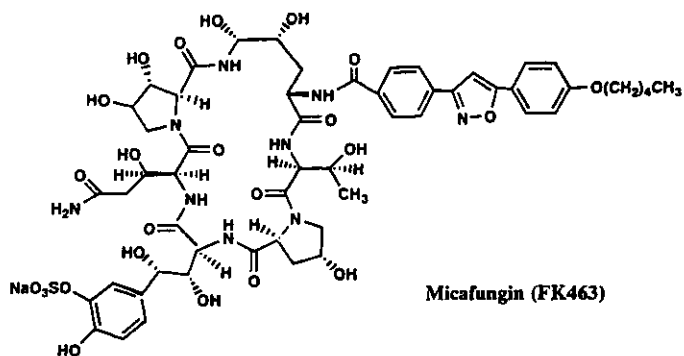
No adjustment for renal and mild hepatic insufficiency and the elderly

Adverse reactions:

< 3%: flushing, fever, nausea, vomiting

また、同系統の Micafungin は国内では2002年に承認され、年末に発売されたが、その適応疾患は、AspegillosisのみならずCandidiasis

も承認されており、起炎真菌が不確定の段階でも適用することが可能であるばかりではなく、その用法・用量は、初日のロードを必要とせず、最高300mgまでの投与が認められているという利点がある。特に、深部の肺 Aspegillosis などに対しては、薬剤移行の観点からも、大量に投与できることは極めて大きな利点であり、本薬の良好な水溶性と十分な安全性が高投与量が可能である要因である。興味深いことに、日本の厚生労働省においては、本薬の画期性と有



用性に着目して、国内における治験では最高投与量が150mgであったにも拘らず、承認用量として、1日最高300mgの投与を認めただけではなく、保険薬価の決定においても、有用性加算を与えている。このように、Caspofunginに比して明らかな優位性がある本薬は、アメリカにおける臨床試験を完了して、FDAに2002年4月に承認申請を行っていたが、本年1月にデータの不備を指摘されて、承認が延期されている。アメリカにおける承認のポリシーが独特であるとは言え、明らかに優れる新薬の承認が遅れることは深在性真菌症に苦しむ患者に対して、一層の苦痛を与えることとなるので、審査ポリシーの再考が必要であると思われる。