



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	Efficacy of micafungin against deep-seated candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice(内容の要旨(Summary))
Author(s)	二宮, 望祥
Report No.(Doctoral Degree)	博士 (医学) 甲 第674号
Issue Date	2006-03-25
Type	博士論文
Version	
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/14477

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名(本籍)	二宮望祥(岐阜県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位授与番号	甲第674号		
学位授与日付	平成18年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	Efficacy of micafungin against deep-seated candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice		
審査委員	(主査) 教授 玉 舎 輝 彦		
	(副査) 教授 渡 邊 邦 友	教授 出 口	隆

論文内容の要旨

緒言

抗癌化学療法の進歩など医学の発展に伴い、免疫不全宿主が増加し、真菌による感染症は増加傾向にある。外科系領域では、代表的な深在性真菌症として、カンジダ属による深在性腹膜炎が認められ、その頻度が増加している。外科系領域の深在性真菌症の代表的な原因真菌は、*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*などであるが、最も頻度が高いものは、*C. albicans*である。最近では、non-*albicans*の代表として*C. glabrata*の分離頻度が上昇していることも明らかになってきている。現在の臨床の現場では、深在性真菌症の治療に使用する抗真菌薬としてアゾール系抗真菌薬であるフルコナゾールとエキノキャンディン系抗真菌薬であるミカファンギンの使用頻度が高い。ミカファンギンは、non-*albicans*の代表的真菌である*C. glabrata*には、フルコナゾールと比較して、良好な抗真菌活性を有していることが報告されている。このように、この2つの抗真菌薬の使い分けについては、抗真菌活性から検討されているものの、実際の臨床現場では、感染症に対する治療が、経験的治療に基づいて施行されることが多いため、抗真菌活性のみに基づいた薬剤選択指針は、必ずしも臨床の現状に合致しているとは言い難い。我々は、マウスを用いた実験感染モデル(腹腔内膿瘍モデル)において、骨盤内腹膜炎患者より分離された*C. albicans*を使用し、アゾール系抗真菌薬フルコナゾールとエキノキャンディン系ミカファンギンの薬剤選択について指針を得るべく検討した。

対象と方法

4週齢のマウスに、好中球数減少などの免疫不全宿主状態を維持する目的で、シクロホスファミド200mg/kgを、感染4日前、感染1日後に投与した。これらのマウスに対して、岐阜大学医学部附属病院において骨盤内腹膜炎患者から分離された*C. albicans*(最小発育阻止濃度:フルコナゾール0.0313 mg/L, ミカファンギン0.0156 mg/L) 2.5×10^6 cfu/マウスを腹腔内に接種することにより真菌感染を惹起した。感染1時間後から、薬剤投与を開始(フルコナゾール8 mg/kg投与群, フルコナゾール16 mg/kg投与群, ミカファンギン0.8mg/kg投与群, ミカファンギン1.6 mg/kg投与群, 無治療群)した。抗真菌薬は、1日1回、合計4日間、マウスに皮下投与した。薬剤投与終了後に、マウスの腹腔内に形成された膿瘍を摘出し、腹腔内に形成された生存真菌を含む膿瘍数および膿瘍内容物中の真菌の生菌数について検討した。なお、実験感染モデルを用いた薬効評価は、短期評価(投薬終了直後の治療効果判定に該当)と長期評価(治療終了後の再発についての評価に該当)について行った。

結果

フルコナゾール投与群およびミカファンギン投与群のいずれにおいても、治療終了24時間後の短期治療効果判

定では、無治療群と比較して、生存真菌を含む膿瘍数および膿瘍内容物中の真菌数は、有意に減少していたが、両薬剤間に有意差は認められなかった。治療終了後8日後に行った長期評価では、フルコナゾール投与群およびミカファンギン投与群のいずれにおいても、無治療群と比較して、生存真菌を含む膿瘍数および膿瘍内容物中の真菌数は減少していたが、ミカファンギン投与群では、フルコナゾール投与群と比較して、生存真菌を含む膿瘍数および膿瘍内容物中の真菌数は、有意な減少が認められた。

結語

長期的薬効評価における両薬剤間の治療成績の違いはミカファンギンがフルコナゾールと比較して、カンジダ属に対して殺菌的に作用することに起因する可能性があると考えられた。临床上、真菌性腹膜炎をきたした症例では、治療後の再発率が高いことが知られていることなどを考慮すると、特に、重症免疫不全宿主の真菌性腹膜炎などの深在性真菌症の治療においては、エキノキャンディン系抗真菌薬を選択することが望ましいと考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者 二宮望祥は、外科系領域における代表的な深在性真菌症である真菌性腹膜炎治療における薬剤選択の指針を明らかにした。本研究の成果は、外科系領域における真菌性腹膜炎治療に、少なからず寄与するものと考えられる。

[主論文公表誌]

Efficacy of micafungin against deep-seated candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 55, 587-590 (2005).