

平成25年11月29日(金)
第7回 大阪真菌症研究会
ホテル日航大阪

深在性真菌症の治療を考える

公益財団法人

鹿島病院

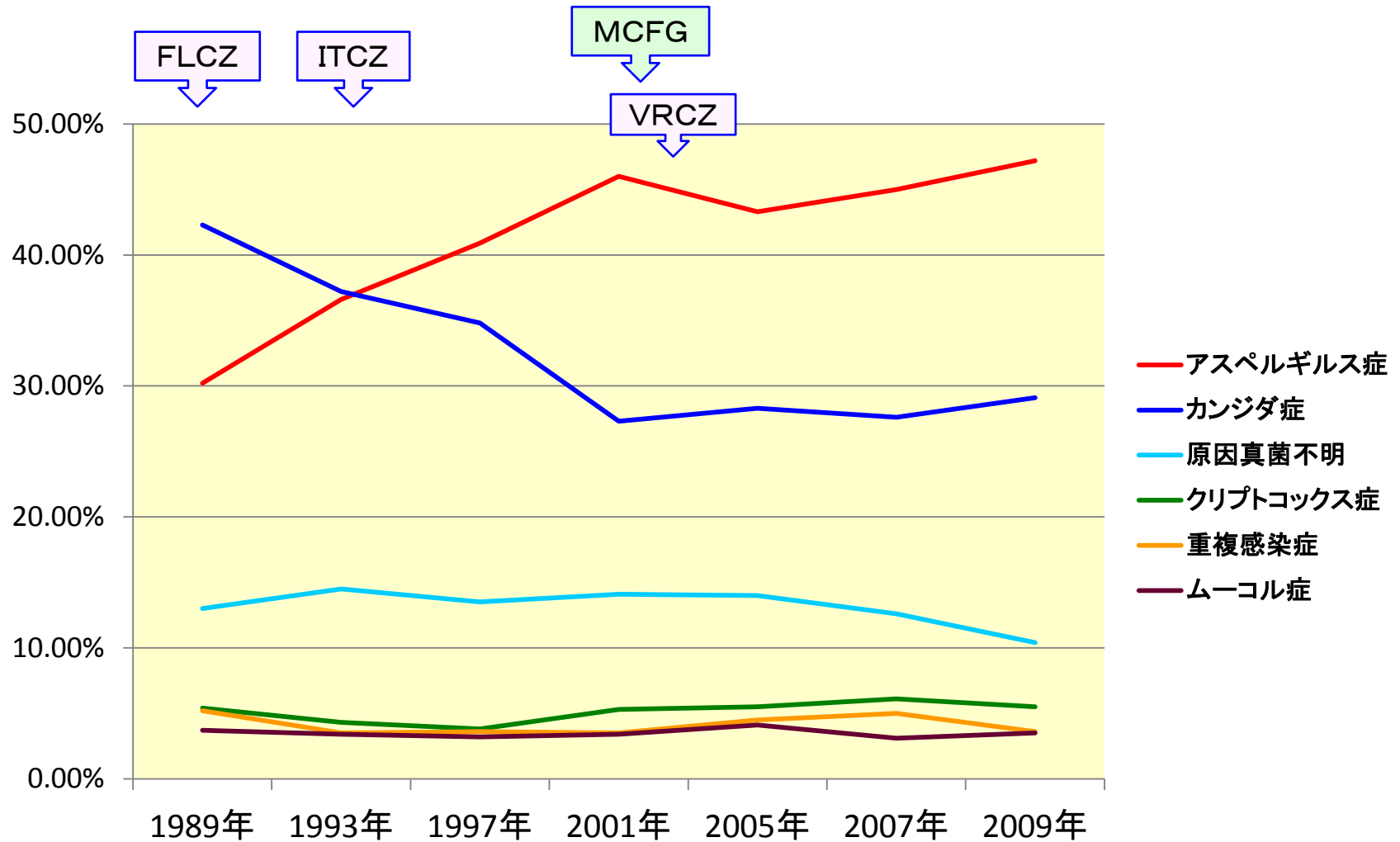
感染症診療支援センター

菅野治重

講演内容

- ① 深在性真菌症について
- ② 抗真菌薬について
- ③ 抗真菌薬の感受性試験について
- ④ 耐性菌の動向
- ⑤ 今後の課題

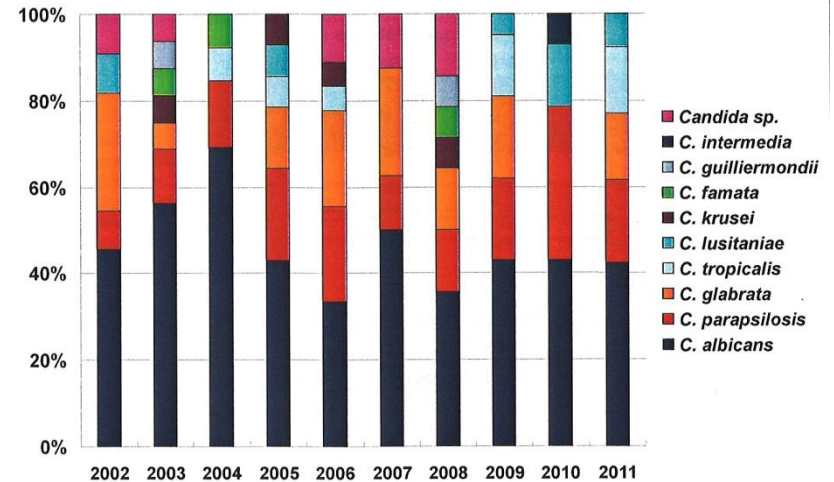
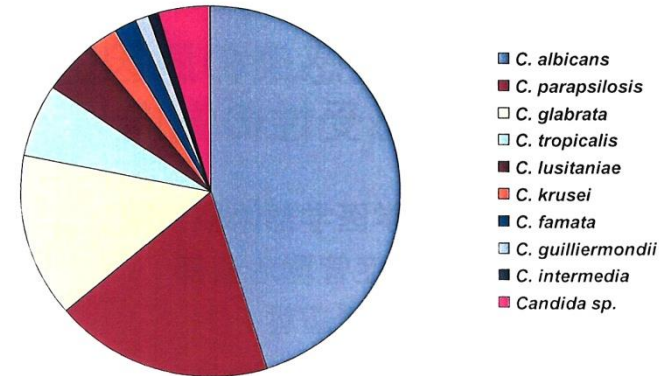
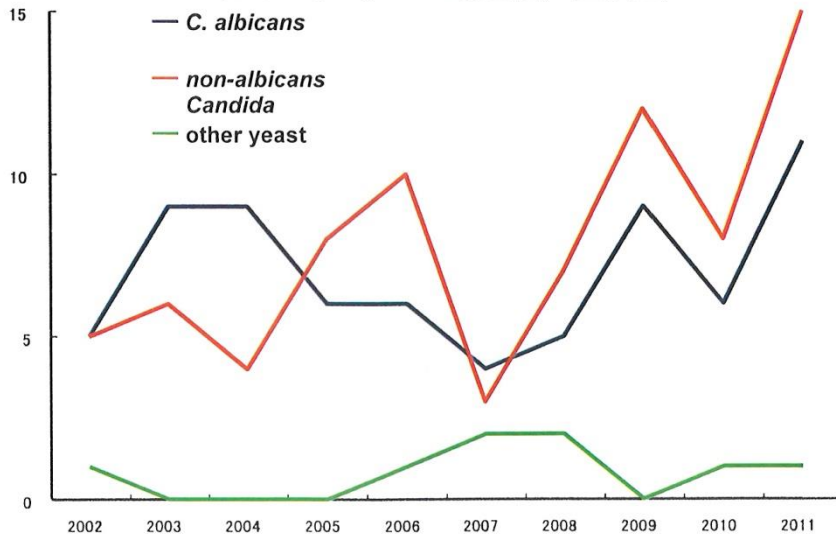
内臓真菌症の推移



千葉大附属病院の血液分離真菌の推移

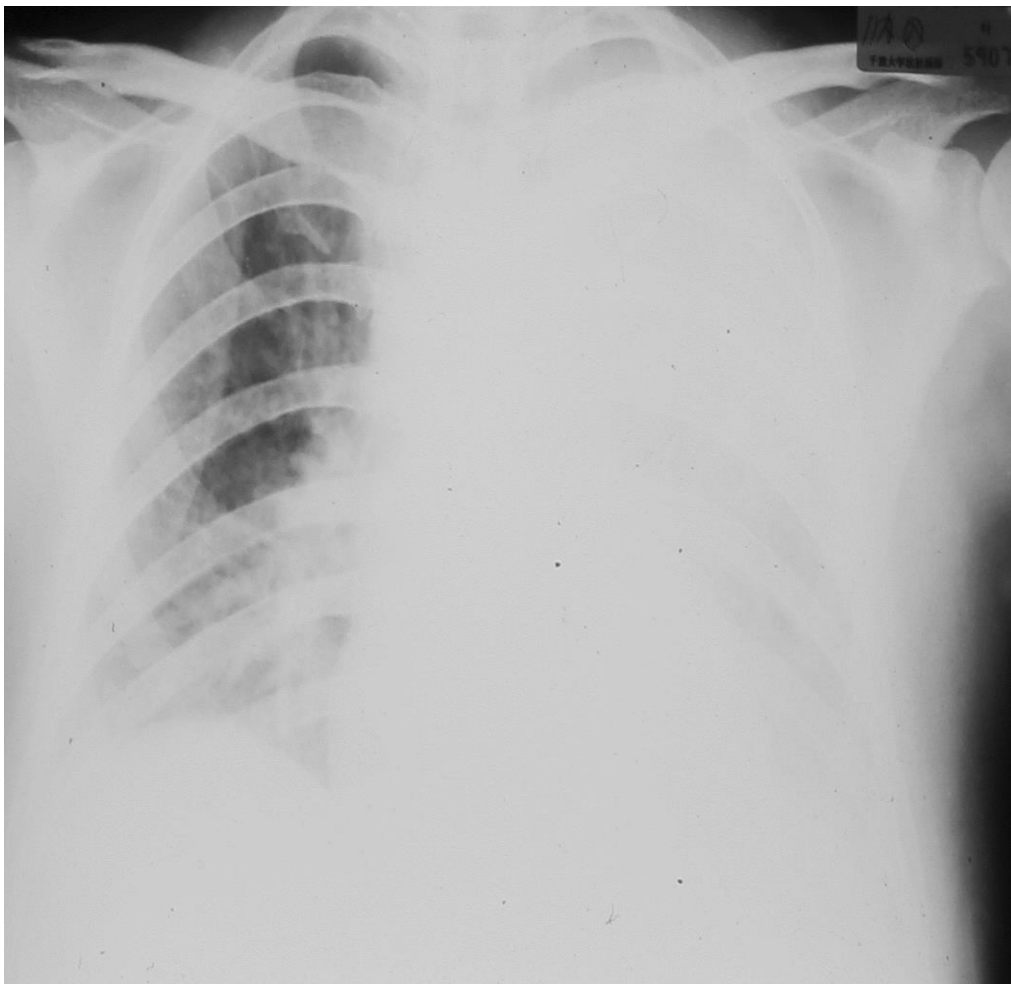
千葉大学医学部附属病院 2002-2011
(n=155)

千葉大学医学部附属病院の カンジダ血症原因菌



症例提示

(カンジダ敗血症)



症例

40歳代 女性

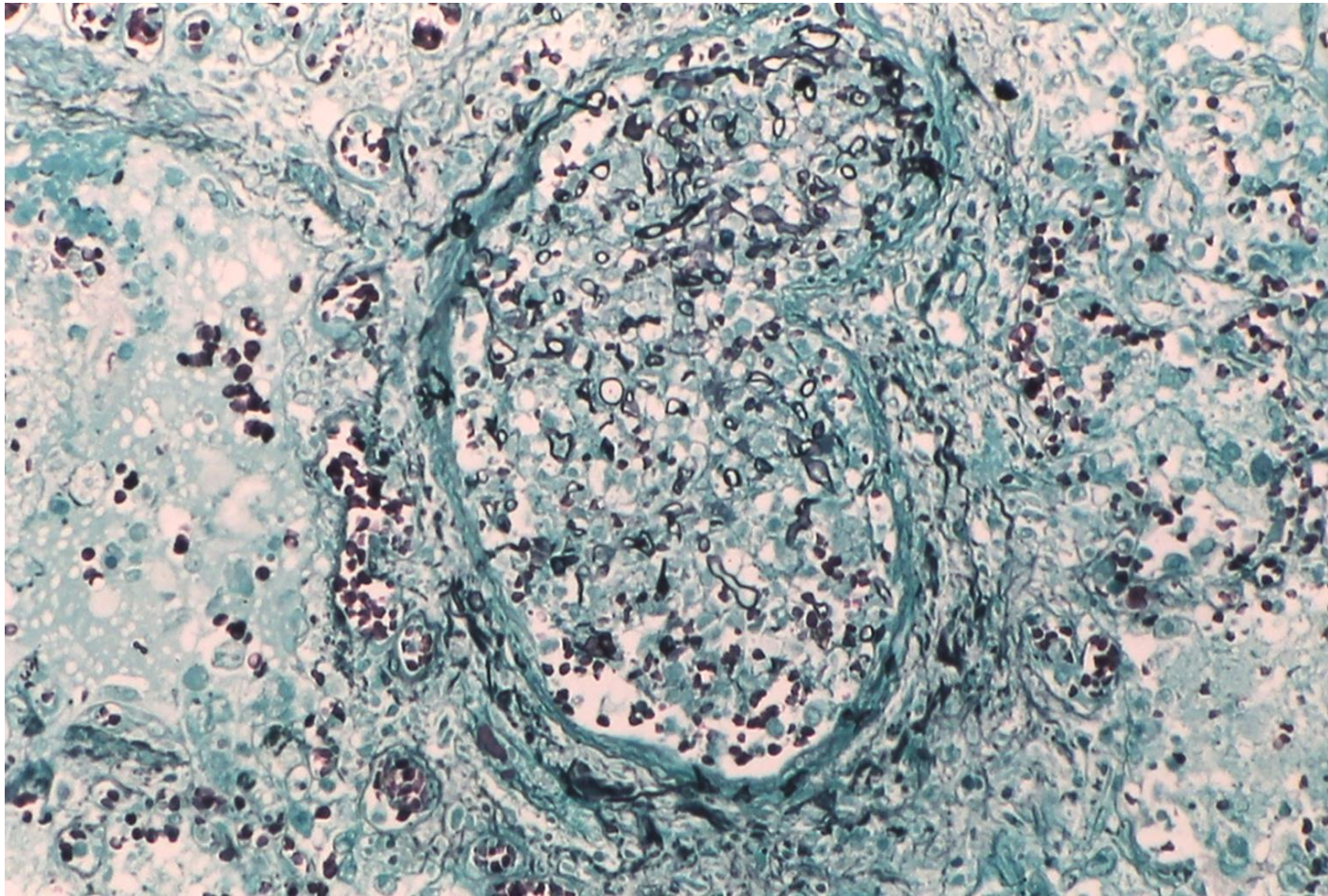
現疾患：急性骨髄性白血病

[現病歴]

抗癌剤投与により2週間前より好中球が100/ml以下に低下していた。1日前より40°Cの発熱がみられ肺炎を認めた。血液培養より *Candida albicans* を2回検出したため AMPH-B を1mg/kg 投与した。しかしその後も肺炎は急速に悪化し、血液培養でも *C. albicans* が連続して検出された。

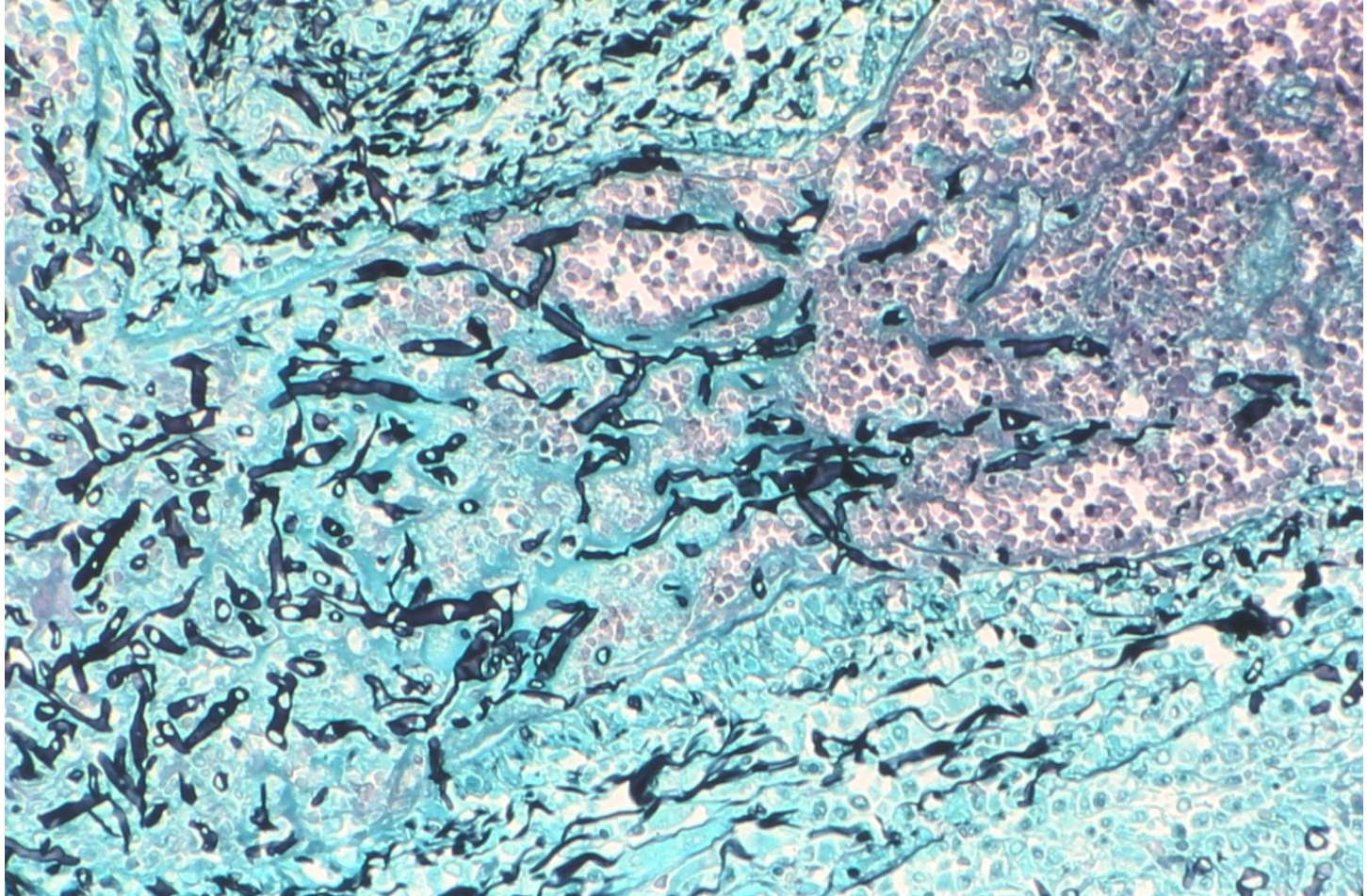
症例提示

(*Candida albicans*敗血症:肺)



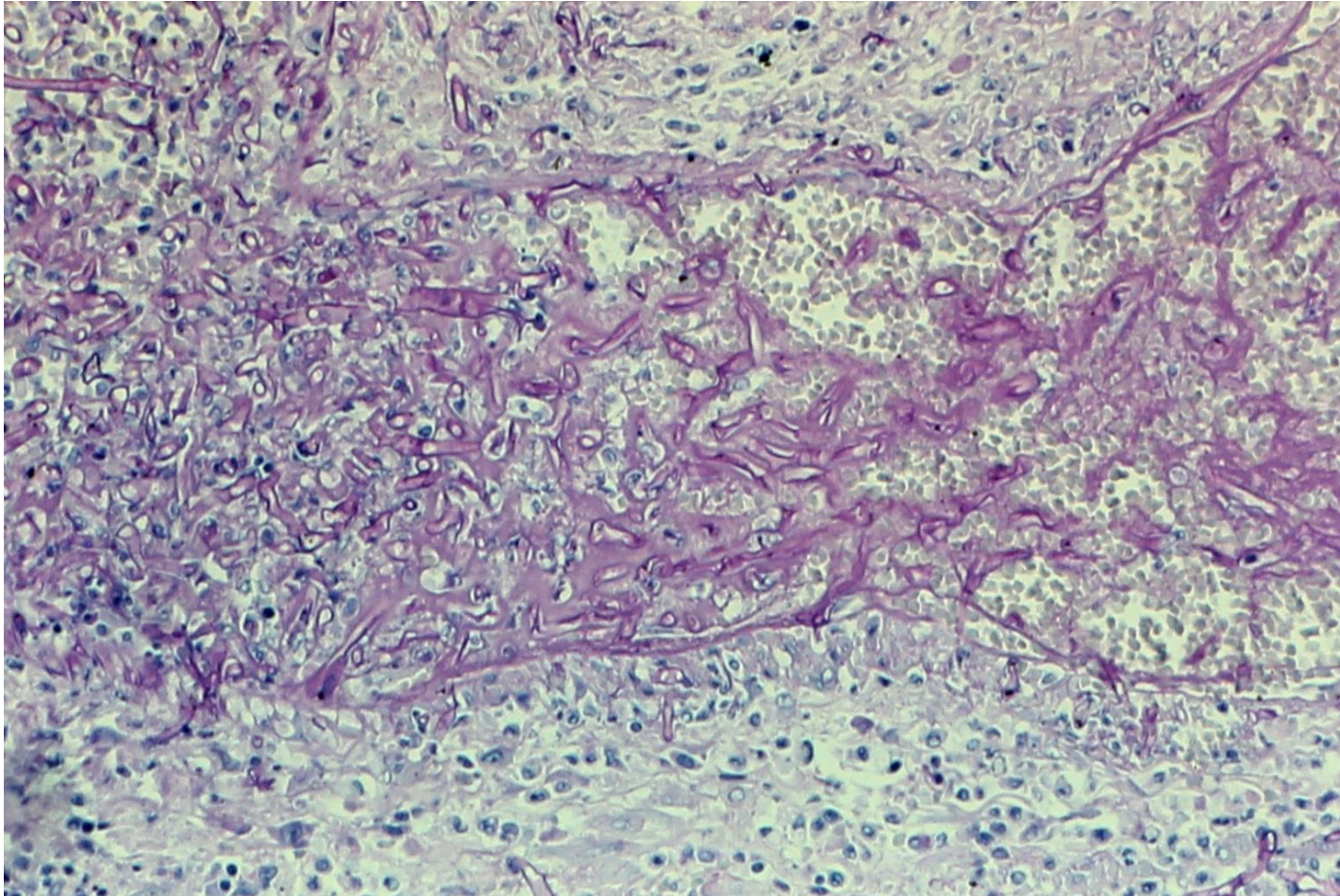
症例提示

(*Candida albicans*敗血症：肝)



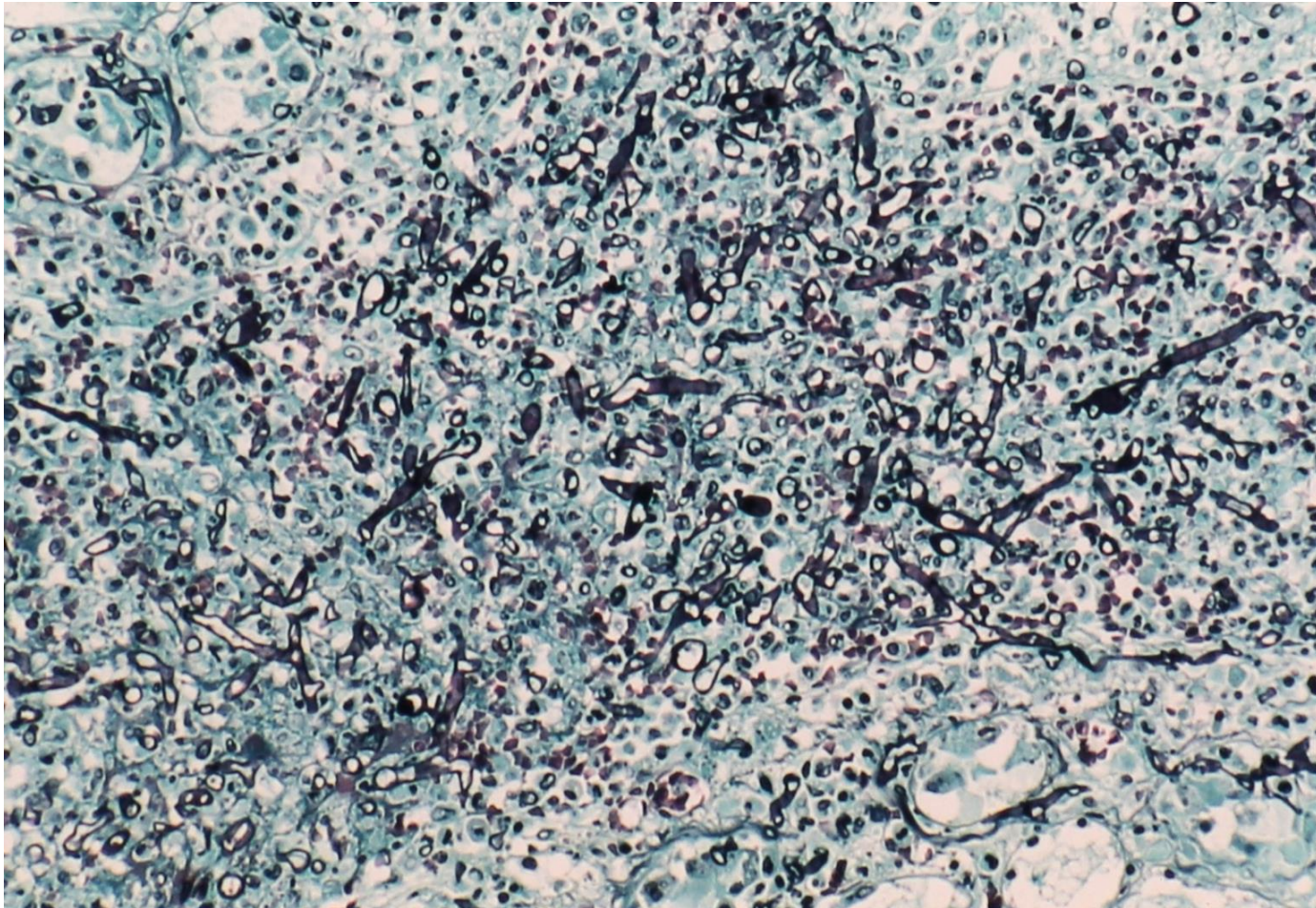
症例提示

(*Candida albicans*敗血症：肝)



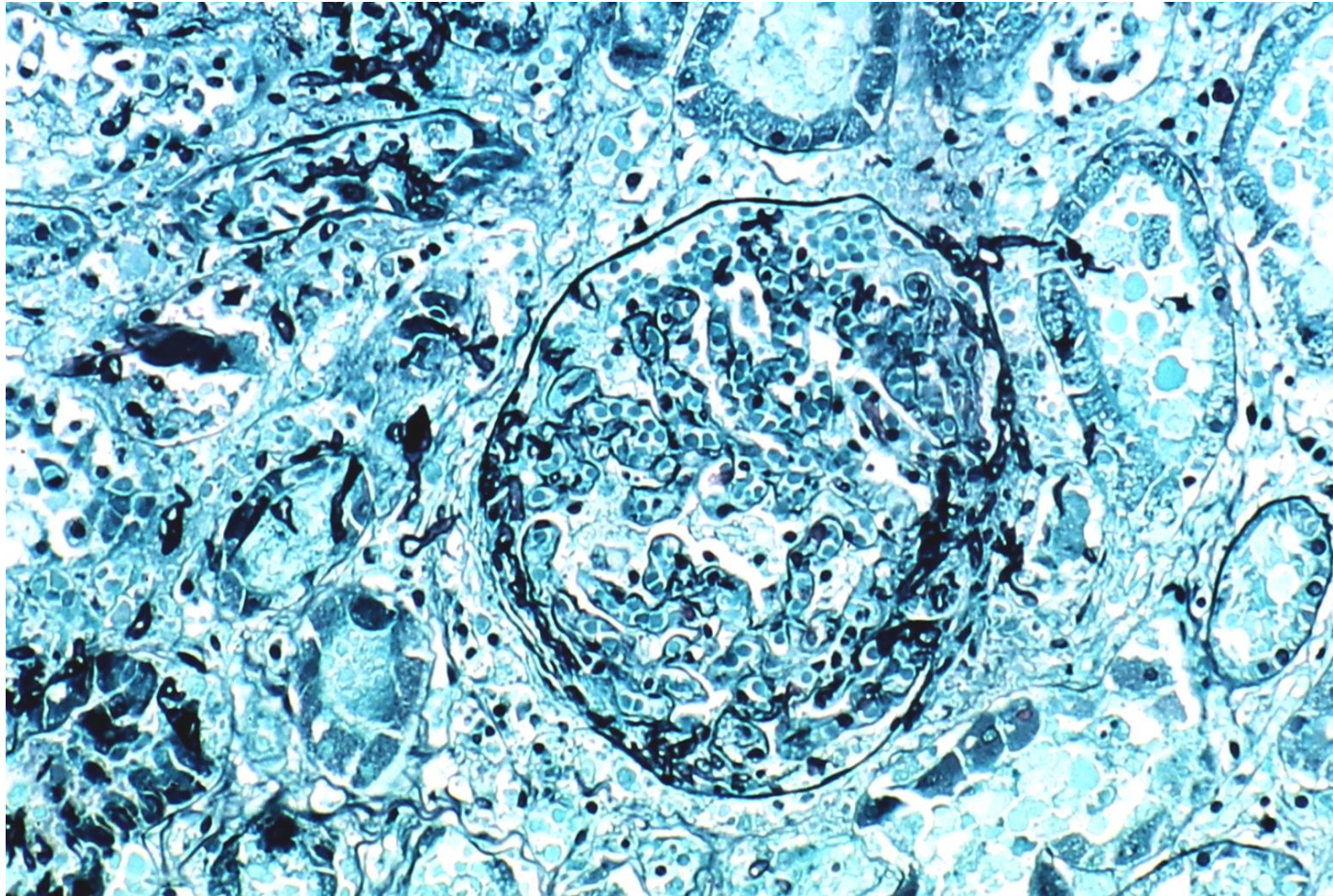
症例提示

(*Candida albicans*敗血症：腎)



症例提示

(*Candida albicans*敗血症：腎)

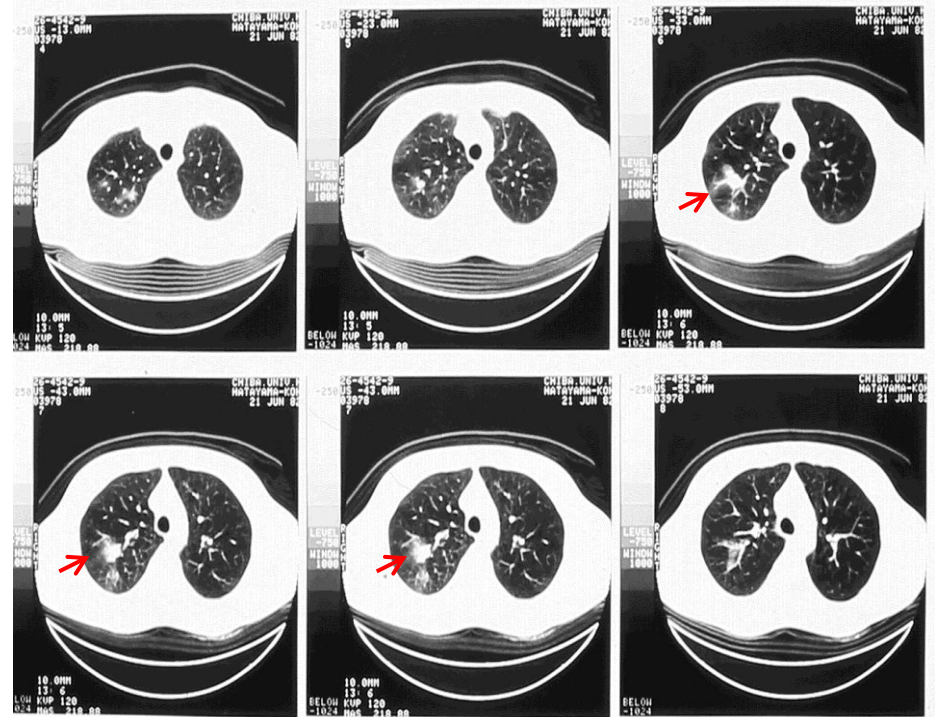
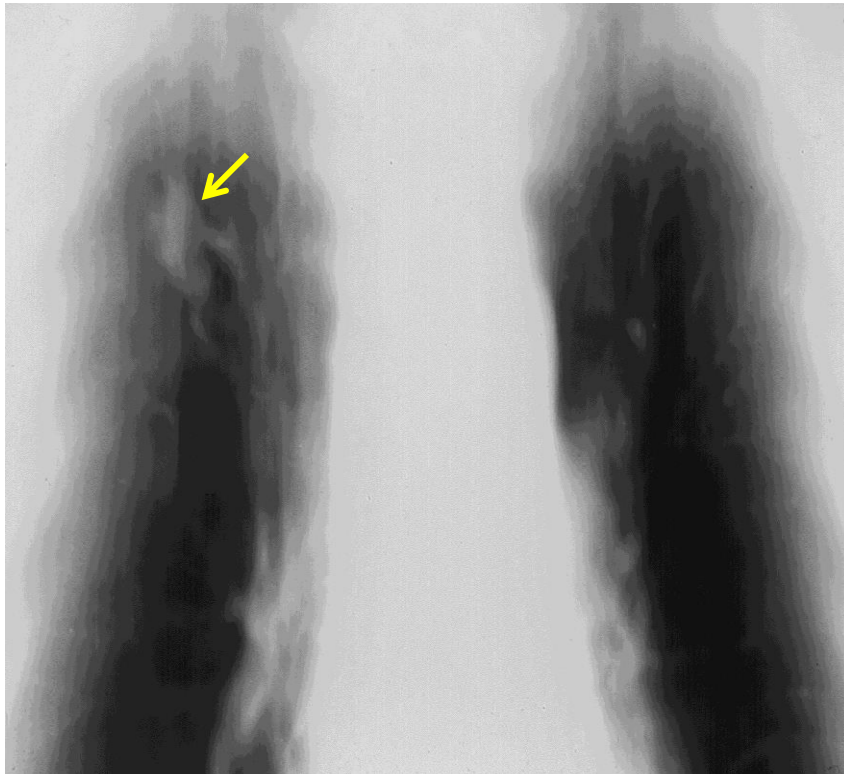


本症例のまとめ

- 抗癌剤投与による著しい好中球減少をきっかけとして *Candida albicans* による敗血症を発症した。
- 血液培養で検出した *C.albicans* に対して AMPH-B を投与した。
なお本菌の AMPH-B に対する MIC は $0.25\mu\text{g/ml}$ であった。
- しかし AMPH-B の治療効果は全くみられず、剖検では肺、肝、腎などに糸状の *C.albicans* の侵襲像を認めた。

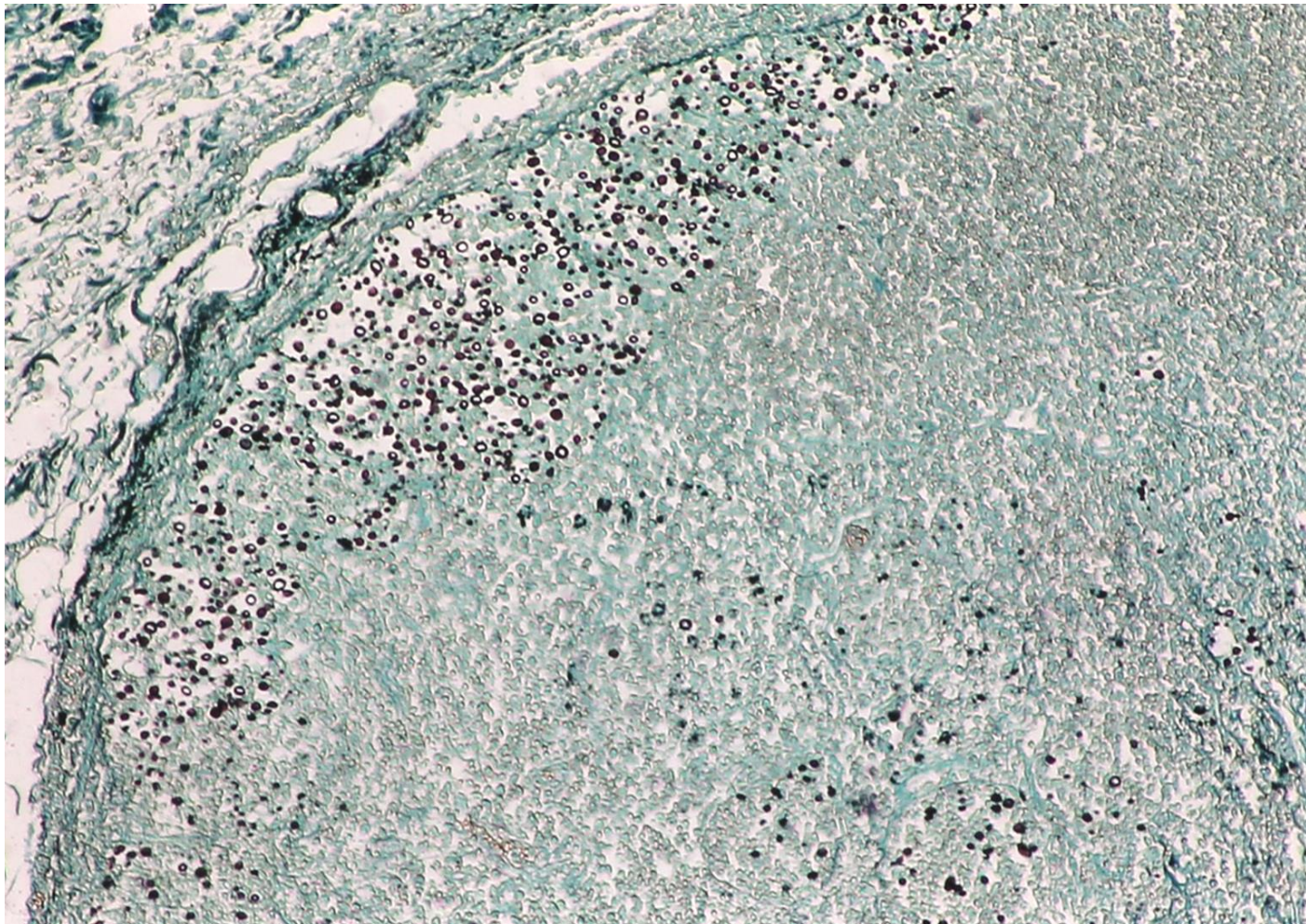
In-vitro では抗真菌作用が認められた AMPH-B が
なぜ臨床的に無効なのか？

肺クリプトコックス症



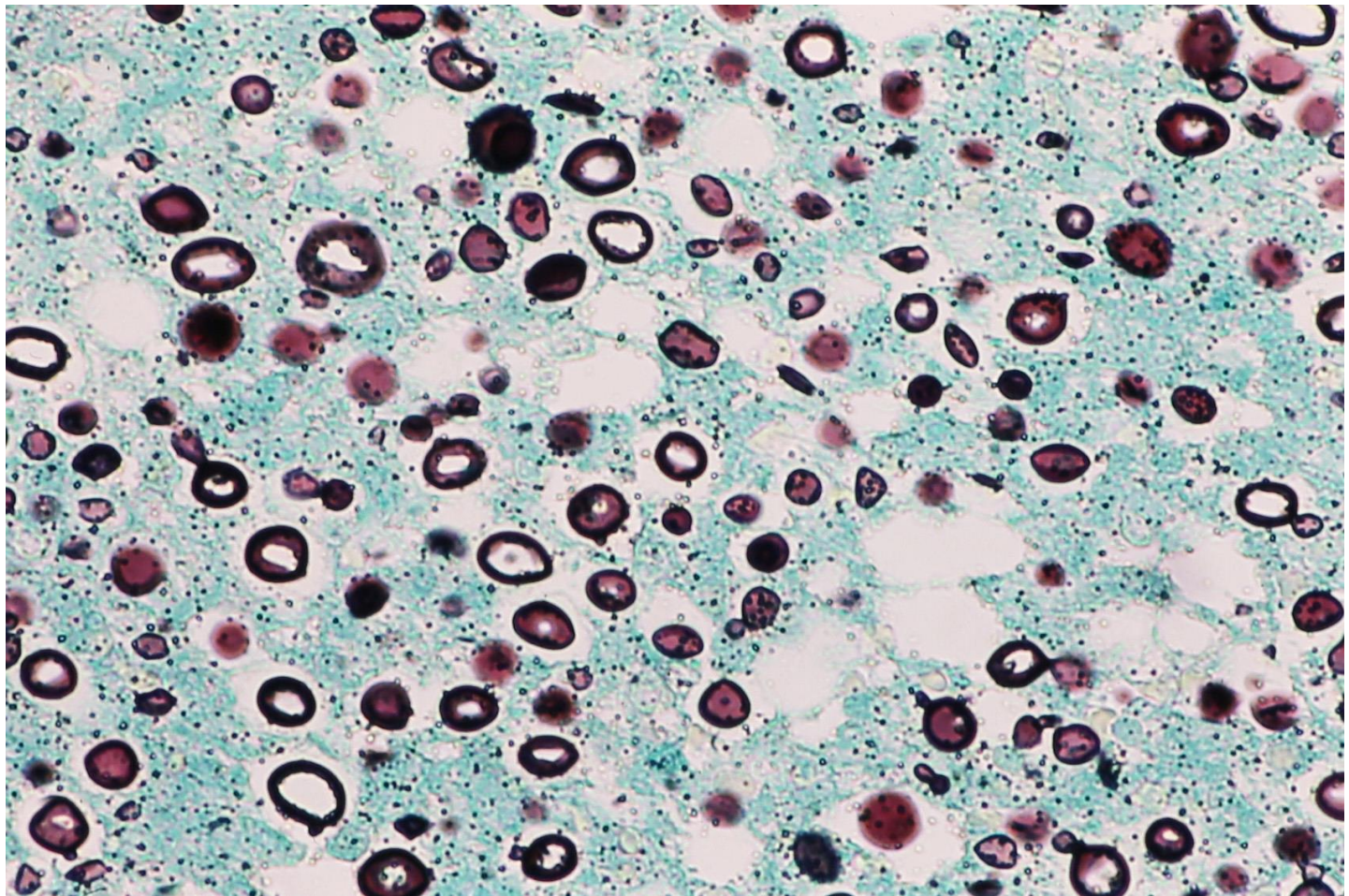
症例提示

(*Cryptococcus neoformans*:肺門リンパ節)

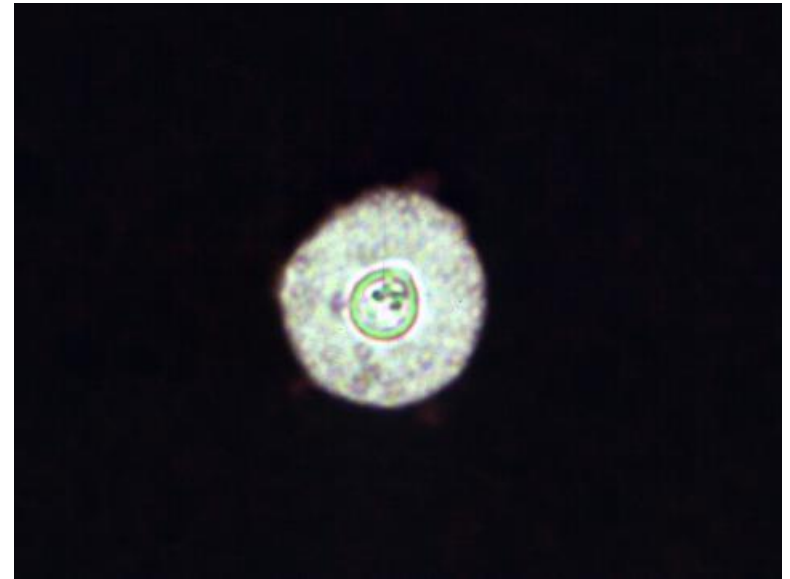
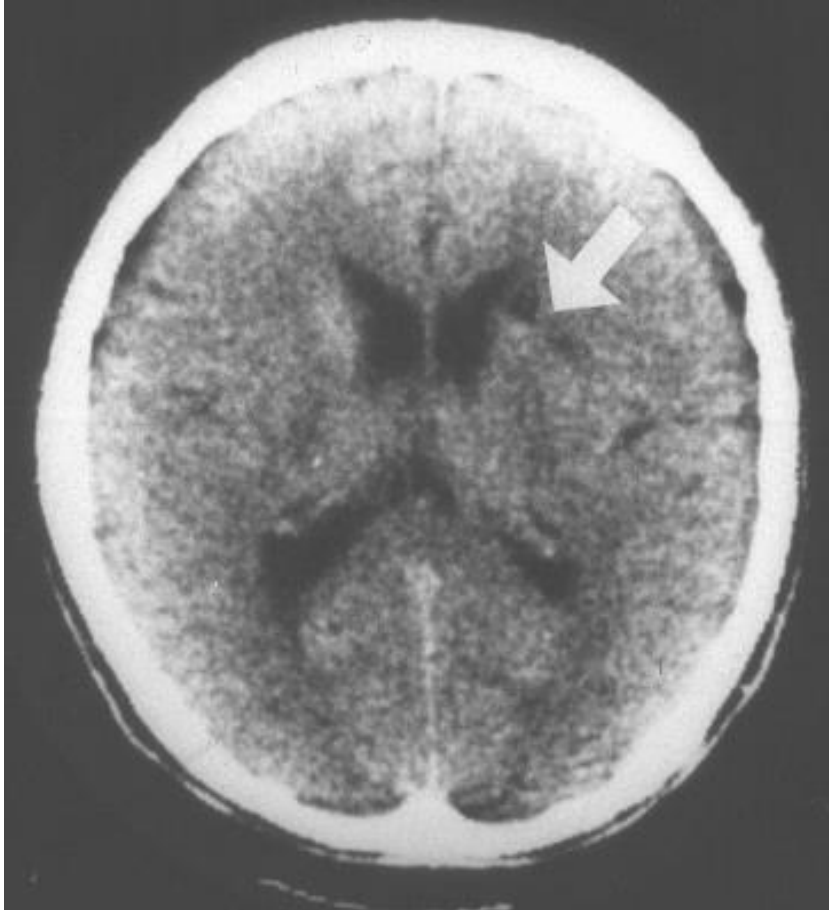


症例提示

(*Cryptococcus neoformans* : 肺門リンパ節)



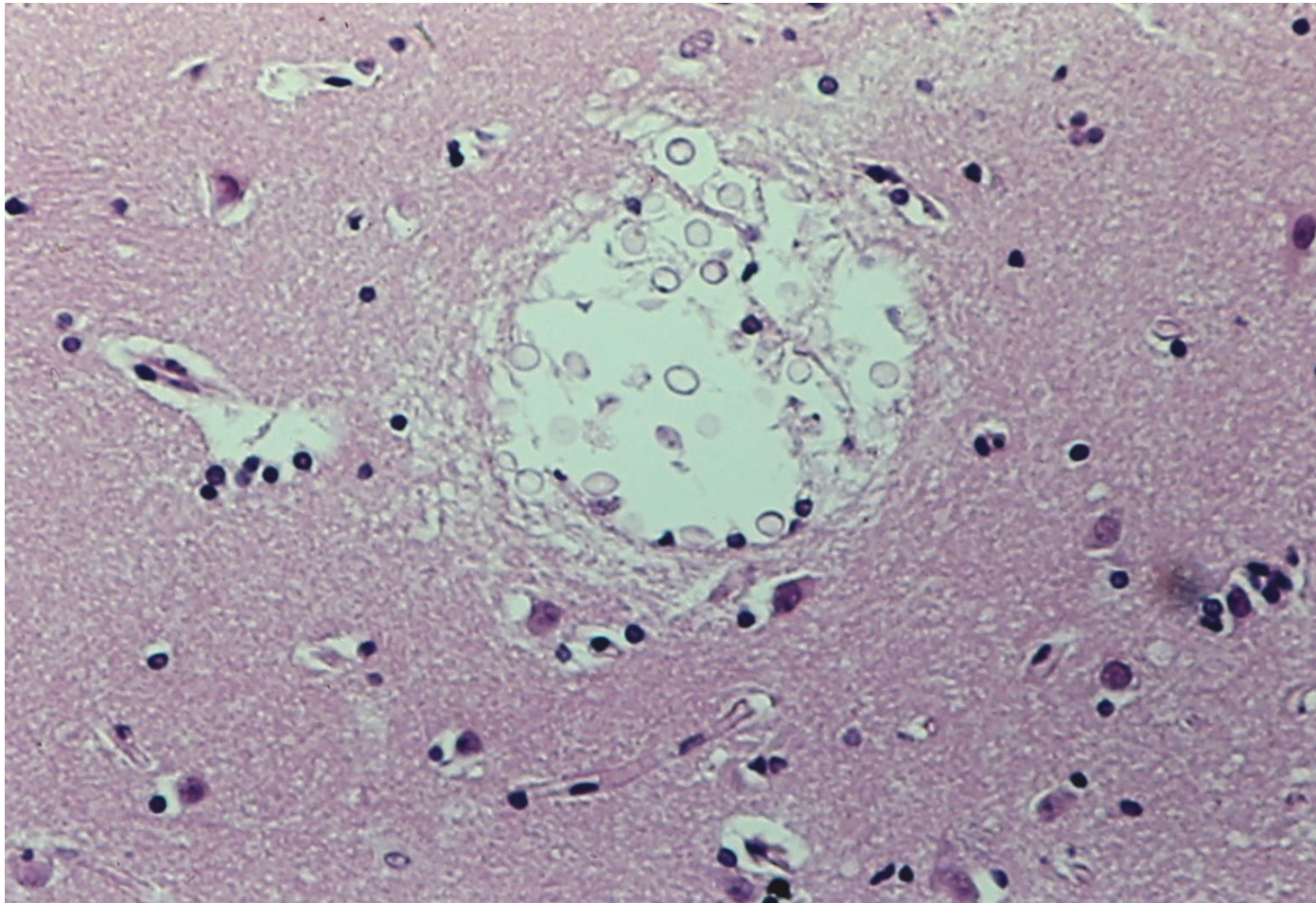
クリプトコックス脳症



髄液：墨汁法

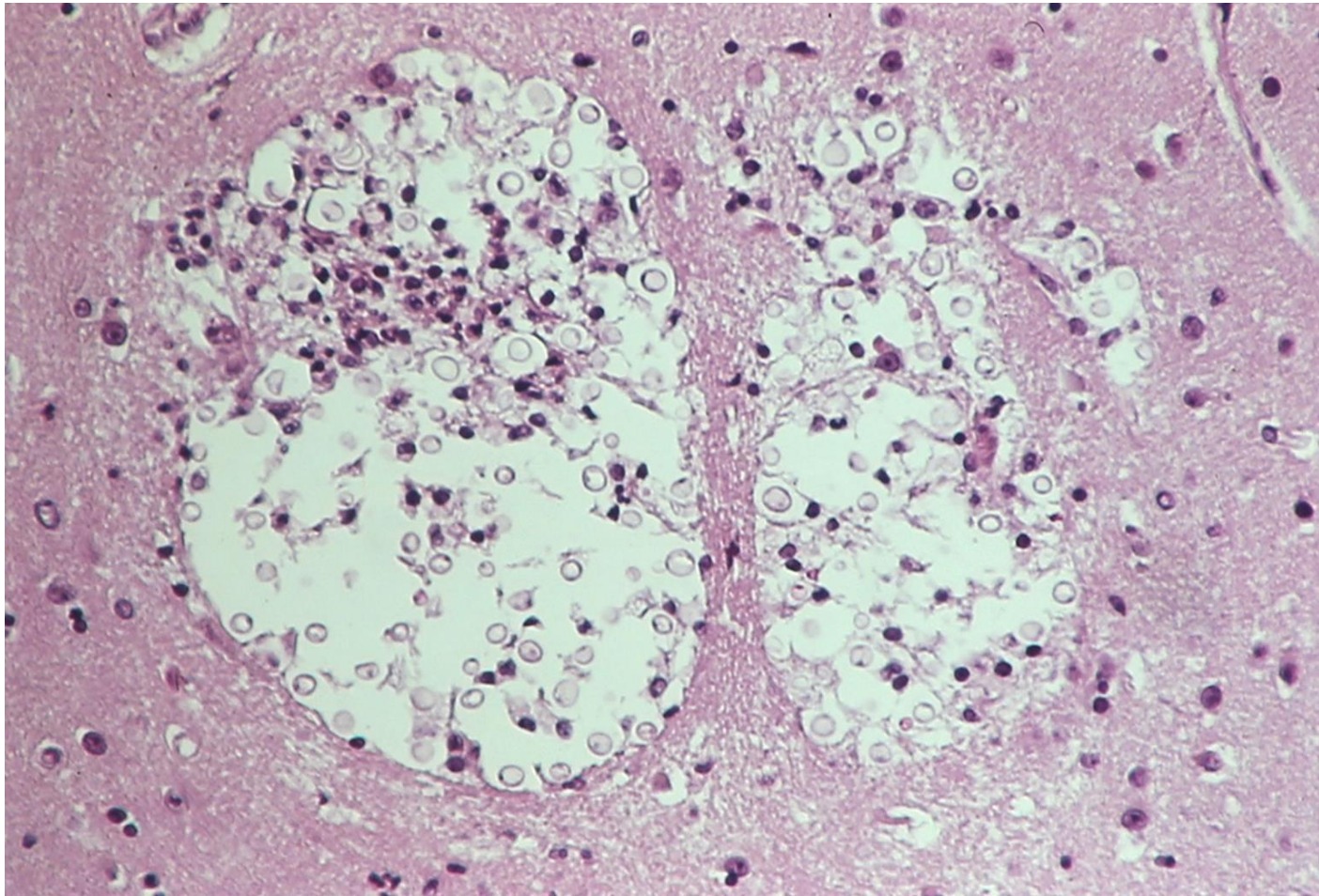
症例提示

(*Cryptococcus neoformans* 髓膜腦炎)



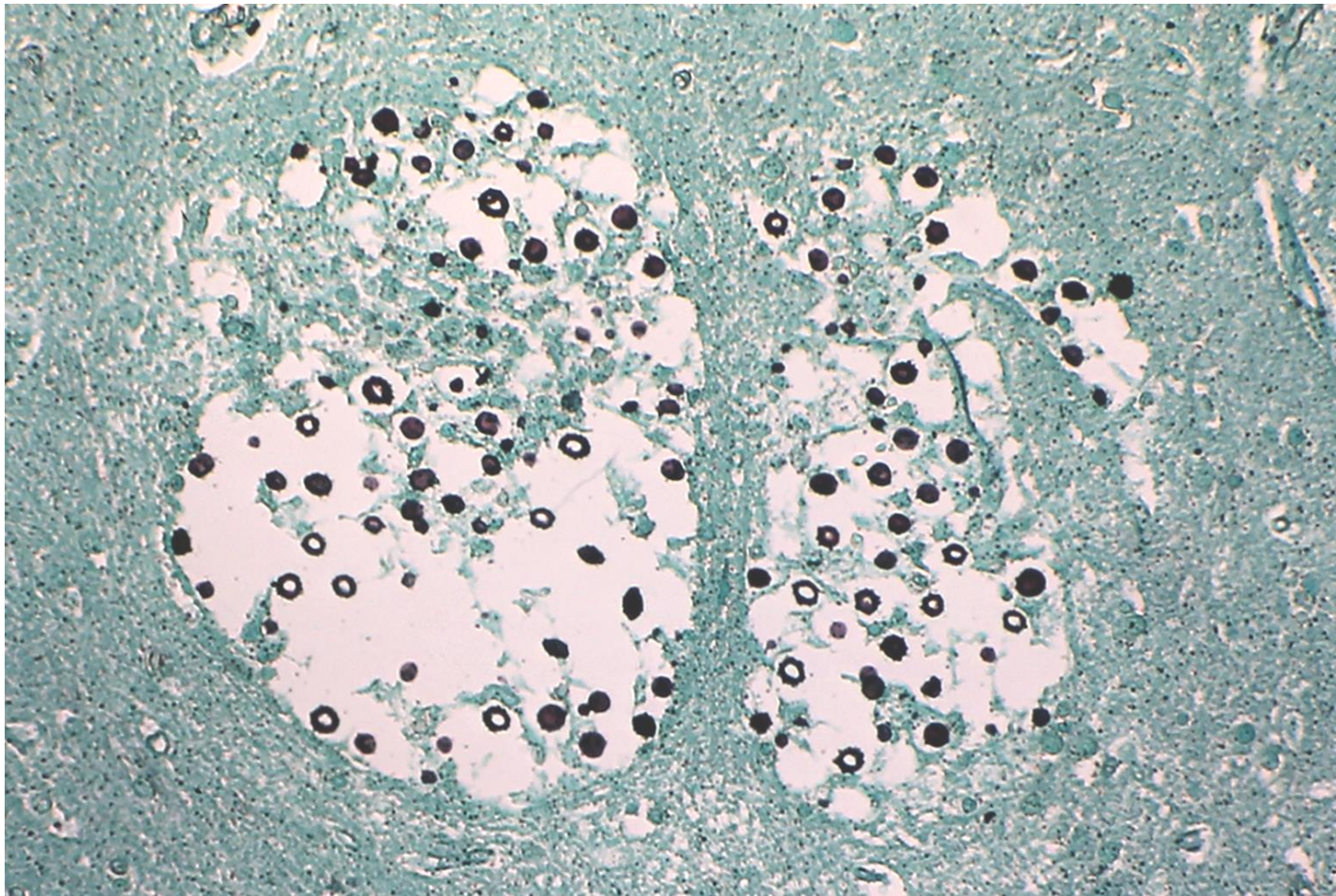
症例提示

(*Cryptococcus neoformans* 髓膜腦炎)



症例提示

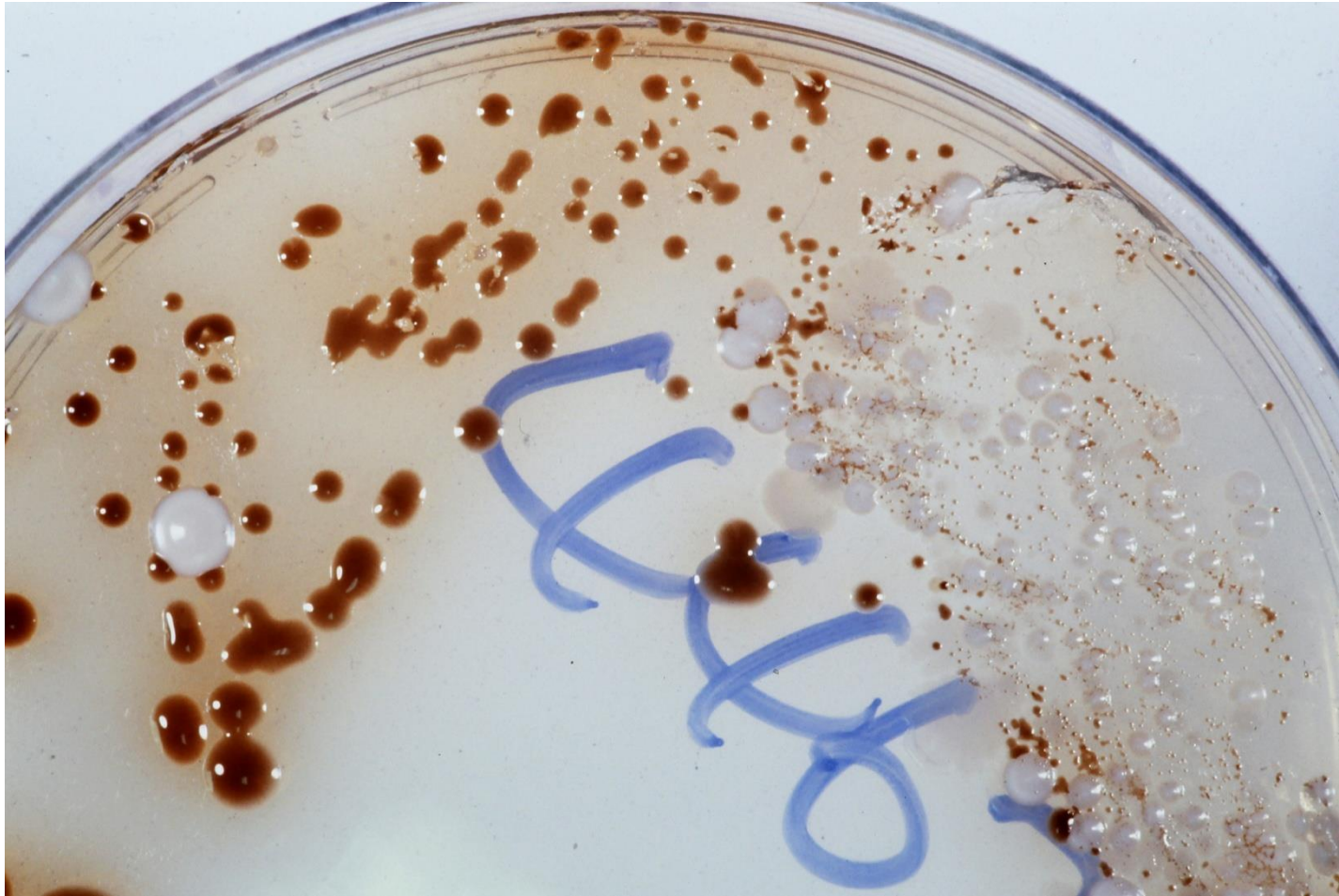
(*Cryptococcus neoformans* 腦炎)



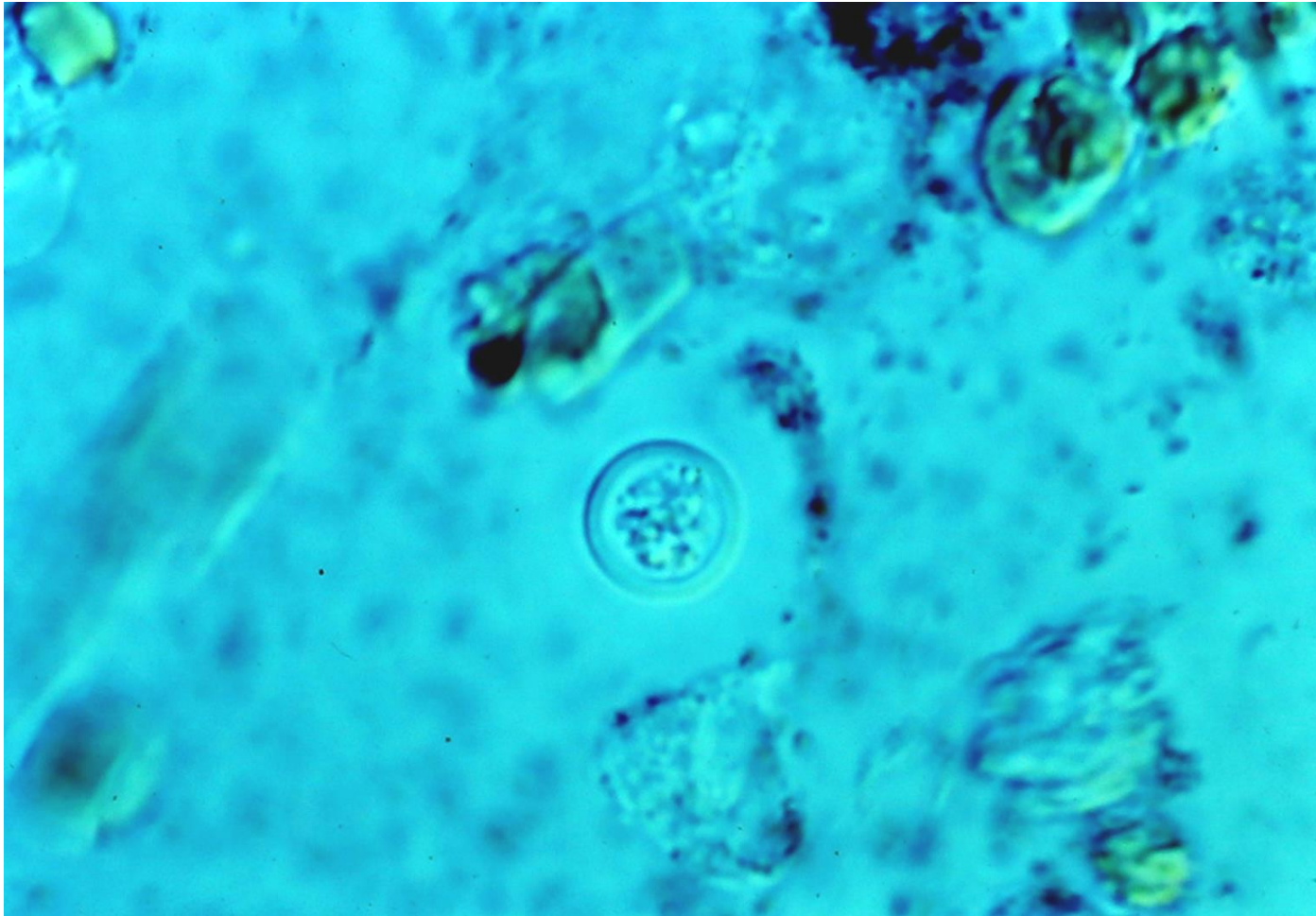
本症例のまとめ

- クッシング症候群で死亡した患者の肺門リンパ節から多量の *Cryptococcus neoformans* を検出した。
- *C. neoformans* は肺門リンパ節の皮質に多く存在していた。
- 脳に多数の微小病変を認め、病変内に *C. neoformans* を認めた。
- 脳の病変内には白血球など炎症細胞は殆ど認めなかった。
- 肺門リンパ節より侵入した *C. neoformans* はリンパ行性に脳に侵入し、脳病変を惹起したものと考えられた。

喀痰培養で検出された*Cryptococcus neoformans*

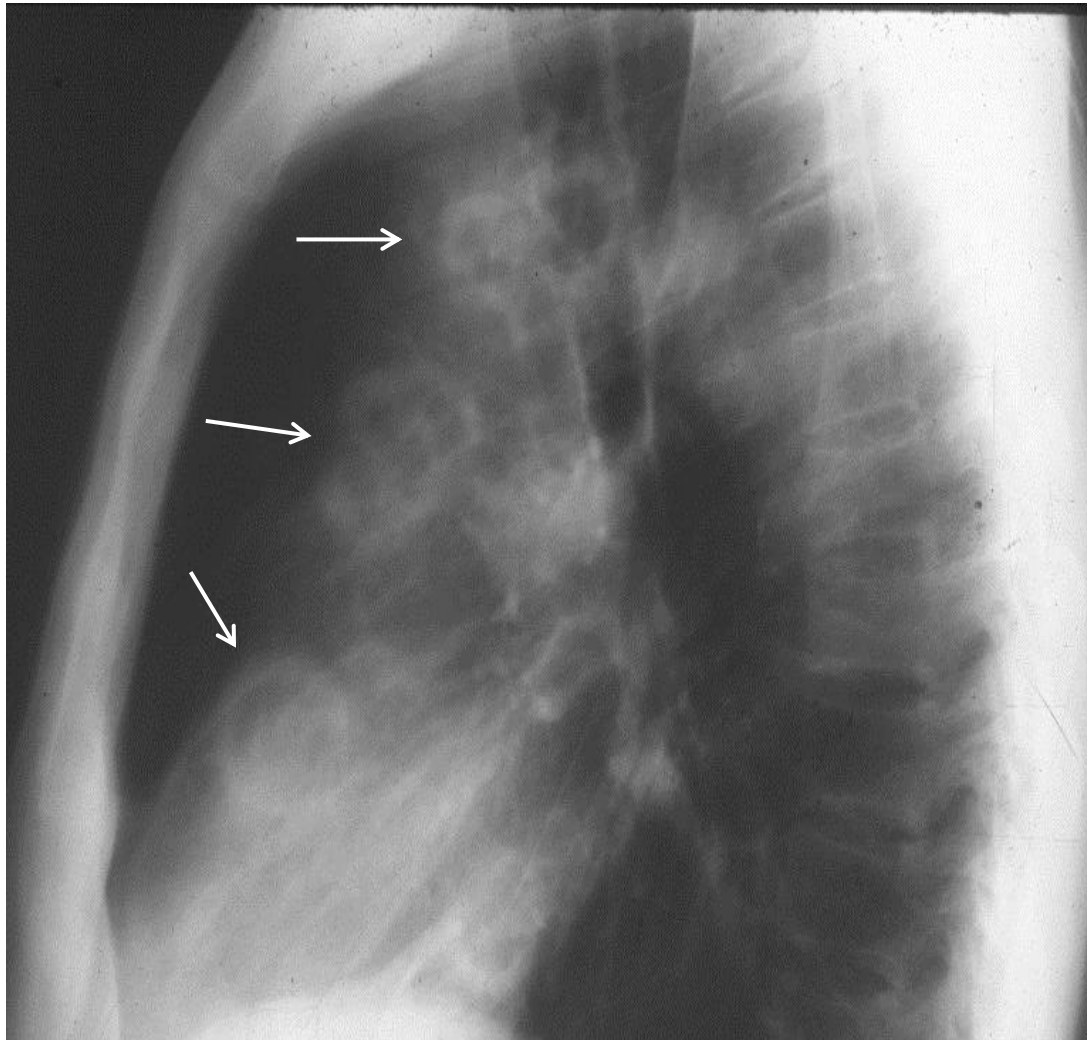


腎移植患者の大腿部の浸出液より
検出された *Crptococcus neoformans*

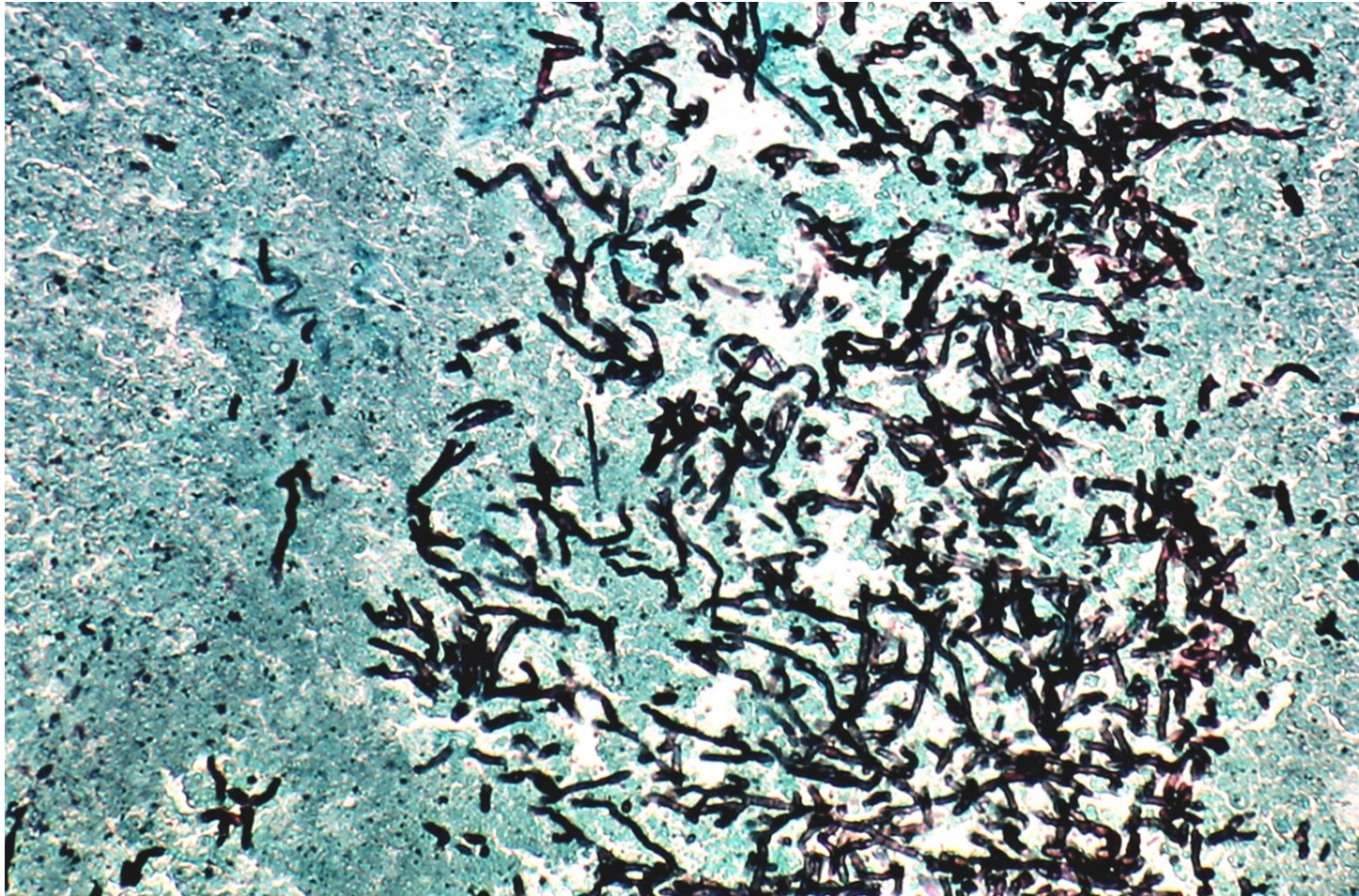


微分干渉顕微鏡像

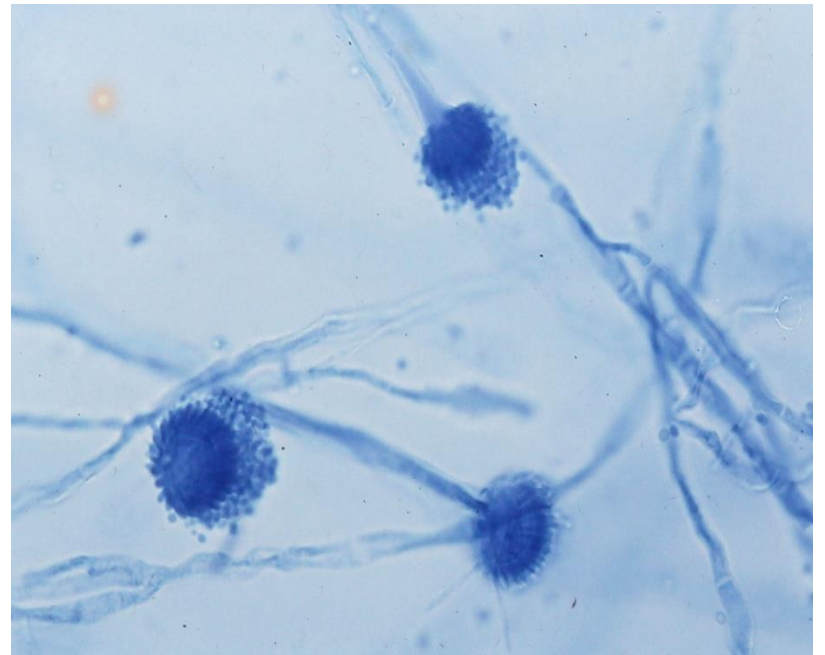
アスペルギローマ(菌球)



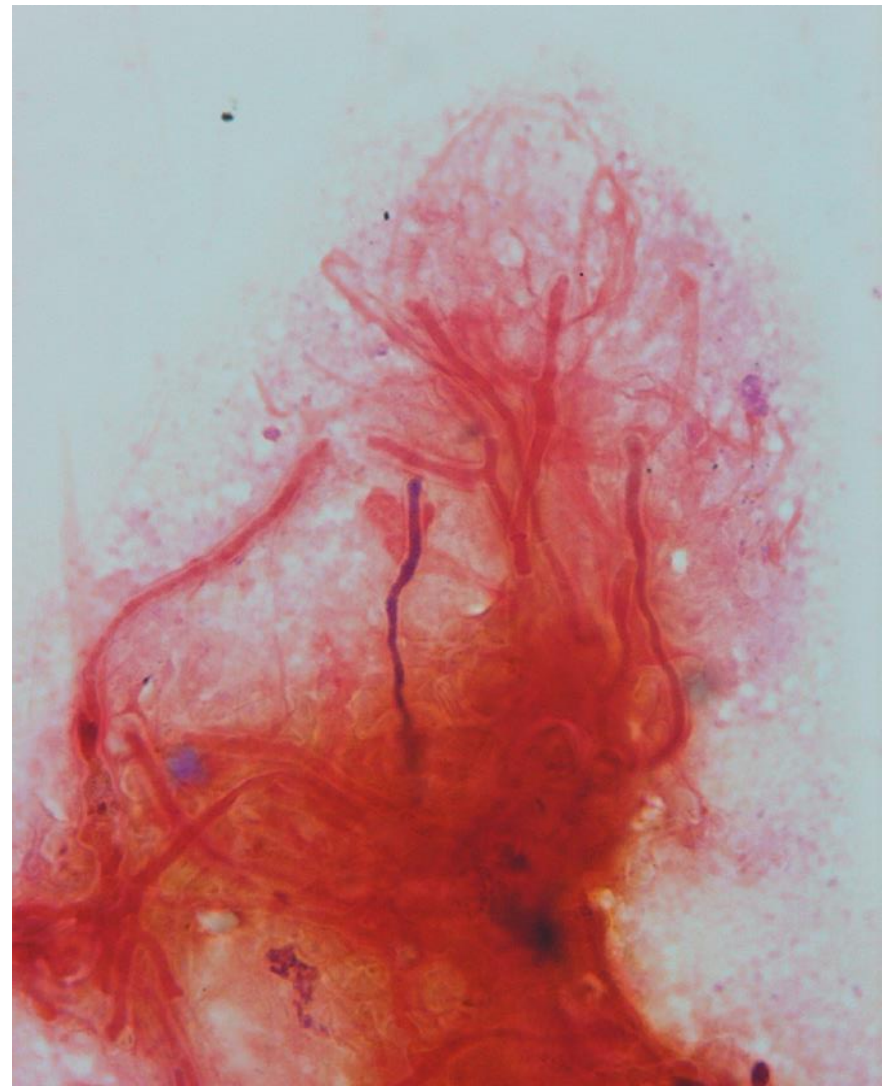
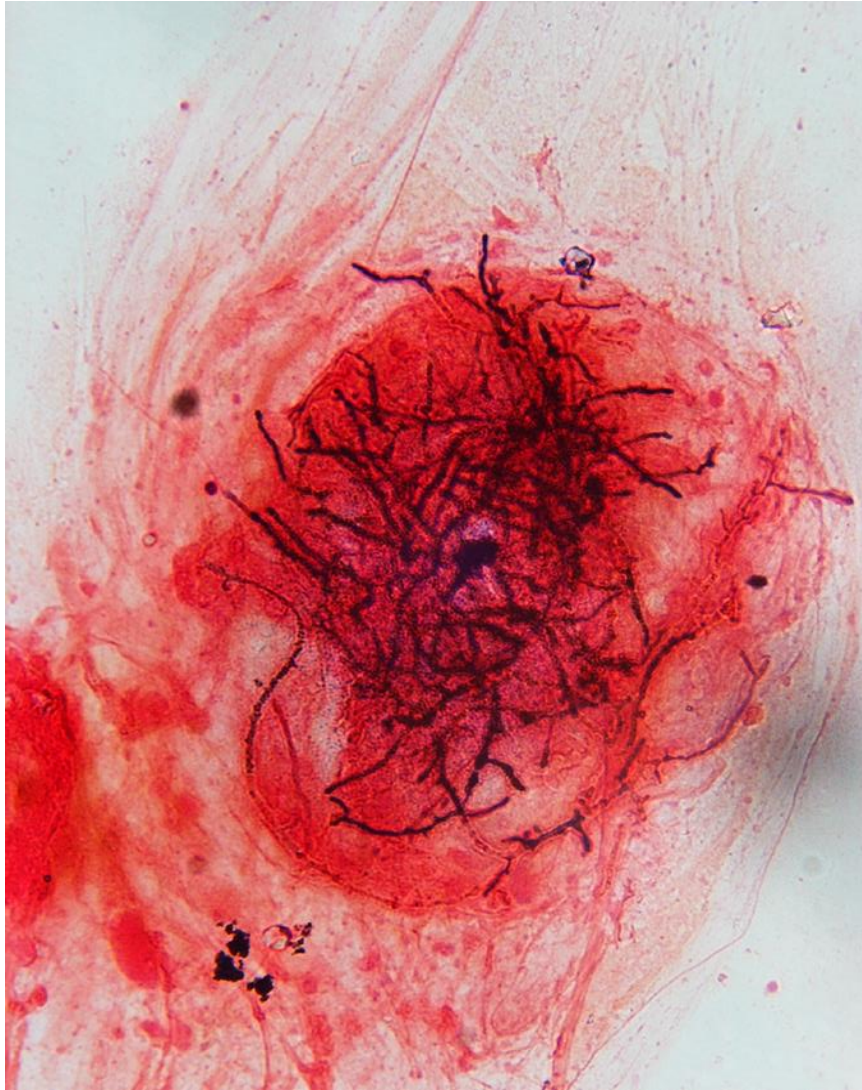
Aspergillus fumigatus 侵襲性肺臟炎



*Aspergillus fumigatus*の集落



アスペルギルス性気管支炎患者の喀痰所見

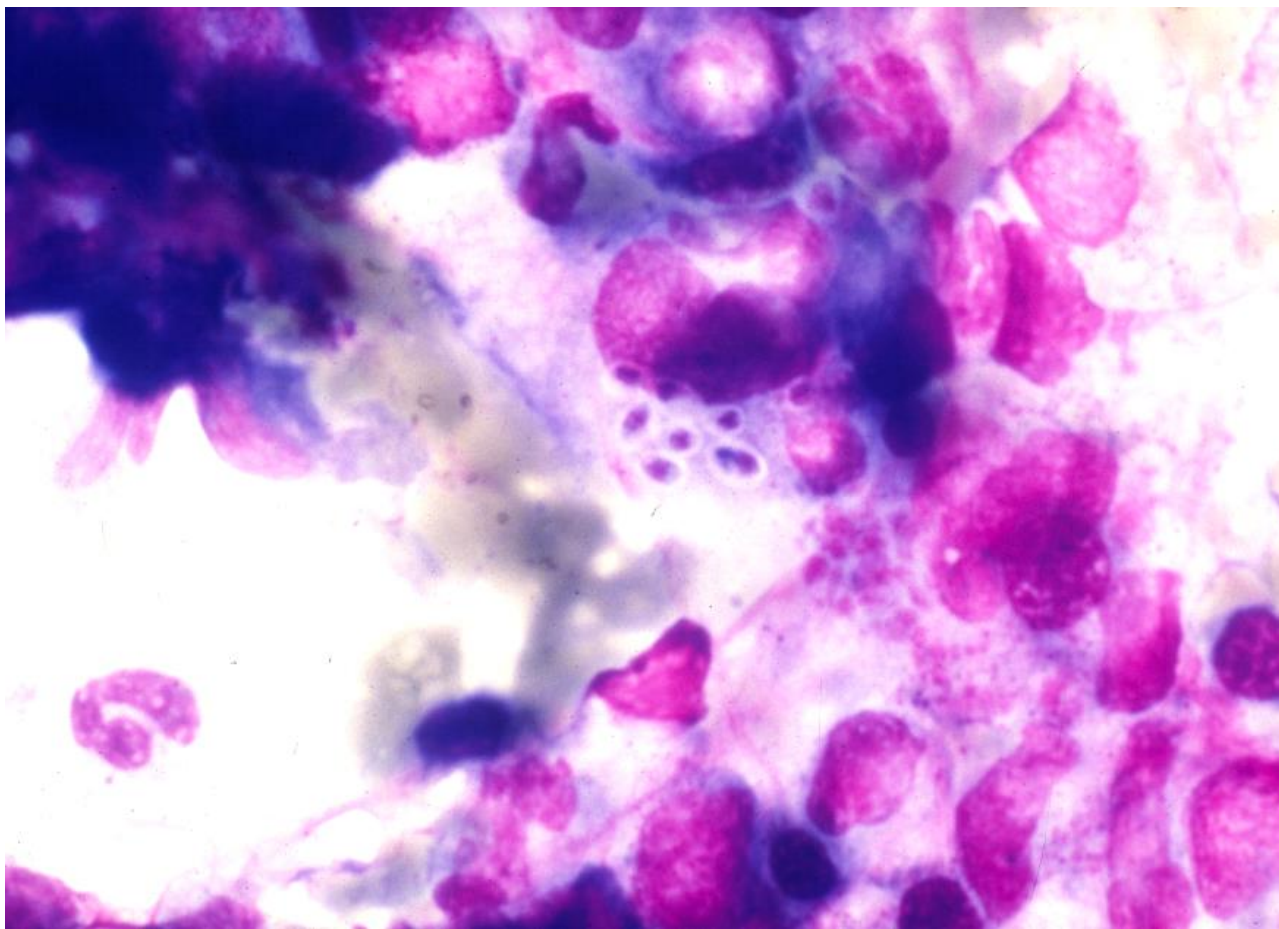


アスペルギルス症

本菌は土壌中に存在する。血液疾患、腎移植、膠原病など基礎疾患を持つ易感染性患者や、陳旧性肺結核の残存空洞および気管支拡張症を持つ患者にAspergilloma(菌球)を形成する。また致命的な侵入性肺臓炎を惹起することがある。喘息、移動性肺炎ではアレルギー反応の抗原となる。治療は、菌球には抗真菌薬の全身投与は無効な場合が多いため、外科的切除、アムホテリシンB、イトラコナゾール、ミカファンギンなどの病巣内注入を行う。最近欧州でアゾール系薬に耐性を示す株の増加が問題となっている。

症例提示

(*Histoplasma capsulatum* 全身感染症)



骨髓所見

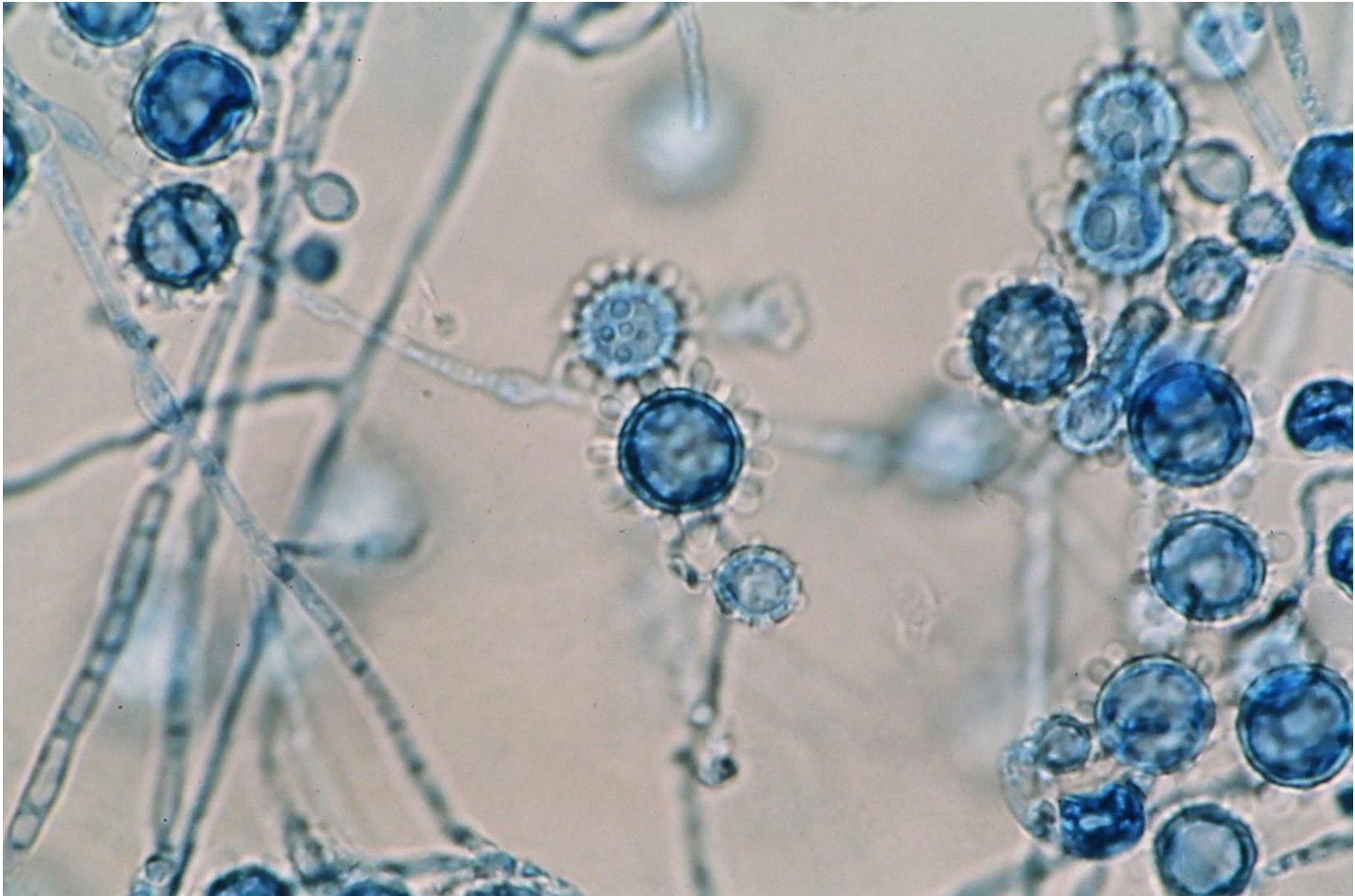
症例提示

(*Histoplasma capsulatum*の集落)



症例提示

(*Histoplasma capsulatum*)



講演内容

- ① 深在性真菌症について
- ② 抗真菌薬について
- ③ 抗真菌薬の感受性試験について
- ④ 耐性菌の動向
- ⑤ 今後の課題

真菌の構造

(ヒストプラズマの電顕像)

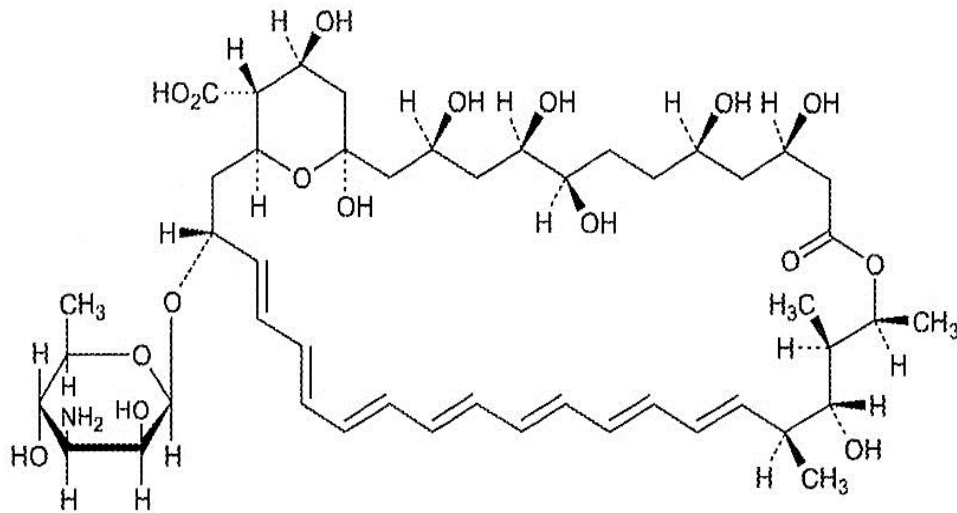


抗真菌薬の一覧

分類	抗真菌薬	略号	発売年	作用	
				<i>Candida</i> 属	<i>Aspergillus</i> 属
ポリエンマクロライド系	アムホテリシンB	AMPH-B	1962	殺菌的	殺菌的
フロロピリミジン系	フルシトシン	5-FC	1979	静菌的	作用しない
アゾール系	ミコナゾール	MCZ	1986	静菌的	—
	フルコナゾール	FLCZ	1989	静菌的	作用しない
	イトラコナゾール	ITCZ	1993	静菌的	静菌的
	ボリコナゾール	VRCZ	2005	静菌的	静菌的
キャンディン系	ミカファンギン	MCFG	2002	殺菌的	静菌的
	カスポファンギン	CPFG	2012	殺菌的	静菌的

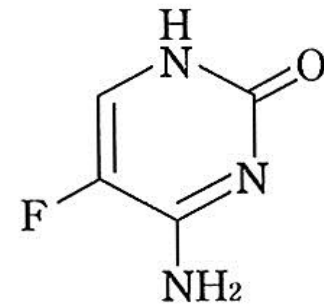
抗真菌薬の構造式(1)

ポリエンマクロライド系



アマホテリシンB
(分子量 924.08)

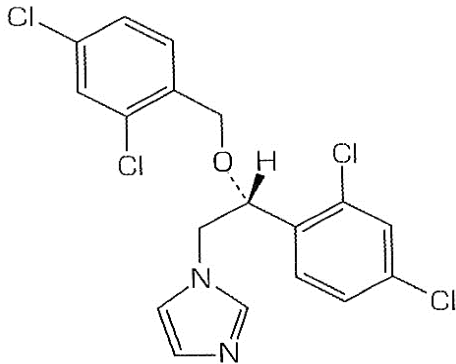
フルオロピリミジン系



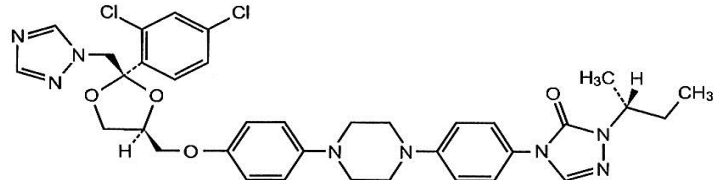
フルシトシン
(分子量 129.09)

抗真菌薬の構造式 (2)

アゾール系

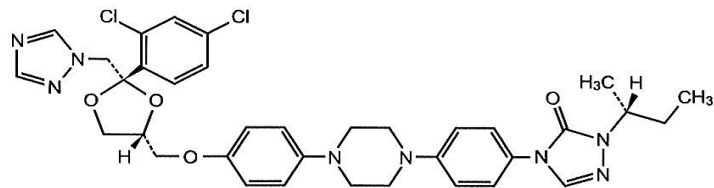


ミコナゾール
(分子量476014)

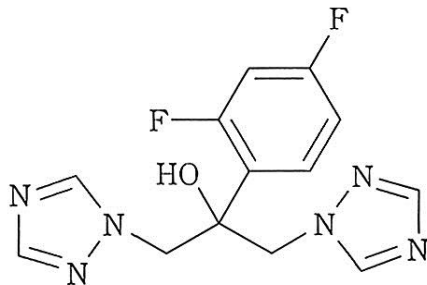


及び鏡像異性体

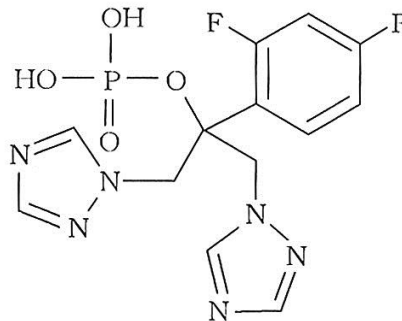
イトラコナゾール
(分子量 705.63)



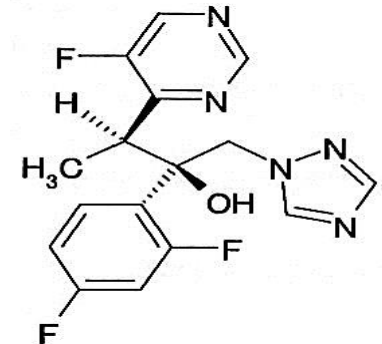
及び鏡像異性体



フルコナゾール
(分子量 306.27)



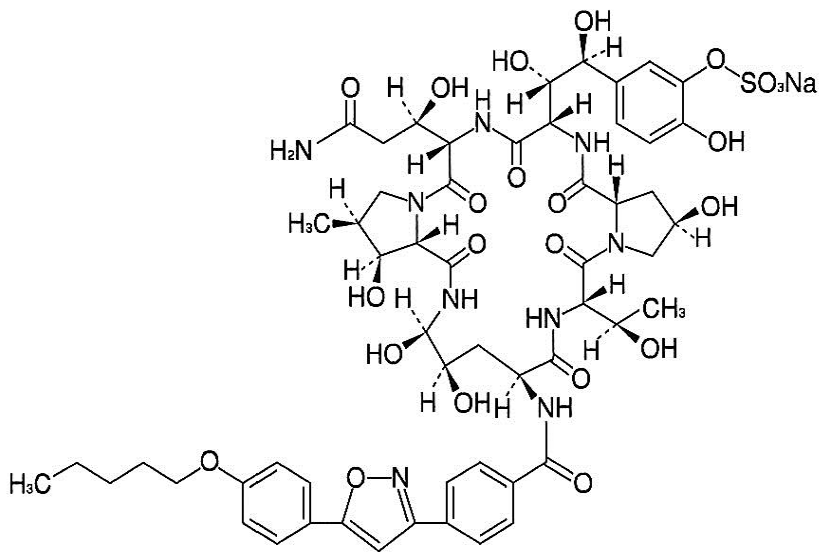
ホスフルコナゾール
(分子量 386.25)



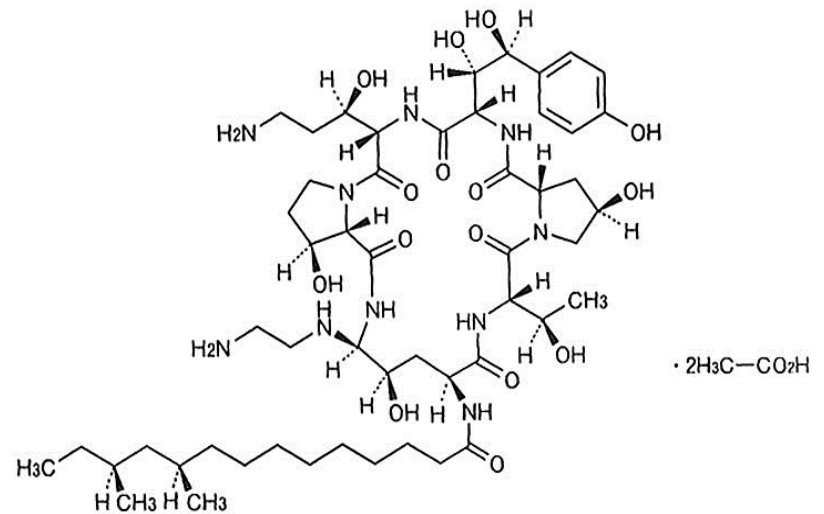
ポリコナゾール
(分子量 349.31)

抗真菌薬の構造式(3)

キャンディン系



ミカファンギン
(分子量 1292.26)



カスポファンギン
(分子量 1213.42)

抗真菌薬の作用機作

ポリエンマクロライド系 アムホテリシンB

エルゴステロール及び
エピステロールと結合し、
細胞膜の透過性を高め、
細胞質成分を濾出させる
ことにより、真菌を死滅さ
せる。

アゾール系 ミコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール ボリコナゾール

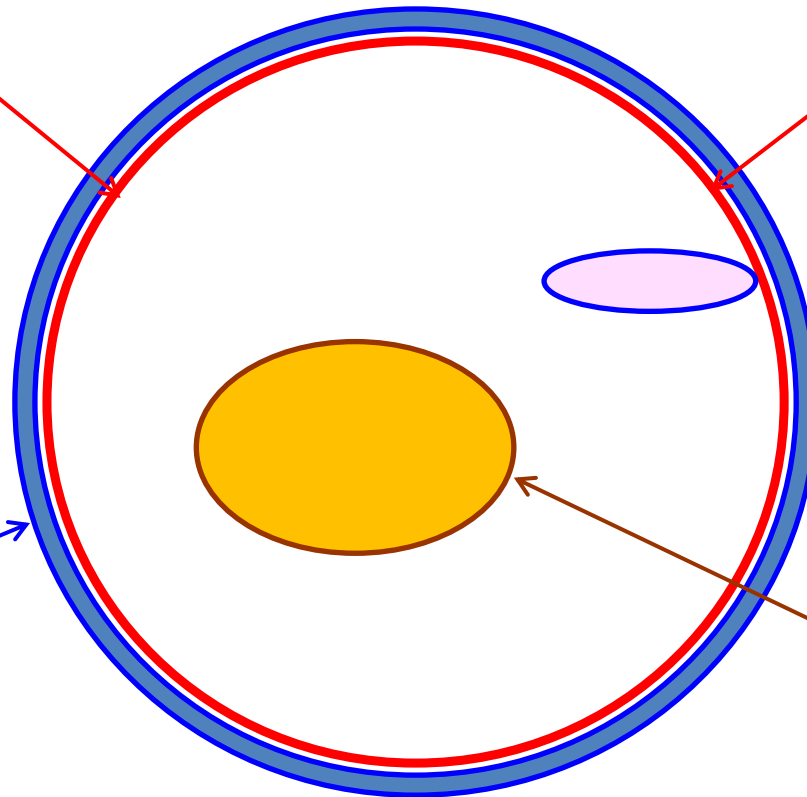
真菌細胞膜の構成成分で
あるエルゴステロールの生
合成を阻害する。エルゴス
テロールは24-メチレンジヒ
ドロラノステロールの脱メチ
ル化反応を経由して合成さ
れるが、フルコナゾールは
その触媒であるCYPと結合
することにより、脱メチル化
を阻害し、真菌に静菌的に
作用する。

カンデイン系 ミコナゾール カスポファンギン

真菌の細胞壁の主要成
分である1,3-β-D-グルカ
ンの生合成を阻害する。

ピリミジン系 フルシトシン

真菌のシトシン透過酵素を
介して真菌細胞内に選択
的に取り込まれた後、脱ア
ミノ化されて5-フルオロウ
ラシルとなり、核酸合成な
どを阻害し、抗真菌作用を
示す。



抗真菌薬の適応菌種

適応菌種	AMPH-B	5-FC	MCZ	FLCZ	ITCZ	VRCZ	MCFG	CSFG
<i>Aspergillus</i>	○	○	○		○	○	○	○
<i>Candida</i>	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Cryptococcus</i>	○	○	○	○	○	○		
<i>Fusarium</i>						○		
<i>Scedosporium</i>						○		
<i>Histoplasma</i>	○							
<i>Coccidioides</i>	○	○						
<i>Blastomyces</i>	○							
<i>Absidia</i>	○							
<i>Rhizopus</i>	○							
<i>Rhizomucor</i>	○							
<i>Phialophora</i>	○	○						
<i>Cladophialophora</i>	○							
<i>Fonsecaea</i>	○	○			○			
<i>Cladosporidium</i>	○							
<i>Sporothrix</i>					○			
<i>Malassezia</i>					○			
<i>Trichophyton</i>					○			
<i>Microsporum</i>					○			
<i>Epidermophyton</i>					○			
<i>Exophiala</i>	○							

各抗真菌薬の添付文書より抜粋

講演内容

- ① 深在性真菌症について
- ② 抗真菌薬について
- ③ 抗真菌薬の感受性試験について
- ④ 耐性菌の動向
- ⑤ 今後の課題

CLSIの抗真菌薬のMIC測定法の変遷

• 酵母様真菌に対する標準測定法

- National Committee Clinical Standards :Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A. 1997.
- National Committee Clinical Standards :Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard-second edition. M27-A2. 2002.
- Clinical and laboratory Standards Institute :Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard-third edition. M27-A3. 2008.
- Clinical and laboratory Standards Institute :Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Third informational supplement. M27-S3. 2008.
- Clinical and laboratory Standards Institute :Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard-fourth informational supplement. M27-S4. 2012.

• 糸状菌に対する標準測定法

- National Committee Clinical Standards :Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium forming filamentous fungi. Proposed standard M38-P. 1998.
- National Committee Clinical Standards :Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard. M38-A. 2002.
- National Committee Clinical Standards :Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard. M38-A2. 2008.

日本医真菌学会の標準測定法

- 酵母様真菌に対する標準測定法
- 山口英世 他: 日本医真菌学会標準化委員会報告(1992~1994年)
抗真菌薬感受性試験. 日医真菌会誌. 36:62-64, 1995.
- 西山彌生 他: 日本医真菌学会法による「酵母の抗真菌薬感受性測定法」に関する検討. 改良法の提案2009. 日医真菌会誌51:153-163, 2010.
- 糸状菌に対する標準測定法
- 篠田孝子 他: 日本医真菌学会標準化委員会報告(1995-1997年).
糸状菌の抗真菌薬感受性測定法. 日医真菌会誌. 40:243-246, 1999.
- キャンディ系抗真菌薬のMIC測定法
- 阿部美智子 他: ミカファンギン(MCFG)の感受性測定法に関する検討.
日医真菌会誌. 49:111-118, 2008.

酵母用真菌の感受性検査法(1)

項目	標準測定法の種類		
	CLSI法(2008年)	JSMC法(1995年)	EUCAST法(2012年)
対象菌種	<i>Candida</i> spp, <i>Cryptococcus neoformans</i>	同左	<i>Candida</i> spp. <i>Cryptococcus</i> spp.
対象薬剤	AMPH-B, 5-FC, KCZ, FLCZ, ITCZ, New Triazole, キャンディン系薬	AMPH-B, 5-FC, MCZ, FLCZ, ITCZ	AMPH-B, 5-FC, FLCZ, ITCZ, New Triazole, キャンディン系薬
測定法	マクロ及びマイクロ液体希釈法	マイクロ液体希釈法	マイクロ液体希釈法
測定用培地	RPMI 1640+グルタミン+フェノールレッド	同左	同左+1.8%グルコース
接種菌液の調整	<p>[前培養] 35°Cで、<i>Candida</i> spp.は24時間、 <i>C. neoformans</i> は48時間培養する。</p> <p>[接種菌液の調整] 直径が≤ 1mmの集落5個を釣菌し、滅菌生食液 5mlに懸濁させる。530nmで吸光度を測定し、MacFarland 0.5 と同じ吸光度の菌液を作成する。(1~5 × 10⁶CFU/ml相当になる)。</p>	<p>[前培養] 35°Cで24~48時間培養する。</p> <p>[接種菌液の調整] 同左</p>	<p>[前培養] 35°C±2°Cで、18~48時間培養する</p> <p>[接種菌液の調整] 直径が≥ 1mmの集落を5個を釣菌し、滅菌生食液3mlに懸濁させる。530nmで吸光度を測定し、MacFarland 0.5と同じ吸光度の菌液を作成する。(1~5 × 10⁶CFU/ml相当となる)</p>
	<p>上記菌液をRPMI 1640培地で50倍に希釈、さらに20倍希釈し1~5 × 10³CFU/ml相当の接種菌液とする。(マイクロ法)(ウエル内:0.5~2.5 × 10³CFU/ml相当となる)</p>	同左	<p>上記菌液を滅菌生食液で10倍希釈し、1~5 × 10⁵CFU/ml相当の接種菌液とする。(ウエル内:0.5~2.5 × 10⁵CFU/ml相当となる)</p>

酵母用真菌の感受性検査法(2)

項目	標準測定法の種類		
	CLSI法(2008年)	JSMC法(1995年・2010年)	EUCAST法(2012年)
培養温度	35℃	同左	35℃±2℃で18～48時間培養する。(C.neoformans が発育不良の合は30℃が推奨される)
培養時間	発育対照の発育が十分であれば以下の通り行う 24時間: キャンディン系薬、 24時間または48時間: AMPH-B, FLCZ, 48時間: 5-FC, ITCZ, New Triazole, C.neoformans は72時間を限度とする。	24時間ごとに濁度を測定し、 発育対照のO.D値が0.2に達した時間で判定する。 24～72時間: 全ての薬剤	24時間±2時間: 全ての薬剤 24時間培養後の発育対照のO.D値が0.2以下の場合、さらに12～24時間培養する。 48時間培養後のO.D値も0.2以下の場合には失敗とみなされ再試験となる。
MIC判定法	目視判定: 濁度をスコア(0～4)に判読	目視判定または吸光度判定	吸光度判定(530nm、または405nm、450nm)
終末点	スコア分類による。 AMPH-B: 0 5-FC・アゾール系・キャンディン系: 2	AMPH-B・5-FC: 完全発育阻止 アゾール系: IC50 , キャンディン系: 未定	AMPH-B: IC90 または それ以上の発育阻止 , 5-FC・アゾール系薬・キャンディン系薬: IC50 または それ以上の発育阻止
精度管理株	<i>Candida albicans</i> ATCC 22019, <i>Candida krusei</i> ATCC 6258	NCCLS 27-Pの精度管理株と同様の6株	CLSIと同様の2株 + <i>Candida albicans</i> CL-CNM F8555, <i>Candida kursei</i> CL-CNM CL3403

CLSIの終末点(MIC)の判定法

• スコア分類

スコア0: 全く発育を認めない。

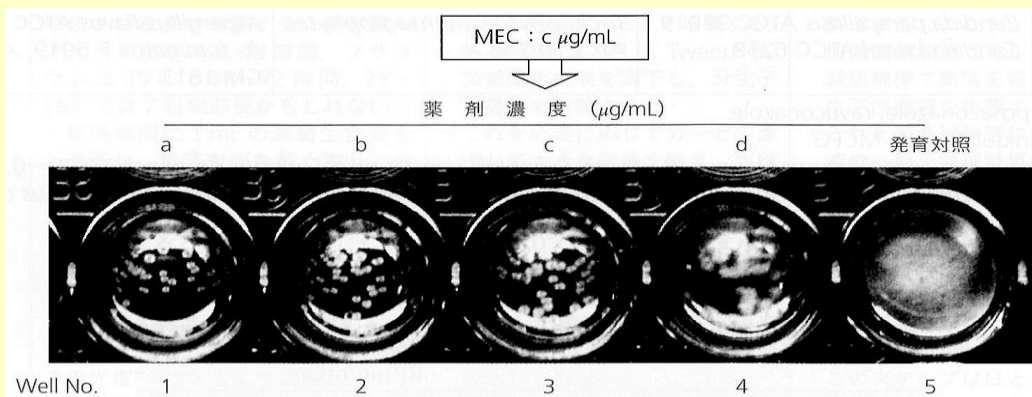
スコア1: わずかに混濁している。

スコア2: 発育対照の濁度と比較し、明らかな濁度減少(～50%)。

スコア3: 発育対照の濁度と比較し、わずかな濁度減少。

スコア4: 発育対照の濁度と比較し、濁度減少を認めない。

MEC: キャンディン系薬: 顆粒状菌塊を認める部分を終末点とする。
(Minimum effective concentration)



阿部美智子 他: 日医真菌会誌
49:111-118, 2008.

糸状菌の感受性検査法(1)

項目	標準測定法		
	CLSI(2008年)	JSMM(1999年)	EUCAST(2012年)
対象菌種	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Fusarium spp.</i> 接合菌、 <i>Scedosporim apiospemum</i> 、黒色菌、 <i>Sporothrix schenckii</i> 、皮膚糸状菌、	無色不完全糸状菌、 接合菌、皮膚糸状菌、 二形成真菌、黒色菌	分生子を形成する糸状菌
対象薬剤	[皮膚糸状菌以外] AMPH-B, 5-FC, KGZ, ITCZ, FLCZ, New Triazole, FLCZ, キャンディン系薬、 [皮膚糸状菌] Griseofluvin, Terbinafine, Ciclopirox, ITCZ, VRCZ, FLCZ, Pasaconazole	AMPH-B, ITCZ, FLCZ, MCZ, Griseofluvin, Terbinafine、	AMPH-B, ICTZ, VRCZ, CAZ, MCFG, Posaconazole
測定法	マイクロ液体希釈法	マイクロ液体希釈法 (almar blue添加で比色)	マイクロ液体希釈法
使用培地	RPMI1640+グルタミン+フェノールレッド	同左	同左+1.8%グルコース

糸状菌の感受性検査法(2)

項目	標準測定法		
	CLSI(2008年)	JSMM(1999年)	EUCAST(2012年)
接種菌液の調整	<p>1) 皮膚糸状菌以外 [前培養]: 殆どの菌種はPDA培地で、35°C、7日間又は分生子が形成されるまで培養する。接合菌やアスペルギルスは48時間、フサリウムは35°Cで48~72時間、25~28°Cでは7日間必要かも知れない。 ・集落表面に1mlの滅菌生食液を滴下し、集落表面を軽く擦り、(<i>Aspergillus</i> spp.ではTween 20を1滴加えると操作しやすい)。 ・これを滅菌試験管に採取し、菌塊を沈めるため3~5分間静置後、上清を別の滅菌試験管に採取する。 ・この上清を530nmで菌種別の吸光度になるように調整し、MIC測定用培地で50倍希釈する。[ウエル内濃度(0.4~5×10⁴ CFU/ml)の2倍 濃い菌液となる]</p> <p>2) 皮膚糸状菌 [前培養]: PDA培地または <i>Trichopyton rubum</i> などにはオートミール培地などを使用し、30°Cで4~5日間。または分生子が充分形成されるまで培養する。 ・1)と同様に集落から分生子浮遊液を作成し、滅菌試験管に採取して5~10分静置する。 ・上清の一部を血球計算盤にとり顕微鏡下で分生子を数え、希釈して2~6×10³ CFU/mlに調整する。(ウエル内濃度: 1~3×10³ CFU/ml)</p>	<p>1) 皮膚糸状菌 二形成真菌及び黒色菌以外の糸状菌 [前培養]: PDAやSDA培地で分生子ができるまで培養する。 ・集落表面に0.1% Tween80加滅菌生食液を滴下し分生子浮遊液を作成する。 ・これを必要に応じてガーゼで濾過して大きな菌塊を除き、血球計算盤にとって顕微鏡下で分生子を数え、MIC測定用培地で2.5×10⁴ CFU/mlに調整する。 ・血球計算盤による菌液調整の代わりにMaFrland 濁度0.5に調整した菌液をMIC 測定用培地で200倍に希釈し、接種菌液 としてもよい。</p> <p>2) 皮膚糸状菌、二形成真菌、黒色菌 [前培養]: <i>Trichophyton rubrum</i> は、グルコースとペプトンをSDA培地の1/10量にして塩類を添加した(高塩培地)で、他の 菌種はSDA培地で分生子が形成される まで培養する。 ・1)と同様に分生子浮遊液を作製し、必要に応じてガーゼで濾過する。血球計算盤で分生子を数え、MIC測定用培地で 2.5×10⁵ cells/mlに調整する。 ・1)、2)ともにマイクロプレートの各ウエルには、alar blue 20 µl、薬剤含有培地 100 µlを加える。</p>	<p>[前培養]: PDA培地などで、35°Cで2~5日間または分生子や胞子が形成されるまで培養する。 ・集落表面に0.1ml Tween20加滅菌精製水5mlを滴下し、滅菌綿棒で集落を軽く擦って分生子浮遊液を作成する。 ・これを滅菌試験管に採取し、菌液の一部を血球計算盤にとって顕微鏡下に菌糸の有無を観察する。 ・菌糸が、全菌体中の5%以上存在する場合は、菌液をポアサイズ11 µmのフィルターで濾過して菌糸を取り除き、分生子浮遊液とする。(Aspergillus spp.ではこのステップは殆ど必要ない)。 ・それでもまだ菌糸や菌塊が多く観察される場合は、菌糸や菌塊が少なくなるまで、濾過を繰り返す。・分生子浮遊液になったら、血球計算盤を用いて2~5×10⁵ CFU/mlの菌液とする。(ウエル内濃度: 1~2.5×10⁵ CFU/ml)</p>

糸状菌の感受性試験(3)

項目	標準測定法		
	CLSI(2008年)	JSM(1999年)	EUCAST(2012年)
培養温度	35°C、30°C (<i>Alternaria</i> spp.など)	27°C	35°C±2°C
培養時間	<i>Rhizopus</i> spp. :21~26時間、 <i>Scedsporium</i> spp. :70~74時間、 他の糸状菌:46~50時間、 (キャンディン系薬: <i>Aspergillus</i> spp. <i>Paecilomyces variotii</i> など:46~72時間、 または全ての菌種の発育対象の十分な 発育まで)	24時間ごとに観察し、発育 コントロールが赤変した時点 で判定。培養期間は7日を限 度とする。	24~48時間 接合菌:24~48時間、 他の糸状菌:48時間、 (発育不良の場合は、さら に24時間追加することもある)
MIC判定	目視判定	吸光度または目視判定	目視判定
終末点	AMPH-B・ITCZ・New Triazoles: 1)皮膚糸状菌以外:完全発育阻止 2)皮膚糸状菌:≥80%濁度減少 5-FC・FLCZ・KCZ: 1)≥50%濁度減少 2)≥80%濁度減少 キャンディン系薬:顆粒状発育、 GRF・TBF・Ciclopirox: ≥80%濁度減少:	全ての薬剤(キャンディン 系を除く):IC80	キャンディン系薬以外:完全 発育阻止、 キャンディン系薬:顆粒状発育
精度管理用菌株	<i>Paecilomyces variotii</i> ATCC MYA-3630, <i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019, <i>Candida krusei</i> ATCC 6258	<i>Paecilomyces variotii</i> ATCC 22319, <i>Trichophyton mentagrophytes</i> ATCC 18748	<i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC 204305, <i>Aspergillus flavus</i> ATCC 204304, <i>Aspergillus fumigatus</i> F 6919, <i>Aspergillus flavus</i> CM 1913

抗真菌薬のカンジダ属菌の判定基準

抗真菌薬	S	S-DD	I	R	NS
FLCZ	≤ 8	16-32	—	≥ 64	—
ITCZ	≤ 0.125	0.25-0.5	—	≥ 1	—
VRCZ	≤ 1	—	—	≥ 4	—
MCFG	≤ 2	—	—	—	> 2
CPFG	≤ 2	—	—	—	> 2
5-FC	≤ 4	—	8-16	≥ 32	—

S:感性、S-DD:濃度依存的感性、I:中等度耐性、R:耐性、NS:非感性

CLSI M27-S3 2008

カンジダ属菌に対するアゾール系2剤の感受性基準

抗真菌薬	菌種	判定基準 ($\mu\text{g/ml}$)		
		感性(S)	S-DD	耐性(R)
フルコナゾール (FLCZ)	<i>Candida albicans</i>	≤ 2	4	≥ 8
	<i>Candida glabrata</i>	—	≤ 32	≥ 64
	<i>Candida kusei</i>	—	—	—
	<i>Candida parapsilosis</i>	≤ 2	4	≥ 8
	<i>Candida tropicalis</i>	≤ 2	4	≥ 8
ボリコナゾール (VRCZ)	<i>Candida albicans</i>	≤ 0.12	0.25—0.5	≥ 1
	<i>Candida glabrata</i>	—	—	—
	<i>Candida kusei</i>	0.5	1	≥ 2
	<i>Candida parapsilosis</i>	≤ 0.12	0.25—0.5	≥ 1
	<i>Candida tropicalis</i>	≤ 0.12	0.25—0.5	≥ 1

カンジダ属菌に対するキャンディン系2剤の感受性基準

抗真菌薬	菌種	判定基準 ($\mu\text{g/ml}$)		
		感性(S)	中等度耐性(I)	耐性(R)
ミカファンギン (MCFG)	<i>Candida albicans</i>	≤ 0.25	0.5	≥ 1
	<i>Candida glabratas</i>	≤ 0.06	0.12	≥ 0.25
	<i>Candida tropicalis</i>	≤ 0.25	0.5	≥ 1
	<i>Candida krusei</i>	≤ 0.25	0.5	≥ 1
	<i>Candida parapsilosis</i>	≤ 2	4	≥ 8
	<i>Candida guilliermondii</i>	≤ 2	4	≥ 8
カスポファンギン (CPFG)	<i>Candida albicans</i>	≤ 0.25	0.5	≥ 1
	<i>Candida glabratas</i>	≤ 0.12	0.25	≥ 0.5
	<i>Candida tropicalis</i>	≤ 0.25	0.5	≥ 1
	<i>Candida krusei</i>	≤ 0.25	0.5	≥ 1
	<i>Candida parapsilosis</i>	≤ 2	4	≥ 8
	<i>Candida guilliermondii</i>	≤ 2	4	≥ 8

EUCASTの判定基準 (*Candida* spp.)

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)														
	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>		Non-species related breakpoints ¹		
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	
Amphotericin B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE	IE	IE
Anidulafungin	0.03	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06	0.002	4	0.06	0.06	IE	IE	IE	IE	
Caspofungin	Note	Note	Note	Note	Note	Note	-	-	Note	Note	IE	IE	IE	IE	
Fluconazole	2	4	0.002	32	-	-	2	4	2	4	IE	IE	2	4	
Itraconazole	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	
Micafungin	0.016	0.016	0.03	0.03	IE	IE	0.002	2	IE	IE	IE	IE	IE	IE	
Posaconazole	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE	IE	0.06	0.06	0.06	0.06	IE	IE	IE	IE	
Voriconazole	0.12	0.12	IE	IE	IE	IE	0.12	0.12	0.12	0.12	IE	IE	IE	IE	

EUCASTの判定基準 (*Aspergillus* spp.)

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)											
	<i>A. flavus</i>		<i>A. fumigatus</i>		<i>A. nidulans</i>		<i>A. niger</i>		<i>A. terreus</i>		Non-species related breakpoints ¹	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Amphotericin B	IE	IE	1	2	Note	Note	1	2	-	-	IE	IE
Anidulafungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Caspofungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Fluconazole	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Itraconazole	1	2	1	2	1	2	IE	IE	1	2	IE	IE
Micafungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Posaconazole	IE	IE	0.12	0.25	IE	IE	IE	IE	0.12	0.25	IE	IE
Voriconazole	IE	IE	1	2	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE

判定基準の比較

抗真菌薬	菌種	判定基準 ($\mu\text{g/ml}$)			
		CLSI ¹⁾		EUCAST ²⁾	
		感性(S)	耐性(R)	感性(S)	耐性(R)
フルコナゾール	<i>Candida albicans</i>	≤ 2	≥ 8	≤ 2	> 4
	<i>Candida glabratas</i>	—	≥ 64	≤ 0.02	> 32
	<i>Candida tropicalis</i>	—	—	≤ 2	> 4
	<i>Candida krusei</i>	≤ 2	≥ 8	—	—
	<i>Candida parapsilosis</i>	≤ 2	≥ 8	—	—
ボリコナゾール	<i>Candida albicans</i>	≤ 0.12	≥ 1	≤ 0.12	> 0.12
	<i>Candida glabratas</i>	—	—	—	—
	<i>Candida tropicalis</i>	≤ 0.5	≥ 2	≤ 0.12	> 0.12
	<i>Candida krusei</i>	≤ 0.12	≥ 1	—	—
	<i>Candida parapsilosis</i>	≤ 0.12	≥ 1	≤ 0.12	> 0.12

1) CLSI M27-S4 2012、2) EUCAST Ver. 6.1. 2013.

講演内容

- ① 深在性真菌症について
- ② 抗真菌薬について
- ③ 抗真菌薬の感受性試験について
- ④ 耐性菌の動向
- ⑤ 今後の課題

抗真菌薬に対する耐性機構

系統		抗真菌薬	標的分子	主な作用	主な耐性メカニズム
アゾール系	イミダゾール系	ミコナゾール	チトクロームP450ステロール14 α -デメチラーゼ (CYP51)	エルゴステロール合成阻害(細胞膜障害)	薬剤の細胞外排出促進 CYP51の増加 CYP51の構造変化
	トリアゾール系	フルコナゾール			
		イトラコナゾール			
		ボリコナゾール			
フロロピリミジン系		フルシトシン	チミジン酸合成阻害	DNA合成阻害	ウルシル ホスホリボシルトランスフェラーゼの欠損または活性低下による活性代謝物の不成
ポリエンマクロライド系		アムホテリシンB	細胞膜エルゴステロール	細胞膜障害	ステロール合成系の変化によるポリエン系親和性ステロールの生成
キャンディン系		ミカファンギン	(1,3)- β -D-グルカン	(1,3)- β -D-グルカン合成阻害	(1,3)- β -D-グルカン合成酵素の構造変化
		カスポファンギン			

Candida 属菌に対するMIC

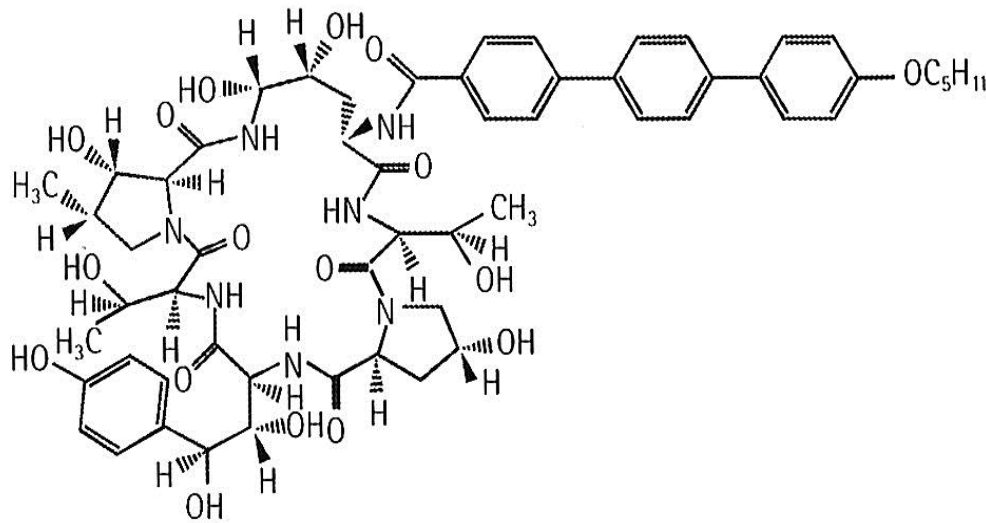
菌種	AMPH-B		5-FC		FLCZ		ITCZ		VRCZ		Posaconazole		CSFG	
	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90
<i>Candida albicans</i>	0.06	0.12	0.12	0.5	0.12	0.25	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.12	0.25
<i>Candida parapsilosis</i>	0.12	0.25	0.12	0.25	0.5	0.5	0.03	0.06	0.02	0.03	0.02	0.03	0.5	1
<i>Candida tropicalis</i>	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.5	0.02	0.06	0.02	0.06	0.02	0.06	0.12	1
<i>Candida glabrata</i>	0.12	0.25	0.12	0.25	4	16	0.25	1	0.25	1	0.25	1	0.12	0.25
<i>Candida krusei</i>	0.25	0.5	4	4	32	64	0.25	0.25	0.25	0.5	0.12	0.25	0.25	0.5
<i>Candida guilliermondii</i>	0.12	0.25	0.12	0.25	4	8	0.25	0.5	0.06	0.12	0.06	0.12	1	16
<i>Candida lusitanae</i>	0.06	0.12	0.12	0.25	0.12	0.5	0.02	0.06	0.06	0.02	0.02	0.02	0.5	1
<i>Candida kefyr</i>	0.12	0.25	1	>64	0.25	1	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.03	0.06	0.12
<i>Candida famata</i>	0.5	1	0.25	64	16	>64	0.5	>8	0.02	0.12	0.12	>8	8	>16
<i>Candida pelliculosa</i>	0.06	0.5	0.12	16	8	>64	0.5	>8	0.25	>8	1	>8	0.25	0.5
<i>Other Candida spp.</i>	0.12	2	0.25	16	8	>64	0.06	4	0.06	8	0.03	8	0.5	16

Candida属菌のフルコナゾール耐性率

菌種	耐性率(%)	
	全国 ¹⁾	千葉県 ²⁾
<i>Candida krusei</i>	53.8	—
<i>Candida tropicalis</i>	35.5	45.5
<i>Candida parapsilosis</i>	0.8	0
<i>Candida glabrata</i>	5.2	18.2
<i>Candida albicans</i>	1.8	0

1) JAC 2004, 2) 東関東耐性菌研究会資料(2012)

Anidulafungin



分子量 : 1140.24

商品名 : Vicuron, Eraxis,

開発時の名称 : LY-303366

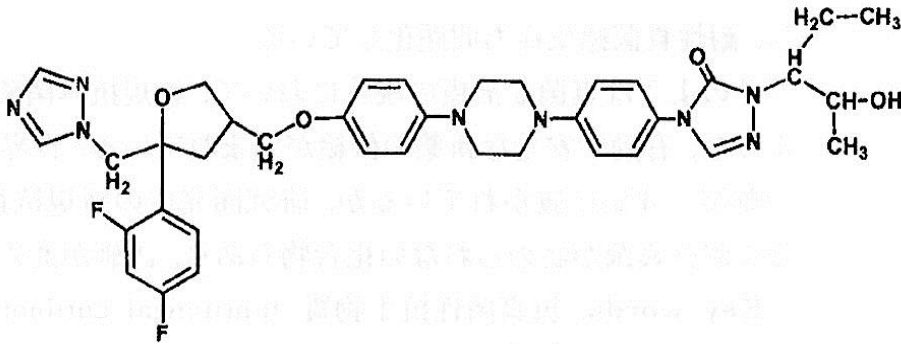
発売 : Pfizer

• エヒノキャンدين系薬

抗菌力

菌種	IC90 (μg/m)
<i>C.albicans</i>	0.06-0.25
<i>C.glabrata</i>	0.12-0.25
<i>C.guilliermondii</i>	0.5-2
<i>C.krusei</i>	0.06-1
<i>C.parapsilosis</i>	2
<i>C.tropicalis</i>	0.06-2
<i>C.neoformans</i>	>16
<i>A.fumigatus</i>	≤0.03-0.12
<i>A.niger</i>	≤0.03
<i>A.flavus</i>	≤0.03
<i>Rhizopus arrhizus</i>	>16
<i>Histoplasma capsulatum</i>	2-4
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	2-8

Posaconazole



分子量 : 700.778
商品名 : Noxafil
発売 : Merck

• トリアゾール系

抗菌力

菌種	IC90 (μg/m)
<i>C.albicans</i>	0.13-0.25
<i>C.glabrata</i>	0.1-2
<i>C.krusei</i>	0.5
<i>C.parapsilosis</i>	0.06-0.13
<i>C.tropicalis</i>	0.12-1
<i>C.Lusitaniae</i>	0.06-0.13
<i>A.fumigatus</i>	0.5
<i>A.nigar</i>	0.5
<i>A.flavus</i>	0.5
<i>Mucor spp.</i>	1
<i>Rhizopus spp.</i>	1
<i>Absidia spp.</i>	1

講演内容

- ① 深在性真菌症について
- ② 抗真菌薬について
- ③ 抗真菌薬の感受性試験について
- ④ 耐性菌の動向
- ⑤ 今後の課題

抗真菌薬に関する最近の話題

①欧州におけるアゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* の増加
農薬との関連

②*Aspergillus fumigatus* 関連菌種

Aspergillus lenyulus, *Aspergillus fumisynnmatius*,
Aspergillus fumigatiaffinis, *Aspergillus novofumigatus*,
Aspergillus udagawae, *Aspergillus viridanutans*,

AMPH-BとVRCZに対して *A.fumigatus* より高いMICを示す。

③抗真菌薬の併用

臨床効果が確認されているのは *Cryptococcus neoformans* に対する
AMPH-Bと5-FCの組み合わせのみ。

Aspergillus 症に対してキャンディン系薬と ITCZ・VRCZ・AMPH-Bの併用効果、
接合菌症に対してAMPH-Bとキャンディン系薬の併用効果の報告がある。