

## ILOHA

### ILOHA139 抗真菌薬 復習問題解説

2018年7月9日

講義に関して、復習問題を作りました。必ずしも講義中に説明していないものも含まれます。

なお、本問題は金子の責任で作成しております。

1. グルクロノキシロマンナン抗原について正しいのはどれか。2つ選べ。
  - a クリプトコックス症の診断に有用である。
  - b 侵襲性肺アスペルギルス症でも陽性となる。
  - c 播種性トリコスポロン症でも陽性となる。
  - d 播種性カンジダ症でも陽性となる。
  - e ニューモシスチス肺炎でも陽性となる。

解答

a,c

解説

*Cryptococcus* と *Trichosporon* はともに担子菌であり、グルクロノキシロマンナンを持つ。

2. カンジダ症について正しいのはどれか。
  - a *Candida auris* の分離率が最も高い。
  - b *Candida krusei* に対する第一選択薬はフルコナゾールである。
  - c *Candida albicans* による菌血症では  $\beta$ -D グルカンが陰性である。
  - d 細胞性免疫低下状態では粘膜カンジダ症が起りやすい。
  - e 喀痰から *Candida albicans* が分離された場合、カンジダ肺炎と診断できる。

解答

c

解説

*Candida albicans* が最も多く、*C. glabrata*、*C. krusei* 等が続く。*C. auris* は真菌で初の新

興感染症病原体である。

*C. krusei* はフルコナゾールに一次耐性である。カンジダ症一般で  $\beta$ -D グルカンが陽性になりうる。細胞性免疫低下では口腔カンジダ症などの粘膜カンジダ症が、好中球減少患者ではカンジダ血症などの侵襲性の病態になりやすい。*Candida albicans* は健常者でも口腔内に検出されることがあるため、喀痰から分離されても肺炎を示唆しない。

3. アスペルギルス症について正しいのはどれか。
  - a 侵襲性肺アスペルギルス症ではアスペルギルス沈降抗体が陽性になりやすい。
  - b 長期に渡る好中球減少は侵襲性アスペルギルス症のリスクとなる。
  - c 単純性肺アスペルギローマではガラクトマンナン抗原が上昇しやすい。
  - d 慢性壊死性肺アスペルギルス症ではアスペルギルス特異的 IgE 抗体が特徴的である。
  - e アレルギー性気管支肺アスペルギルス症で抗真菌薬を用いることはない。
  - f ムーコル症との鑑別は容易である。

解答

b

解説

IPA では抗原（ガラクトマンナン抗原）が指標となるが、陽性率は必ずしも高くない。侵襲性糸状菌感染症のリスクとして好中球減少があるが、D-index と呼ばれる指標が用いられることがある<sup>1</sup>。SPA では沈降抗体が上昇しやすく、CNPA では抗原も陽性になる場合がある。IgE が上昇するのは ABPA である。ABPA はアレルギーであり、ステロイドにより治療されるが、真菌症の要素によっては抗真菌薬を併用



することもある。ムーコル症との鑑別は必ずしも容易ではない。

- 1 Portugal RD et al. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. J Clin Oncol 2009; 27: 3849-54.
4. 抗真菌薬の作用機序について正しいのはどれか。2つ選べ。
  - a フルコナゾールは細胞膜のエルゴステロールに結合し、殺菌的に作用する。
  - b アムホテリシン B は細胞膜のエルゴステロール合成酵素に結合し、静菌的に作用する。
  - c ミカファンギンは細胞壁の  $\beta$ -D グルカンの合成を阻害する。
  - d 5-FC は真菌内で 5-FU に変換され、核酸の合成を阻害する。
  - e テルビナフィン は細胞壁のキチンの合成を阻害する。

解答

c,d

5. 抗真菌薬の特徴として正しいのはどれか。2つ選べ。
  - a ホスフルコナゾールはフルコナゾールの内服におけるバイオアベイラビリティを改善したプロドラッグである。
  - b リポソーマルアムホテリシン B はアムホテリシン B の副作用を改善した脂質製剤である。
  - c ミカファンギンはクリプトコックス症には無効である。
  - d ミカファンギンはニューモシスチス肺炎には無効である。
  - e 侵襲性肺アスペルギルス症に対する第一選択薬はホスフルコナゾールである。

解答

b,c

解説

ホスフルコナゾールはプロドラッグであるが、内服用ではない。水溶性を 10 倍程度向上させることで、液量を減らすことができ、結果としてボラスでの投与が可能になった。

アムホテリシン B は殆どの真菌症に有効であるものの選択毒性が低いことがネックになっていた。脂質製剤の登場で副作用が軽減され、侵襲性真菌症の治療において中心的な抗真菌薬となっている。

ミカファンギンはクリプトコックス症など一部の真菌症には無効である。PCP に対する適応はないが、実は PCP に対する有効性も報告されている。原理的には有効であるが、PCP に対する有効な治療薬があるのでまず使用することはないだろう。問題として適切とは言えないが、「こんな情報もあるよ」程度でご容赦いただきたい。

ホスフルコナゾールも基本的にはフルコナゾールと同等である、したがって、侵襲性肺アスペルギルス症に対する有効性は期待できない。

6. 抗真菌薬の耐性機構について正しいのはどれか。2つ選べ。
  - a フルコナゾールの主な耐性機構は不活化酵素の発現である。
  - b アムホテリシン B に対する耐性はこれまでに報告されていない。
  - c キャンディン系薬に対する耐性機構として  $\beta$ -D グルカン合成酵素の変異が知られている。
  - d 5-FC は複数の代謝経路があるため最も耐性が起こりにくい。
  - e *Candida krusei* はフルコナゾールに一次耐性を示す。

解答

c,e

解説

耐性機構まで知る必要はないかもしれないが、あまり知られていないので復習の意味も含



めて出題した。フルコナゾールの主な耐性機構は排出ポンプである。抗真菌薬一般について不活化酵素は報告されていない。

アムホテリシン B は耐性が起こりにくいと言われているが、*Candida lusitanae* の一次耐性や *Aspergillus* 属の耐性などが知られている。

キャンディン系においては  $\beta$ -D グルカン合成酵素である FKS1 の変異が知られている。

5-FC は複数の代謝経路があり、そのいずれかに変異が起これば耐性化する。したがって、むしろ耐性は起こりやすく、単剤で使わない理由ともなっている。

7. 抗真菌薬の副作用について正しいのはどれか。2つ選べ。
- a アムホテリシン B の副作用として Redman 症候群が知られている。
  - b ボリコナゾールの副作用は個人差が少ない。
  - c ミコナゾールの副作用として心血管系の副作用が知られている。
  - d 静注用のイトラコナゾールの腎毒性は主に添加されているシクロデキストリンによる。
  - e フルコナゾールは腎障害を高率に起こす。

解答

c,d

解答

抗真菌薬の代表的な副作用は理解しておく必要がある。アゾール系やキャンディン系は比較的副作用の少ない安全な薬剤であるが、個別に特徴的な副作用が知られている。

アムホテリシン B は脂質製剤化によって副作用は軽減されたが、その他の系統に比べ

ば最も注意して使用すべき抗真菌薬である。アムホテリシン B は、真菌ではエルゴステロールに結合するが、哺乳類のコレステロールにも結合することが副作用の原因になっていると考えられている。特に、腎機能に影響を与えることが多く、定期的なフォローが必要となる。副作用のために治療の継続が困難になることも少なくない。また、投与初期には低 K 血症をきたすことがあり、不整脈に注意が必要で、K の補充も必要な場合もある。ただし、腎機能が障害されると逆に K が上昇するため、補充を考慮する際にも注意する。

アゾール系のうち、フルコナゾールは最も安全性の高い抗真菌薬であり、副作用の頻度は少ないが、肝障害や腎障害も少ないながら報告されていることから、一般的な注意は必要である。ミコナゾールを全身投与することはほとんどないが、心血管系への影響は有名な副作用である。イトラコナゾールは、内服の場合、副作用は少ないが、静注用では添加されているシクロデキストリンに腎障害作用がある。なお、イトラコナゾールの内服は、カプセルと内用液があり、カプセルでは吸収が悪い場合がある。ボリコナゾールは、代謝に関して個人差が大きく、副作用の出方にも影響する。特徴的な副作用として視覚障害が知られている。

ミカファンギンとカスポファンギンはともに肝機能に影響するが、肝機能によっては使用できなかつたり、用量変更が必要だったりする。

大阪市立大学大学院医学研究科 細菌学

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/index.shtml>

