

深在性真菌症と抗真菌薬

分子細胞生物学研究室 村山 琮明, 廣瀬 大
薬理学研究室 小菅 康弘

真菌感染症

真菌が起こす感染症を真菌感染症(真菌症)といい, その感染部位により表在性(浅在性)真菌症, 深部真菌症, と深在性真菌症(内臓真菌症)の3つに分けられる(表1)。表在性真菌症と深部真菌症のほとんどは皮膚真菌症である。

また輸入真菌症は, 本来日本には常在しない真菌による感染で, 海外で感染し日本国内で感染が診断された感染症をさす。

表1 真菌症の分類と主な疾患

分類	感染巣	主な疾患
表在性真菌症 (浅在性真菌症)	皮膚表面, 粘膜	皮膚糸状菌症 皮膚粘膜カンジダ症 マラセチア感染症
深部真菌症	皮膚の深部, 皮下組織	スポロトリコーシス 黒色真菌感染症
深在性真菌症 (内臓真菌症)	内臓, 全身	アスペルギルス症 カンジダ症 クリプトコックス症 接合菌症 トリコスポロン症 輸入真菌症

1. 深在性真菌症¹⁾

深在性真菌症は内臓真菌症ともいわれるように脳, 肺, 肝臓, 腎臓などの臓器に感染を起こし, 時に敗血症など全身に感染が及ぶため, 播種性(全身性)真菌症とも呼ばれる。

日本は, 湿度が高く, 近年亜熱帯地域といっても良いほどに気温の上昇がみられる。真菌は一般的に①湿度80%以上, ②気温25~30℃, そして③栄養分豊富, であることを好むことから, カビ天国日本と言っても過言ではない。しかし, 幸いなことに日本における深在性真菌症は, 糖尿病, 火傷, 免疫抑制薬の使用, 移植医療の確立などの免疫不全患者にみられる日和見感染症, すなわち健康な人では感染症を起こさないような病原性の弱い真菌が原因で発症するものがほとんどである。近年, 高度医療の増加そして高齢化に伴い, その頻度は益々増加している。

日本の3大真菌症は, アスペルギルス症, カンジダ症, そしてクリプトコックス症である。近年カンジダ症は, 病理解剖からの集計によると第一位の座をアスペルギルス症に明け渡した²⁾が, 最も注意すべき真菌症であることは間違いない。というのは *Candida albicans* などの *Candida* 属はヒトの常在菌として, 口腔, 腸管, 膺, 皮膚などに存在するため, 完全に排除することは難しく, ヒトの抵抗力が落ちた時に, 起因菌と

なって真菌症を発症するからである(内因性感染)。カンジダ属以外にも人体には意外なほど真菌が多く常在している。

日本で見られるその他の真菌症原因菌は、大気中や土壌に存在するものがほとんどである。そのため、空気中に浮遊している孢子などを吸引して、副鼻腔や肺に定着し、感染するのが通常である。そのほとんどが日和見感染として易感染患者に感染する。

a. カンジダ症

起因菌の代表は、*Candida albicans* であり、他に *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* などが知られている。*Candida* 属は二形性菌であり、培地上では酵母形で出芽により増殖する(図 1)が、組織内に侵入すると菌糸発育をすることが多く、感染組織内では酵母型、仮性菌糸、および真正菌糸の全ての形態で観察される。*Candida* 属は、0.3% Tween 80 加コーンミール培地上で *C. glabrata* 以外の菌種は仮性菌糸を形成する。厚膜分生子を作ること、また 10%血清を含む培地で培養すると発芽管を出すことが、*C. albicans* に特徴的な性質で、他の *Candida* 属との鑑別法である。ところが近年厚膜分生子と発芽管という 2 つの性質を持つ non-*albicans* *Candida* 菌種が臨床から発見され、*C. dubliniensis* と名付けられた³⁾。近年 non-*albicans* *Candida* 菌種による感染が増え、*C. glabrata* や *C. krusei* などはフルコナゾールに低感受性のため、高額な後発抗真菌薬であるキャンディン系やアムホテリシン B のリポソーム製剤などを使わざるをえず、医療経済からも問題になっている。

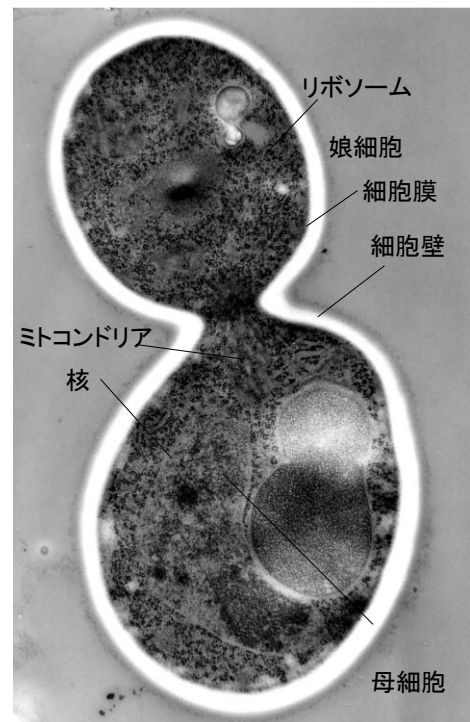


図1 出芽増殖する *Candida albicans* の電子顕微鏡像(千葉大学真菌医学研究センター、山口正視先生 ご提供)

深在性カンジダ症は、消化管、肺、尿路、眼内炎、心内膜炎から敗血症に至るまで多彩な病状を示す。ヒトの常在菌であるため、内因性感染としての日和見感染症を起こす。カンジダ血症は、米国などほとんどの先進国では院内血流感染の第 4 位であり、体内に挿入された留置カテーテルや人工関節、心臓補助装置のプラスチック表面を介した経路による場合が多い。カンジダ血症の合併症としてカンジダ眼内炎や敗血症性ショックがしばしば認められる。

表在性カンジダ症としては、爪カンジダ症、皮膚カンジダ症、膣カンジダ症がある。口腔粘膜カンジダ症は鵝口瘡と呼ばれ、AIDS 患者や乳幼児の口腔に白い偽膜性疾患を生じる。AIDS 患者では食道カンジダ症もよくみられる。

b. アスペルギルス症

起因菌の代表は、*Aspergillus fumigatus* であり、他に *A. niger*, *A. flavus*, *A. terreus*, などが知られている。*A. fumigatus* は青緑色、*A. flavus* は黄緑色、*A. niger* は黒色色素を産生する。本菌は糸状菌であり、

菌糸の頂点は分生子頭と呼ばれる構造を作り、丸くふくらんだ頂囊の上にフィアライドという細胞が並び、その上に分生子が形成される。空気中の雑菌(腐生菌)として存在するため、経気道的に孢子を吸入することにより、易感染患者で発症する。ハイリスク患者では、HEPA フィルターなどを用いて清浄な環境を保つことが重要である。

病型は多彩で、主な分類としては、1)菌球型アスペルギルス症 (pulmonary aspergilloma, PA)、2)侵襲型アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA)がある。PAはアスペルギローマと呼ばれ、慢性に進行する。既存の結核などによる肺の空洞に菌球を作るものである。胸部X線で空洞壁の肥厚や菌球形成がみられる。IPAはCT画像において air crescent sign (air meniscus sign)(図2)や halo sign という像がみられることが多く、急性で重篤化しやすい。

アレルギー性気管支肺真菌症の起病因菌ともなる。

治療にはボリコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギン、アムホテリシン B が用いられる。

c. クリプトコックス症

日本での起病因菌の代表は、*Cryptococcus neoformans* である。同じ属の *C. gattii* は、元々オーストラリアの土壌やユーカリに生息し、コアラなどの感染が指摘されていたが、ヒトへの感染はまれであった。しかし 1999 年頃よりカナダや北米でなどの健常者にも感染例が多くなり、死亡者も出ている⁴⁾。高病原性を獲得した株であり、本邦でも 2010 年 8 月に初の感染者が確認された⁵⁾。本菌は、厚い多糖の莢膜を持つ酵母形である。この莢膜は病原因子であり、宿主の免疫反応から逃れさせるため、本菌は細胞内寄生菌である。この莢膜のため、墨汁に菌を懸濁すると染まらずに明るく浮いて見え、莢膜が見られるので、病理的診断は容易である(図3)。

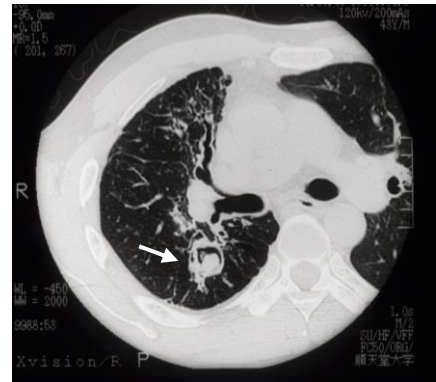


図2 アスペルギローマ患者に見られた air crescent sign (順天堂大学, 森 健 先生 ご提供)

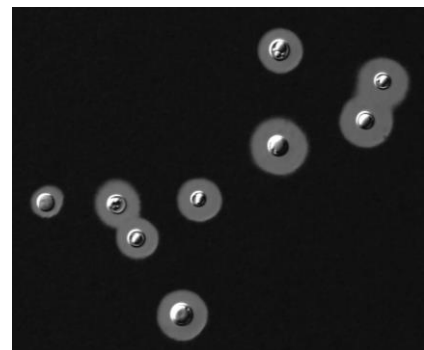


図3 *Cryptococcus neoformans* の墨汁染色 (千葉大学, 大楠 美佐子 先生, 川本 進 先生, ご提供)

診断では、この莢膜のために細胞壁中の 1, 3-β-D-グルカンが排出されにくく、真菌症全般の血清診断法の 1, 3-β-D-グルカンが検出されにくい。しかし、*Cryptococcus* 細胞壁のグルクロキシロマンナン特異抗原の検出法が感度・特異度ともに良い。

鳥類(ハト)の糞や土壌のほこりを吸入することにより、感染する。肺感染を起こした後、髄膜炎を生じることがある。日和見感染が多いが、健常人にも見られることがある。AIDS 発症の指標疾患である。

d. 接合菌症

接合孢子を形成する菌糸形真菌が起病因菌である。ムーコル目の *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Cunninghamella* の各属が主な起病因菌である。まれな疾患であったが、近年第4の真菌症として重要視されている。有効な抗真菌剤がアムホテリシン B のみであり、しばしば治療に難渋し予後が悪く、急性で致死経過をとる。多く見られる病型は、副鼻腔から感染が始まり眼窩や口蓋から脳へと波及する鼻脳型脳

型で発熱や顔面壊死、意識障害がみられる。その他、肺型、皮膚型、消化管型(腹痛、血便、穿孔性潰瘍)、全体播種型もある。

接合菌は 1, 3- β -D-グルカンが細胞壁に乏しく、1, 3- β -D-グルカンの陽性化は認められない。

輸血後の除鉄剤である鉄キレート薬のデフェロキサミンが投与されている患者にもしばしばみられる。また、ポリコナゾール投与時のブレイクスルー真菌症としても注意が必要である。

2010 年に千葉県でムーコル症による院内感染が報告された。

e. 深在性トリコスポロン症

Trichosporon asahii が主な原因菌である。ヒトの常在菌でもあり土壌や家屋に定着している。予後不良の全身感染を起こす。アムホテリシン B およびミカファンギンは無効でポリコナゾールを使用する。

病理組織学的には *Candida* との区別が困難である。血清診断では、*Cryptococcus* の荚膜抗原と一致するグルクロノキシロマンナンを持つので *Cryptococcus* 抗原が陽性化することがある。1, 3- β -D-グルカンは陽性になる。

ミカファンギン投与時のブレイクスルー感染症としても知られている。アレルギー疾患の夏型過敏性肺炎の起原菌でもある。

f. フザリウム症

Fusarium solani が主な起原菌であるが、菌糸はアスペルギルスに似る。皮膚や角膜の病変が多いが、血管侵入性があり、敗血症の頻度が高い。血液培養で糸状菌が出たら、本菌を疑う。マイコトキシン産生菌としても有名である。三日月形の大分生子を形成する。抗菌薬の有効性が低く、アムホテリシン B またはアゾール剤を使用する。2005 年～2006 年にアメリカでコンタクト洗浄剤に本菌が混入して角膜真菌症が多発した⁶⁾。

g. ニューモシスチス症

Pneumocystis jirovecii が起原菌で、ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*, PCP) を起こす。2002 年までは *Pneumocystis carinii* が原因とされ、カリニ肺炎と言われていた。形態的に栄養型のトロホゾイドと嚢子型のシストが知られており、原虫と考えられていたが、rRNA の遺伝子配列など遺伝的解析により、真菌と同定された。細胞膜に真菌に特徴的なエルゴステロールがなく、薬剤も抗真菌剤ではなく、ST 合剤(サルファ剤・トリメプリーム)やペンタミジンが用いられる。AIDS 指標疾患で最も頻度が高い。

h. AIDS患者によくみられる真菌症

AIDS 指標疾患は、HIV 患者がその疾患を発症するとその時点で AIDS 患者認定される疾患である。日本ではエイズ指標疾患に指定されている 23 疾患のうち 5 つが真菌症である。カンジダ症(食道、気管、気管支、肺など)、クリプトコックス症(肺以外)、コキシジオイデス症、ヒストプラズマ症、そしてニューモシスチス肺炎である。平成 23 年度では、ニューモシスチス肺炎が第 1 位の頻度で 42.9%、カンジダ症が第 2 位で 19.6%であった。すなわちエイズ診療上最も重要な感染症が真菌症⁷⁾であることがわかる。

2. 地域流行型真菌症(輸入真菌症)⁸⁾

輸入真菌症とは、本来日本には常在しない真菌に海外で感染した者が、日本国内で把握されたものを指す。一般にわが国で見られる深在性真菌症が日和見感染であるのに対し、輸入真菌症起因菌は強毒菌で、健常人でも発生する原発型であることが、大きな違いである。表2に主な輸入真菌症について示した。いずれも二形性菌である。*Candida albicans*とは異なり、自然界で菌糸形、体内で酵母形という温度依存性の二形性を示す。

表2 主な輸入真菌症

輸入真菌症	原因菌	流行地域
コクシジオイデス症 (4 類感染症全数把握疾患)	<i>Coccidioides immitis</i>	米国南西部(カリフォルニア州～アリゾナ州～ニューメキシコ州など)、メキシコ西部、アルゼンチンのパンパ地域
ヒストプラズマ症	<i>Histoplasma capsulatum</i>	米国オハイオ州～ミシシッピ～渓谷南部、中南米、東南アジア、ヨーロッパ
パラコクシジオイデス症	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	ブラジル
マルネツフェイ型ペニシリウム症	<i>Penicillium marneffeii</i>	タイ、ベトナム
ブラストミセス症	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	アメリカ北部

中でもコクシジオイデス症は真菌症の中でペストに匹敵するもっとも危険なものとして、真菌症の中で唯一4類感染症全数把握疾患に指定されている。*Coccidioides immitis*は土中に菌糸形で生息し、環境が整うと成長して大気中に分節型分生子を放出する。この分生子の吸入により感染する。胞子は肺で球状体へと成長し、大量の内生胞子を放出する。それぞれの内生胞子が再び球状体へと成長し、急速に感染が増悪する。

*Penicillium marneffeii*は、暗赤色の集落を形成し、タイのAIDS患者にみられるマルネツフェイ型ペニシリウム症を起こす。竹に生息するタケネズミが本菌を有している。きわめて軽い胞子を産生し、亜熱帯になりつつある本邦への定着が懸念される。

*Blastomyces dermatitidis*は、本邦ではまだ患者が出ていない。

海外との往来の増加にともない、輸入真菌症は今後も増加を続けると予想される。しかし、国内の医療関係者の本症に対する認識・関心はいまだ十分ではなく、正確な診断でさえおぼつかない。今後十分な症例追跡と適切な対応が必要である。

抗真菌薬

真菌症の治療は、基本的に抗真菌薬による。抗真菌薬は抗細菌薬に較べると少ない。真菌はヒトと同じ真核生物のため選択性が限られ、開発が困難なためである。深在性真菌症(内臓真菌症)治療薬で、国内で上市されているのはわずか4系統11薬剤である。国内で販売されている抗真菌薬を表3に示した。

1. 深在性真菌症の治療の基本的考え方

深在性真菌症は診断がきわめて困難な上に、経過が早くしばしば急激に致死的な状態へと進行するので、診断確定を得るまで治療開始を待つことはできない。したがって、特にリスクの高い血液内科領域や臓器移植では予防投与が行われ、それ以外の呼吸器内科領域、外科、救急・集中治療領域では深在性真菌症疑いの段階で、経験的治療を行う。

2. アゾール系薬

アゾール系薬は真菌特異的な細胞膜脂質成分のエルゴステロール合成系を阻害する。標的はラノステロール14 α デメチラーゼ(P450_{14DM})で(図4)、ラノステロールからエルゴステロールへの合成阻害作用を示す。ステロールは、ヒトではその成分はコレステロールなので、エルゴステロールを標的とする薬剤は選択毒性を持ち、静菌的または殺菌的に真菌に作用する。

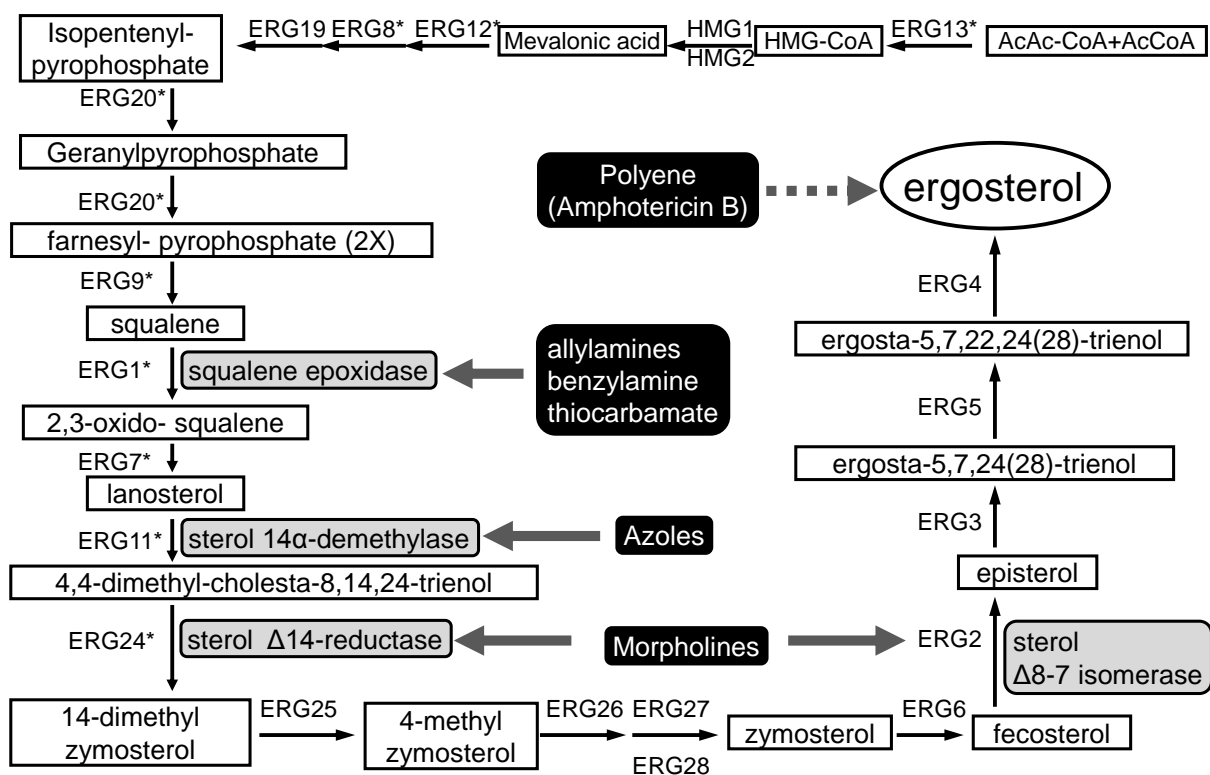


図4 Ergosterol合成経路と抗真菌剤の標的

P450の遺伝的な代謝機能低下者 (poor-metabolizer) が東洋人の20~30%に認められるので注意しなければならない。また、アゾール系抗真菌薬はその標的であるP450_{14DM}と似ているヒトのCYP3A4が強く阻害されるため、CYP3A4で代謝される他の薬物との相互作用が問題となる。

アゾール系薬はイミダゾール系とトリアゾール系に分類される。

a. イミダゾール系

イミダゾール系薬で深在性真菌症治療薬として使用されるのはミコナゾールのみである。他は皮膚・粘膜真菌症に用いられる。ミコナゾールは、*Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, *Coccidioides*による深在

性感染症(注射)および消化管カンジダ症(経口)に用いられる。その他皮膚・粘膜真菌症に適応がある。

b. トリアゾール系

フルコナゾール、イトラコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾールがある。

最初に開発されたフルコナゾールは、*Candida*, *Cryptococcus* 属による深在性感染症(注射, 経口)に用いられる。アスペルギルスには効果が低い。*C. glabrata* および *C. krusei* は、低感受性である。水溶性薬剤で薬物動態がきわめて良い。ホスフルコナゾール(注射)は溶解性を改善したフルコナゾールのプロドラッグである。体内でリン酸基がはずれてフルコナゾールに変化する。同じ力価のフルコナゾールの約40分の1の液量で投与できる。併用禁忌はトリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミンである。

イトラコナゾールは、*Candida*, *Malassezia*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Histoplasma* 属による深在性皮膚真菌症、および表在性皮膚真菌症(注射・経口)、爪白癬などに用いられる。糸状菌に殺菌的、酵母に静菌的に作用する。側鎖が長く分子量が大きいため、組織移行性は悪い。脂溶性で *Aspergillus* にも適応できるのが特徴である。

ポリコナゾールは、経口、注射薬ともあり、フルコナゾールに低感受性である *Aspergillus* 属、*Candida glabrata* 及び *Candida krusei* に対して抗真菌活性を示す。接合菌には無効である。また、フルコナゾール、イトラコナゾール又はアムホテリシンB が無効な真菌 (*Acremonium kiliense*, *Fusarium* 属、*Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium apiospermum*, *Trichosporon* 属) に対しても抗真菌活性を示す。副作用は視覚障害、肝障害、皮膚障害で、視覚障害(一過性であるが、羞明、霧視などの症状を示す。表に示したような併用禁忌の相互作用があるが、そのほかに、多くの薬剤との相互作用の注意書きがある。

3. ポリエン系

ポリエン(マクロライド系)抗生物質(注射, 経口)で、真菌特異的な細胞膜脂質成分のエルゴステロールに直接結合し、細胞膜機能を障害する。殺菌的に作用する。

アムホテリシンBは、最も古く(1962年)に開発された薬であるが、いまだに真菌症治療のゴールドスタンダードである。コレステロールにもわずかに親和性があるため腎機能障害が強い。この副作用を軽減するためにリポソーム製剤が開発された。

C. lusitaniae, *A. terreus* はアムホテリシンBに低感受性である。

4. キャンディン系

キャンディン系薬の標的は、ヒトが保持しない細胞壁構成成分である1,3 β -D-グルカンの合成阻害である。*Candida* 属、*Aspergillus* 属による真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症(注射)などに適応がある。*Cryptococcus* 属には無効である。*Candida* 属に殺菌的に、*Aspergillus* 属に対して静菌的に効く。アゾール低感受性の *C. glabrata* などに対しても有効であるが、*C. parapsilosis* は低感受性である。副作用や相互作用も少なく、既存薬剤より強力な抗真菌活性を持つとされる。ミカファンギンとカスポファンギンの2薬剤が承認されている。

5. ピリミジン系薬

ピリミジン系薬であるフルシトシンは、真菌細胞内に取り込まれた後、ヒトにはないシトシンデアミナーゼによって、5-フルオロウラシルに変換され、その後RNAやDNA合成阻害による殺菌的効果を発揮する。*Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, *Fonsecaea*, *Phialophora* 属による真菌症(経口)に承認されているが、*Aspergillus*など糸状菌には効果が低い。耐性菌が出現しやすいので単独では用いない。

6. 皮膚真菌症治療薬⁹⁾

局所療法として、抗真菌外用薬を用いた外用療法と局所温熱療法があり、また全身療法として、経口抗真菌薬による内服療法がある。主な皮膚真菌症治療薬を表3に、作用標的を図4に記した。ベンジルアミン系、アリルアミン系、チオカルバメート系薬剤はsqualene epoxidase阻害、モルフォリン系薬剤はsterol $\Delta 14$ -reductase阻害により、エルゴステロール合成を阻害する。グリセオフルビンは、真菌の微小管と結合し有糸分裂を阻害する。経口剤としてはイトラコナゾール、アリルアミン系のテルビナフィン、グリセオフルビンが用いられるが、グリセオフルビンは2008年に生産中止になった。

7. 薬剤耐性とその機構

同じ属でも、菌種によって抗真菌薬に対する感受性が異なることは、基礎的にも臨床的にも報告されているので、起因菌種の同定が真菌においても重要なのは、細菌感染症と同様である。たとえば、最も高頻度に検出される*C. albicans*は、ほぼすべての薬剤に感受性であるが、同じカンジダ属でも、*C. glabrata*や*C. krusei*は、フルコナゾールに対して耐性であり(自然耐性、一次耐性)、*C. parapsilosis*は、ミカファンギン低感受性である。*A. terreus*は、アムホテリシンB耐性菌が多く、また、接合菌の多くの菌種は抗真菌薬に対して感受性を示さない。そのため、菌の同定が不可欠であり、場合によっては外科的処置をとるなど別の手段をこじなければならない。

これらの自然耐性菌の耐性機構については、必ずしもそのすべてに説明がついているわけではない。一方臨床的に見出される薬剤耐性株については、その機構解明が詳細になされているものも多い。アゾール剤を例にあげる。①作用標的の変異、②作用標的の過剰発現、③作用標的の欠失、④薬剤の透過性低下、⑤薬剤の細胞外排出ポンプの過剰発現、および⑥液胞での抗真菌剤のトラップ、などがあげられる。高頻度に見られる耐性が①であり、*C. albicans*の標的であるラノステロール 14α -デメチラーゼ(P450_{14DM})遺伝子すなわち*ERG11*遺伝子の変異によるアミノ酸置換が知られている。薬剤の排出ポンプでは、やはり*C. albicans*の多剤排出トランスポーターであるMSFファミリーの*MDR1*、およびABCトランスポーターの*CDR1*および*CDR2*の発現が上昇するために、細胞内薬剤濃度が低下し、耐性になっていることが報告されている。

参考文献

- 1) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007, 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編
<http://www.mycoses.jp/guideline/index.html>
- 2) Kume, H., et al., Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. Med Mycol J, 2011. 52(2): p. 117-27.

- 3) Velegraki, A. and M. Logotheti, Presumptive identification of an emerging yeast pathogen: *Candida dubliniensis* (sp. nov.) reduces 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride. FEMS Immunol Med Microbiol, 1998. 20(3): p. 239-41.
- 4) Kidd, S.E., et al., A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(49): p. 17258-63.
- 5) Okamoto, K., et al., *Cryptococcus gattii* genotype VGIIa infection in man, Japan, 2007. Emerg Infect Dis, 2010. 16(7): p. 1155-7. k
- 6) Chang, D.C., et al., Multistate outbreak of *Fusarium eratis* associated with use of a contact lens solution. JAMA, 2006. 296(8): p. 953-63.
- 7) 厚生労働省エイズ動向委員会, AIDS報告症例における指標疾患の分布
http://api-net.jfap.or.jp/status/2012/12nenpo/nenpo_menu.htm
- 8) 輸入真菌症患者発生最新状況(千葉大学真菌医学研究センター)
<http://clinical-r.pf.chiba-u.jp/mycosis/01.html>
- 9) 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン 日本皮膚科学会誌 119:851-862, 2009

表3 日本で市販されている抗真菌薬

クラス	薬剤:一般名(略号)	販売年	販売名	製造販売	効能・効果	併用禁忌	重大な副作用
ポリエン マクロライド 系	アマホテリシンB (AMPH-B)	1962	ファンギゾン注射用 50mg	ブリストル・ マイヤーズ	アスペルギルス、カンジダ、ムコール、クリプトコッ カス、プラストマイセス、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 による深在性感染症	白血球輸注 (機序不明)	1)心停止、心不全、不整脈(心室頻拍、心室細動、心房細 動等) 2) 急性肝不全:急性肝不全 3) 腎障害 4) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性 表皮壊死症(Lyell症候群) 5) アナフィラキシー様反応 6) 無顆粒球症 7) 肺水腫 8) 低カリウム血症 9) 横紋筋融解症
		1975	ファンギゾンシロップ 100mg/mL	ブリストル・ マイヤーズ	消化管におけるカンジダ異常増殖		皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表 皮壊死症(Lyell症候群)
	アマホテリシンB リポソーム製剤 (L-AMB)	2006	アマビゾーム点滴静 注用50mg	大日本住友 製薬	ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾム コル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ 属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィア ラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブ ラストミセス属による 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性 真菌症 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症	白血球輸注 (機序不明)	1)ショック、アナフィラキシー様症状 2) 投与時間関連反応(咽頭炎、嚥下障害、呼吸困難、チアノ ーゼ、心房粗動、胸痛等) 3) 腎不全、中毒性ネフロパシー等の重篤な腎障害 4) 肝不全、黄疸、高ビリルビン血症等の重篤な肝機能障 害 5) 低カリウム血症 6) 横紋筋融解症 7) 血小板減少 8) 心停止、心不全、不整脈(心室頻拍、心室細動、心房 細動等) 9) 敗血症、肺炎等の重篤な感染症 10) 痙攣、意識障害等の中中枢神経症状
	1972	ナイスタチン錠50万 単位「明治」	Meiji Seikaフ アルマ	消化管カンジダ症		皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)	
ピリミジン系	フルシトシン (5FC)	2006	アンコチル錠500mg	共和薬品工 業	クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、ヒア ロホーラ、ホンセカエアによる 真菌血症、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染 症、黒色真菌症、尿路真菌症、消化管真菌症	テガフル・ギメラシル・オテラシ ルカリウム配合剤 (血中5-FU濃度の上昇)	1) 汎血球減少、無顆粒球症 2) 腎不全
キャンディン 系	ミカファンギンナトリ ウム (MCFG)	2002	ファンガード点滴用 25mg, ファンガード点滴用 50mg, ファンガード点滴用 75mg	アステラス製 薬	アスペルギルス属及びカンジダ属による 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症 及びカンジダ症の予防		1) 血液障害 2) ショック、アナフィラキシー 3) 肝機能障害、黄疸 4) 急性腎不全 5) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多 形紅斑
	カスポファンギン酢酸 塩	2012	カンサイダス点滴静 注用50mg, カンサイダス点滴静 注用70mg	MSD	真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症 アスペルギルス症		アナフィラキシー 肝機能障害

クラス	薬剤:一般名(略号)	販売年	販売名	製造販売	効能・効果	併用禁忌	重大な副作用
トリアゾール系	フルコナゾール (FLCZ)	2012	ジフルカンドライシロップ350mg, ジフルカンドライシロップ1400mg	ファイザー	カンジダ属及びクリプトコッカス属による真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジド	1)ショック、アナフィラキシー 2)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) 3)血液障害 4)急性腎不全 5)肝障害 6)意識障害 7)痙攣 8)高カリウム血症 9)心室頻拍、QT延長、不整脈(頻度不明注)) 10)間質性肺炎 11)偽膜性大腸炎
		2006	ジフルカン静注液 50mg, 100mg, 200mg				
		1989	ジフルカンカプセル 50mg, 100mg				
	ホスフルコナゾール (F・FLCZ)	2004	プロジフ静注液100, 200, 400	ファイザー	カンジダ属及びクリプトコッカス属による真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎		
イトラコナゾール (ITCZ)	イトラコナゾール (ITCZ)	1993	イトリゾールカプセル 50	ヤンセンファーマ	皮膚糸状菌(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 ●内臓真菌症(深在性真菌症) 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 ●深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、クロモミコーシス ●表在性皮膚真菌症(爪白癬以外) 白癬:体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症:口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風、マラセチア毛包炎 ●爪白癬	ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナサンセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバン	1)うっ血性心不全、肺水腫 2)肝障害、胆汁うっ滞、黄疸 3)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、多形紅斑 (4)ショック、アナフィラキシー
		2006	イトリゾール注1% [200mg]				
		2006	イトリゾール内用液 1%				
					アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、プラストミセス属、ヒストプラズマ属による真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症		
					アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、プラストミセス属、ヒストプラズマ属による真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防		

クラス	薬剤:一般名(略号)	販売年	販売名	製造販売	効能・効果	併用禁忌	重大な副作用	
トリアゾール系	ボリコナゾール(VRCZ)	2005	バイフェンド錠50mg, バイフェンド錠200mg	ファイザー	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケスポリウム症	リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド(エルゴタミン含有製剤)、トリアゾラム (CYP3A4阻害)	1)ショック、アナフィラキシー 2)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 3)肝障害 4)心電図QT延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック 5)心不全 6)腎障害 7)呼吸窮迫症候群 8)ギラン・バレー症候群 9)血液障害 10)偽膜性大腸炎 11)痙攣 12)横紋筋融解症 13)間質性肺炎 14)低血糖 15)意識障害	
		2005	バイフェンド200mg静注用					
イミダゾール系	ミコナゾール(MCZ)	1986	フロリードF注200mg	持田製薬	クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスのうち本剤感性菌による真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎	ピモジド、キニジン、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 チトクロームP-450(3A、2C9)と親和性を有するため、これらで代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる	1)ショック、アナフィラキシー様症状 2)肝機能障害、黄疸 3)急性腎不全 4)QT延長、心室性不整脈(心室性期外収縮、torsades de pointesを含む心室頻拍等) 5)汎血球減少、白血球減少、血小板減少	
		1993	フロリードゲル経口用2%					口腔カンジダ症、食道カンジダ症
		1981	フロリードDクリーム1%					白癬:体部白癬(斑状小水疱性白癬、頑癬)、股部白癬(頑癬)、足部白癬(汗疱状白癬) カンジダ症:指間びらん症、間擦疹、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰カンジダ症、皮膚カンジダ症 癬風
		1980	フロリード腔坐剤100mg					カンジダに起因する腔炎及び外陰腔炎
		1976	エンペシドクリーム1%					バイエル薬品
1976	エンペシド外用液1%							
1976	エンペシド腔錠100mg							
1999	エンペシドトローチ10mg	HIV感染症患者における口腔カンジダ症(軽症、中等症)						

クラス	薬剤:一般名(略号)	販売年	販売名	製造販売	効能・効果	併用禁忌	重大な副作用	
イミダゾール系	エコナゾール硝酸塩	1981	パラベールクリーム1%,	大塚製薬	白癬:足部白癬(汗疱状白癬)、手部白癬(汗疱状白癬)、体部白癬(斑状小水疱性白癬、頑癬)、股部白癬(頑癬) カンジダ症:指間びらん症、間擦疹、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰炎 癬風			
		1981	パラベールローション1%					
	イソコナゾール	1982	アデスタンクリーム1%	バイエル薬品	白癬 体部白癬(斑状小水疱性白癬、頑癬)、股部白癬(頑癬)、足部白癬(汗疱状白癬) カンジダ症 指間びらん症、間擦疹、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰部カンジダ症、皮膚カンジダ症 癬風			
		1985	アデスタン錠錠300mg					カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎
	オキシコナゾール	1986	オキシコナゾール外用液1% オキシコナゾールクリーム1%	田辺三菱製薬	白癬足白癬、手白癬、股部白癬、体部白癬 カンジダ症間擦疹、乳児寄生菌性紅斑、指間びらん症、爪囲炎、その他の皮膚カンジダ症 癬風			
		1990	オキシコナゾール錠錠100mg., 600mg					カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎
	ビホナゾール		1986	マイコスポール外用液1%	バイエル薬品	白癬:足部白癬、体部白癬、股部白癬 カンジダ症:指間糜爛症、間擦疹、皮膚カンジダ症 癬風		
			1986	マイコスポールクリーム1%				
	ケトコナゾール(KCZ)		2003	ニゾラルローション2%	ヤンセン ファーマ	1. 白癬:足白癬、体部白癬、股部白癬 2. 皮膚カンジダ症:指間糜爛症、間擦疹(乳児寄生菌性紅斑を含む) 3. 癬風 4. 脂漏性皮膚炎		
			1993	ニゾラルクリーム2%				
	ネチコナゾール		1993	アトラント外用液1%	田辺三菱製薬 鳥居薬品 久光製薬	白癬:足白癬、体部白癬、股部白癬 皮膚カンジダ症:指間びらん症、間擦疹 癬風		
			1993	アトラントクリーム1%				
			1998	アトラント軟膏1%				
	ラノコナゾール		1996	アスタット軟膏1%	マルホ	白癬:足白癬、体部白癬、股部白癬 カンジダ症:間擦疹、指間びらん症、爪囲炎 癬風		
1994			アスタット外用液1%					
1994			アスタットクリーム1%					
ルリコナゾール		2005	ルリコン液1%	ポーラファルマ	白癬:足白癬、体部白癬、股部白癬 カンジダ症:指間びらん症、間擦疹 癬風			
		2005	ルリコンクリーム1%					
		2013	ルリコン軟膏1%					

クラス	薬剤:一般名(略号)	販売年	販売名	製造販売	効能・効果	併用禁忌	重大な副作用
アリルアミン系	テルビナフィン塩酸塩	1993	ラミシールクリーム1%	ノバルティスファーマ	白癬:足白癬、体部白癬、股部白癬 皮膚カンジダ症:指間びらん症、間擦疹(乳児寄生菌性紅斑を含む) 癬風		
		1997	ラミシール外用液1%				
		2003	ラミシール外用スプレー1%				
		2006	ラミシール錠125mg				
チオカルパマート系	トルナフタート	1965	ハイアラージン外用液2%	日本ジェネリック	汗疱状白癬、頑癬、小水疱性斑状白癬、癬風		
		1965	ハイアラージン軟膏2%				
	リラナフタート	2000	ゼフナート外用液2%	鳥居薬品株式会社	白癬:足白癬、体部白癬、股部白癬		
		2000	ゼフナートクリーム2%				
ベンジルアミン系	ブテナフィン	1992	メンタックス外用液1% ボレー外用液1%	科研製薬 久光製薬	白癬:足部白癬、股部白癬、体部白癬 癬風		
		1992	メンタックスクリーム1% ボレークリーム1%				
		2004	メンタックススプレー1% ボレースプレー1%				
モルホリン系	アモロルフィン	1994	ペキロンクリーム0.5%	ガルデルマ 佐藤製薬	白癬:足白癬、手白癬、体部白癬、股部白癬 皮膚カンジダ症:指間びらん症、間擦疹(乳児寄生菌性紅斑を含む)、爪囲炎 癬風		