

【原著・基礎】

臨床分離 *Candida* 属および *Aspergillus* 属真菌の micafungin 感受性

小林 寅喆¹⁾・若杉 昌宏²⁾・池田 文昭²⁾・長谷川美幸¹⁾
鈴木 真言¹⁾・堀田 久範²⁾・左海 清²⁾

¹⁾株式会社三菱化学ビーシーエル化学療法研究センター*

²⁾アステラス製薬株式会社育薬研究所

(平成 18 年 3 月 20 日受付・平成 18 年 5 月 24 日受理)

2003 年 2 月から 2004 年 11 月の約 2 年間に全国の医療機関において各種感染症が疑われた患者より分離した *Candida* 属 6 種, 410 株および *Aspergillus* 属 4 種, 280 株, 合計 690 株の micafungin (MCFG) およびその他抗真菌薬 7 薬剤に対する感受性を測定し, *in vitro* 抗真菌活性を評価した。*Candida* 属に対する MIC 測定は NCCLS M27-A, *Aspergillus* 属に対しては NCCLS M38-P に準拠した微量液体希釈法で実施した。抗真菌薬は MCFG, amphotericin B (AMPH-B), fluconazole (FLCZ), itraconazole (ITCZ), miconazole (MCZ), 5-fluorocytosine (5-FC), caspofungin (CAS) および voriconazole (VRCZ) を用いた。FLCZ 耐性を含む *Candida albicans* 130 株および *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* 各 50 株に対する MCFG の MIC は 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で測定薬剤中最も低い値であった。*Candida parapsilosis* および *Candida guilliermondii* 各 50 株に対しては MCFG の MIC が 2~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* と比較してやや高い株が認められ, これらの株に対する VRCZ の MIC は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり, VRCZ は測定薬剤中最も低い MIC を示した。

Aspergillus fumigatus 100 株に対する MCFG の MIC₉₀ は 0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, ITCZ および VRCZ の MIC₉₀ の 1/16, CAS の MIC₉₀ の 1/32 であった。その他の *Aspergillus* 属 180 株に対しても同様な傾向で, MCFG は測定薬剤中最も低い MIC を示した。

以上の結果から, MCFG は近年分離された *Candida* 属および *Aspergillus* 属に対して現在本邦で使用可能な抗真菌薬および欧米で使用されている CAS と比較して最も優れた *in vitro* 抗真菌活性を示すことが明らかになった。

Key words: *Candida*, *Aspergillus*, micafungin, antifungal activity

過去にわれわれは各種臨床材料から分離された *Candida* 属および *Aspergillus* 属の micafungin (MCFG) および各種抗真菌薬に対する感受性測定法およびその抗真菌活性についての評価を報告した¹⁾。MCFG は *Candida parapsilosis* や *Candida guilliermondii* などの一部の菌種を除き, *Candida* 属および *Aspergillus* 属に対してきわめて高い *in vitro* 抗真菌活性を有していた¹⁾。

今回は, その後の追跡調査を目的として 2003 年以降に本邦で各種臨床材料より分離された *Candida* 属および *Aspergillus* 属の多数株について MCFG に対する感受性を測定し, 過去の成績と比較検討した。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

2003 年 2 月から 2004 年 11 月の約 2 年間に関東を中心とした全国の医療機関において各種感染症が疑われた患者より分離同定した, *Candida* 属 6 種, 410 株および

Aspergillus 属 4 種 280 株, 合計 690 株を用いた。

各菌種および検体材料の内訳は Table 1 に示した。*Candida* 属各菌種の同定は CHROMagar *Candida* (日本ベクトン・ディッキンソン) および VITEK YBC カード (日本ビオメリュー) を用い, *Aspergillus* 属各菌種については, サブローデキストロース寒天培地 (日本ベクトン・ディッキンソン) 上に発育した巨大集落形態およびスライドカルチャーによる分生子などの鏡検像による形態学的特徴から同定を行った。Fluconazole (FLCZ) 耐性 *Candida albicans* のスクリーニングは, 酵母様真菌薬剤感受性検査用キット「酵母様真菌 DP ‘栄研’」(栄研化学) を用い FLCZ の MIC が 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を FLCZ 耐性株として試験に供与した。

なお, これらの試験菌株については日本臨床微生物学会「疫学研究に関する倫理指針」²⁾ を遵守し, 患者プライバシーには一切抵触しないことを厳守し, 菌株のみを試

*東京都板橋区志村 3-30-1

Table 1. Test strain

Organisms (No. of isolates)	Specimens	No. of isolates
<i>Candida albicans</i> fluconazole-susceptible (100)	Sputum	86
	Blood	12
	Gastrointestinal	2
<i>Candida albicans</i> fluconazole-resistant (30)	Sputum	27
	Other respiratory	3
<i>Candida tropicalis</i> (50)	Sputum	41
	Other respiratory	4
	Blood	4
	IVH catheter	1
<i>Candida glabrata</i> (50)	Sputum	42
	Blood	6
	Other respiratory	1
	Otorrhea	1
<i>Candida parapsilosis</i> (50)	Otorrhea	19
	Vaginal discharge	12
	Blood	7
	Sputum	5
	Dermatological	5
	Cerebrospinal fluid	1
	Urin	1
<i>Candida krusei</i> (50)	Sputum	26
	Vaginal discharge	12
	Other respiratory	6
	Feces	3
	Urin	2
	Drain waste	1
<i>Candida guilliermondii</i> (50)	Dermatological	32
	Blood	5
	Vaginal discharge	4
	Sputum	2
	Other respiratory	2
	Otorrhea	2
	IVH catheter	1
	Closed abscess	1
	Urinary	1
Other <i>Candida</i> species (30)	Vaginal discharge	9
	Dermatological	9
	Sputum	5
	Urin	3
	Blood	2
	Other respiratory	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> (100)	Feces	1
	Sputum	54
	Dermatological	19
	Otorrhea	18
	Other respiratory	2
	Pleural effusion	1
	Open wound	1
Unknown	5	
<i>Aspergillus niger</i> (50)	Otorrhea	41
	Dermatological	7
	Sputum	1
	Open wound	1
<i>Aspergillus flavus</i> (50)	Otorrhea	36
	Dermatological	6
	Other respiratory	4
	Sputum	3
	Urin	1
<i>Aspergillus terreus</i> (50)	Otorrhea	46
	Open wound	2
	Dermatological	2
Other <i>Aspergillus</i> species (30)	Otorrhea	25
	Sputum	4
	Dermatological	1

Table 2. Antifungal activity of micafungin and other antifungal drugs against clinical isolates of *Candida* species

Organism	(No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
			range		50%	90%	
<i>Candida albicans</i> fluconazole-susceptible	(100)	Micafungin	0.004	-	0.03	0.008	0.015
		Amphotericin B	0.25	-	1	0.5	1
		Fluconazole	≤ 0.12	-	4	0.25	0.5
		Itraconazole	≤ 0.03	-	0.25	0.06	0.06
		Miconazole	≤ 0.06	-	0.25	0.12	0.12
		5-fluorocytosine	≤ 0.12	-	4	≤ 0.12	0.25
		Caspofungin	0.12	-	0.5	0.5	0.5
<i>Candida albicans</i> fluconazole-resistant	(30)	Voriconazole	≤ 0.008	-	0.06	0.015	0.03
		Micafungin	0.004	-	0.015	0.008	0.015
		Amphotericin B	0.5	-	1	0.5	1
		Fluconazole		> 64		> 64	> 64
		Itraconazole		> 16		> 16	> 16
		Miconazole	0.25	-	8	2	4
		5-fluorocytosine	≤ 0.12	-	0.5	≤ 0.12	0.25
<i>Candida tropicalis</i>	(50)	Caspofungin	0.25	-	1	0.5	1
		Voriconazole	16	-	> 16	> 16	> 16
		Micafungin	0.008	-	0.03	0.015	0.03
		Amphotericin B	0.5	-	1	0.5	1
		Fluconazole	0.25	-	> 64	0.5	2
		Itraconazole	0.06	-	4	0.12	0.5
		Miconazole	0.12	-	1	0.25	0.5
<i>Candida glabrata</i>	(50)	5-fluorocytosine	≤ 0.12	-	0.5	≤ 0.12	0.25
		Caspofungin	0.25	-	1	0.5	0.5
		Voriconazole	0.03	-	4	0.06	0.12
		Micafungin	0.004	-	0.015	0.015	0.015
		Amphotericin B	0.25	-	1	0.5	1
		Fluconazole	2	-	8	4	8
		Itraconazole	0.12	-	1	0.5	1
<i>Candida parapsilosis</i>	(50)	Miconazole	≤ 0.06	-	0.5	0.12	0.25
		5-fluorocytosine	≤ 0.12	-	4	≤ 0.12	≤ 0.12
		Caspofungin	0.5	-	2	1	1
		Voriconazole	0.06	-	0.5	0.12	0.5
		Micafungin	0.5	-	2	1	2
		Amphotericin B	0.5	-	1	0.5	1
		Fluconazole	0.25	-	4	0.5	1
<i>Candida krusei</i>	(50)	Itraconazole	≤ 0.03	-	0.25	0.06	0.12
		Miconazole	0.12	-	2	0.25	1
		5-fluorocytosine	≤ 0.12	-	4	≤ 0.12	0.25
		Caspofungin	0.5	-	> 64	2	4
		Voriconazole	≤ 0.008	-	0.06	0.015	0.03
		Micafungin	0.12	-	0.25	0.25	0.25
		Amphotericin B	0.25	-	2	1	1
<i>Candida guilliermondii</i>	(50)	Fluconazole	8	-	64	16	32
		Itraconazole	0.25	-	0.5	0.5	0.5
		Miconazole	0.5	-	4	1	2
		5-fluorocytosine	2	-	16	4	8
		Caspofungin	1	-	2	2	2
		Voriconazole	0.06	-	0.5	0.12	0.25
		Micafungin	0.25	-	8	2	8
Other <i>Candida</i> species	(30)	Amphotericin B	0.25	-	0.5	0.25	0.5
		Fluconazole	2	-	16	2	4
		Itraconazole	0.12	-	1	0.5	0.5
		Miconazole	0.5	-	2	1	2
		5-fluorocytosine	≤ 0.12	-	0.5	≤ 0.12	≤ 0.12
		Caspofungin	2	-	> 64	64	> 64
		Voriconazole	0.06	-	0.25	0.12	0.12
Other <i>Candida</i> species	(30)	Micafungin	0.06	-	2	0.25	1
		Amphotericin B	0.12	-	1	0.5	0.5
		Fluconazole	≤ 0.12	-	8	2	4
		Itraconazole	≤ 0.03	-	2	0.25	1
		Miconazole	≤ 0.06	-	4	0.25	2
		5-fluorocytosine	≤ 0.12	-	0.5	≤ 0.12	0.25
		Caspofungin	1	-	> 64	2	> 64
Voriconazole	≤ 0.008	-	0.25	0.03	0.12		

験に使用した。

2. 使用薬剤

MCFG, itraconazole (ITCZ), voriconazole (VRCZ) はアステラス製薬株式会社より供与されたものを用いた。その他 amphotericin B (AMPH-B: ブリストルマイヤーズ), fluconazole (FLCZ: ファイザー), miconazole (MCZ: 持田製薬), 5-fluorocytosine (5-FC: 和光純薬), caspofungin (CAS: MERCK) を用いた。

3. MIC 測定

Candida 属および *Aspergillus* 属に対する各種抗真菌薬の MIC は NCCLS M27-A³⁾ および M38-P⁴⁾ に準じた微量液体希釈法にて測定した。培養と各抗真菌薬の判定条件は既報のとおりである¹⁾。

4. 精度管理

精度管理株は *C. parapsilosis* ATCC22019 および *Candida krusei* ATCC6258 の 2 菌種を用い、測定ごとに試験菌株とまったく同じ条件で測定し、各薬剤の MIC がそれぞれ NCCLS M27-A³⁾ の許容範囲であることを確認した。

II. 結 果

Candida 属に対する各種抗真菌薬の MIC を Table 2 に示した。

スクリーニングによって FLCZ 感受性と分類された *C. albicans* 100 株に対して、MCFG の MIC₅₀ および MIC₉₀ は 0.008 μg/mL および 0.015 μg/mL であった。一方、VRCZ の MIC₅₀ および MIC₉₀ は 0.015 μg/mL および 0.03 μg/mL、MIC range は ≤0.008~0.06 μg/mL と MCFG に次ぐ低い MIC を示した。その他比較対照薬の MIC₉₀ は ITCZ の 0.06 μg/mL から AMPH-B の 1 μg/mL であった。MCFG と同系統の CAS は MIC₉₀ が 0.5 μg/mL で、MIC range は 0.12~0.5 μg/mL であった。

FLCZ 耐性 *C. albicans* 30 株に対する、MCFG の MIC₉₀ は 0.015 μg/mL で、感受性株に対する値とほぼ同等であった。しかし、ITCZ、MCZ および VRCZ の MIC は耐性側にシフトし、それぞれの MIC₉₀ は >16 μg/mL、4 μg/mL および >16 μg/mL と交差耐性が認められた。AMPH-B、5-FC および CAS の MIC₉₀ は各々 1 μg/mL、0.25 μg/mL および 1 μg/mL と FLCZ 感受性株に対する値とほとんど変化がなかった。

Candida tropicalis に対する MCFG の MIC₉₀ は 0.03 μg/mL で、VRCZ の MIC₉₀ 0.12 μg/mL に比べ 1/4 低い値であった。本菌種の一部の株に対してアゾール系抗真菌薬の MIC が著しく高い傾向が認められた。

Candida glabrata に対しても MCFG は MIC₉₀ 0.015 μg/mL であった。*C. glabrata* に対しては 5-FC が低い MIC を示し、全株に対する MIC は ≤0.12 μg/mL であった。本菌種にも一部の株に対してアゾール系抗真菌薬の MIC が高い傾向が認められた。

C. parapsilosis については上述の菌種とは傾向が異なり、MCFG の MIC range は 0.5~2 μg/mL と高い値を示

した。本菌種に対し最も MIC の低かった薬剤は VRCZ で、その MIC₉₀ は 0.03 μg/mL、次いで ITCZ、5-FC の 0.12 μg/mL、0.25 μg/mL であった。一部の株に対する CAS の MIC は >64 μg/mL であった。

C. krusei に対しては MCFG および VRCZ の MIC が低く、MIC₉₀ は両者ともに 0.25 μg/mL で、MCFG はすべての株を同濃度の 0.25 μg/mL で阻止した。本菌種に対する FLCZ の MIC は高く、いずれの株に対しても 8 μg/mL 以上であった。

C. guilliermondii に対しては 5-FC および VRCZ の MIC が低く、両者の MIC₅₀、MIC₉₀ は 5-FC が ≤0.12 μg/mL、VRCZ が 0.12 μg/mL であった。本菌種に対してキャンディン系 2 薬剤の MIC は高かった。

分類されなかったその他の *Candida* 属に対しては VRCZ が最も低い MIC を示し、MIC₅₀ および MIC₉₀ は 0.03 μg/mL および 0.12 μg/mL であった。次いで 5-FC の MIC が低く、MIC₅₀ および MIC₉₀ は ≤0.12 μg/mL あるいは 0.25 μg/mL であった。本菌群に対する MCFG の MIC 分布は比較的広く、MIC₅₀ は 0.25 μg/mL、MIC₉₀ は 1 μg/mL であった。

Aspergillus 属に対する成績を Table 3 に示した。*Aspergillus fumigatus* 100 株に対する MCFG の MIC₅₀ および MIC₉₀ は 0.008 μg/mL および 0.015 μg/mL で、VRCZ の MIC₅₀ および MIC₉₀ の 0.12 μg/mL および 0.25 μg/mL に対し、1/16 低い値であった。ITCZ および CAS はほぼ同等の *in vitro* 活性を示し、MIC₅₀ はともに 0.25 μg/mL、MIC₉₀ は ITCZ が 0.25 μg/mL、CAS が 0.5 μg/mL であった。FLCZ および 5-FC の MIC は高く、多くの株に対する MIC は 16 μg/mL 以上であった。*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, その他の *Aspergillus* に対する結果もほぼ同様の傾向で、いずれの菌種に対しても MCFG の MIC₉₀ は 0.015 μg/mL であった。

III. 考 察

1980 年以降、本邦および欧米において *Candida* 属や *Aspergillus* 属による深在性真菌症の増加が報告され⁵⁶⁾、例えば海外における AIDS 患者では FLCZ の多用に伴う FLCZ 耐性菌の増加が深刻な問題となっている⁷⁾。

1990 年代には造血幹細胞移植における真菌症の主な原因菌は *C. albicans* から non-*albicans Candida* や *Aspergillus* 属へと変化し⁸⁹⁾、最近ではアゾール系抗真菌薬だけでなく AMPH-B にも耐性を示す株の出現が海外で深刻な問題となっている¹⁰¹¹⁾。また、臨床的には特に侵襲性アスペルギルス症 (invasive aspergillosis, IA) の増加¹²⁾ が顕著で、また本症による致命率は依然として高く¹³⁾、従来の標準的治療薬である AMPH-B を用いた場合でも長期生存率は 30% 以下と報告されている¹⁴⁾。

近年複数の新規抗真菌薬が開発され、これらの深在性真菌症に対して臨床使用されている。中でもキャンディ

Table 3. Antifungal activity of micafungin and other antifungal drugs against clinical isolates of *Aspergillus* species

Organism	(No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
			range		50%	90%	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	(100)	Micafungin	0.008	-	0.03	0.008	0.015
		Amphotericin B	0.25	-	2	0.5	1
		Fluconazole	16	-	> 64	> 64	> 64
		Itraconazole	0.06	-	0.25	0.25	0.25
		Miconazole	0.25	-	2	1	2
		5-fluorocytosine	2	-	> 64	16	32
		Caspofungin	0.25	-	0.5	0.25	0.5
		Voriconazole	0.06	-	0.25	0.12	0.25
<i>Aspergillus niger</i>	(50)	Micafungin	≤ 0.002	-	0.03	0.004	0.015
		Amphotericin B	0.25	-	1	0.5	0.5
		Fluconazole	16	-	> 64	> 64	> 64
		Itraconazole	0.12	-	0.5	0.25	0.25
		Miconazole	0.12	-	4	1	1
		5-fluorocytosine	0.5	-	8	2	4
		Caspofungin	0.12	-	0.5	0.25	0.25
		Voriconazole	0.06	-	0.5	0.12	0.25
<i>Aspergillus flavus</i>	(50)	Micafungin	0.004	-	0.015	0.015	0.015
		Amphotericin B	0.5	-	1	0.5	1
		Fluconazole	8	-	> 64	> 64	> 64
		Itraconazole	0.06	-	0.5	0.25	0.5
		Miconazole	0.25	-	4	1	2
		5-fluorocytosine	1	-	32	4	16
		Caspofungin	0.12	-	0.5	0.25	0.25
		Voriconazole	0.06	-	0.5	0.25	0.5
<i>Aspergillus terreus</i>	(50)	Micafungin	≤ 0.002	-	0.015	0.008	0.015
		Amphotericin B	0.25	-	2	0.5	1
		Fluconazole	8	-	> 64	> 64	> 64
		Itraconazole	0.06	-	0.25	0.12	0.25
		Miconazole	0.25	-	4	1	2
		5-fluorocytosine	1	-	> 64	8	> 64
		Caspofungin	0.25	-	1	0.25	1
		Voriconazole	0.12	-	0.5	0.25	0.5
Other <i>Aspergillus</i> species	(30)	Micafungin	≤ 0.002	-	0.03	0.008	0.015
		Amphotericin B	0.25	-	2	0.5	1
		Fluconazole	2	-	> 64	> 64	> 64
		Itraconazole	0.06	-	0.5	0.12	0.25
		Miconazole	0.25	-	8	1	2
		5-fluorocytosine	0.5	-	> 64	4	16
		Caspofungin	0.12	-	2	0.25	1
		Voriconazole	0.06	-	0.5	0.25	0.5

ン系の MCFG は広い抗真菌スペクトラムを有し、アゾール系抗真菌薬耐性株に対しても優れた活性を示し、組織移行も良好であり、臨床において優れた効果が報告されている^{1,15,16)}。

今回われわれは MCFG および最近本邦で発売された VRCZ、さらに欧米で発売されている CAS を加えた各種抗真菌薬について、2003 年以降に本邦で分離された *Candida* 属および *Aspergillus* 属の感受性を追跡調査することを目的として、前報¹⁾よりも多くの菌種でかつ多数の株を収集し、サーベイランスを実施した。

その結果、試験に用いた *Candida* 属 410 株および *Aspergillus* 属 280 株全般に対して、MCFG は高い抗真菌活性を示し、前回調査¹⁾時と比べ、MIC にほとんど変化はみ

られなかった。*Candida* 属に対しては、*C. parapsilosis*、*C. guilliermondii* などの一部の菌種を除き、きわめて低い MIC を示し、他の比較抗真菌薬に比べ高い活性を有していた。新たに調査薬剤として加えた VRCZ も *Candida* 属全般に高い活性を示したが、FLCZ に耐性を示す *C. albicans* 30 株に対する MIC は $16 \mu\text{g/mL}$ 以上と著しく高く、明らかな交差耐性が認められた。VRCZ は FLCZ に低感受性の non-*albicans* *Candida* の一部の菌株に対しては低い MIC を示した。このことは Nguyen ら¹⁷⁾ が報告している FLCZ 耐性株に対する成績と合致する。また、Barry ら¹⁸⁾ は FLCZ に自然耐性を示す *C. krusei* と *C. guilliermondii* に対しても VRCZ の MIC は低いことを報告しており、われわれの成績とよく一致する。一方、As-

pergillus 属に対しても MCFG はきわめて高い活性を有し、いずれの菌種に対しても MIC₉₀ は 0.015 μg/mL であった。アゾール系抗真菌薬のうち ITCZ および VRCZ は *Aspergillus* 属にも抗真菌活性を有することが知られているが、今回の成績からもこれら 2 薬剤の MIC は比較的 low、いずれの菌種に対する MIC₉₀ も 0.25~0.5 μg/mL であった。しかし、各菌種に対する MCFG の MIC₉₀ は 0.015 μg/mL と 1/16~1/32 低値であった。

他方、今回新たに測定に加えたキャンディン系抗真菌薬である CAS は MCFG に比べ、*Candida* 属各菌種に対する抗真菌活性が劣るものの、FLCZ 耐性株に対しても感性株同様、一定の活性を有していた。しかし、*C. guilliermondii* や分類不能であったその他の *Candida* 属に対する MIC₉₀ は 64 μg/mL を超える高い値を示し、MIC の高い菌株では CAS に対してトレーリングを起こしていることが確認された。同系統薬剤の作用機序の特性から生じるトレーリングによるものと考えられている。Odds ら¹⁹⁾ は *Candida* spp. に対し従来の判定基準となっているスコア 0 に比べ、スコア 2 の方が明らかに再現性が高く臨床効果ともよく一致することから、スコア 2 での判定を Clinical and Laboratory Standards Institute に提案し、ガイドラインとして承認される予定である。今回の MIC 測定にスコア 2 を判定基準として用いた場合（未発表データ）、*C. guilliermondii*、その他の *Candida* 属に対する CAS の MIC₉₀ はスコア 0 での判定値の >64 μg/mL から 2 μg/mL となり、同様に MCFG の *C. guilliermondii* に対する MIC₉₀ も 8 μg/mL から 1 μg/mL となった。今後、スコア 2 による判定も含め、実際の臨床効果との相関性を検討する必要があると考えられる。

MCFG は真菌細胞壁の主要な構成成分である 1,3-β-D-glucan の生合成を特異的に阻害し、ヒトではこの生合成経路は存在しないため、安全性の面からも理想的な作用機序を有する新規抗真菌薬と考えられる^{20,21)}。本邦では 2002 年 10 月に *Aspergillus* 属および *Candida* 属による深在性真菌症に対する治療薬として承認された。今回われわれが実施した多数の *Candida* 属および *Aspergillus* 属分離株の MCFG に対する感受性調査は発売前に実施した前回 2001~2002 年の成績¹⁾ および池田ら¹⁵⁾ が報告した 1990~2001 年の分離株に対する成績とほぼ同様の結果であった。今回得られた各種 *Candida* 属に対する MCFG の抗真菌活性は、Ostrosky-Zeichner ら²²⁾ が報告した血液培養から分離された *Candida* 属株の感受性調査の成績とほぼ同様な傾向であった。さらに近年の国内外の感受性成績^{23,24)} をみてもほぼ同様の傾向で、今回の結果においては、過去の報告¹⁾ と比較して本薬剤の MIC の上昇はなく、耐性化は認められなかったが、今後も継続調査が必要である。

抗真菌薬の感受性調査に関する報告は抗菌薬に比べて少ないのが現状である。しかし、真菌症、とりわけ易感

染患者に発症する深在性真菌症の頻度は増加傾向にあり、抗真菌薬の役割はますます重要になる。新しい抗真菌薬の開発とともに、耐性菌を生まない使用法を確立するためにも、今後も継続したサーベイランスの実施とモニタリングが必須であると考えられる。

文 献

- 1) 池田文昭, 中井 徹, 若杉昌宏, 他: 新鮮臨床分離 *Candida* 属, *Aspergillus* 属株の micafungin に対する感受性. 日治療会誌 51: 485~489, 2003
- 2) 日本臨床微生物学会: 「疫学研究に関する倫理指針」の施行等について. 日本臨床微生物学会誌 12: 141, 2002
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard M27-A. NCCLS, 1997
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi: Proposed standard M38-P. NCCLS, 1998
- 5) Edwards J E Jr, Bodey G P, Bowden R A, et al: International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis 25: 43~59, 1997
- 6) Denning D W, Venkateswarlu K, Oakley K L, et al: Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. Antimicrob Agents Chemother 41: 1364~1368, 1997
- 7) Law D, Moore C B, Wardle H M, et al: High prevalence of antifungal resistance in *Candida* spp. from patients with AIDS. J Antimicrob Chemother 34: 659~668, 1994
- 8) Wingard J R: Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 20: 115~125, 1995
- 9) Kami M, Kishi Y, Hamaki T, et al: The value of the chest computed tomography halo sign in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. An autopsy-based retrospective study of 48 patients. Mycoses 45: 287~294, 2002
- 10) Colombo A L, Perfect J, DiNubile M, et al: Global distribution and outcomes for *Candida* species causing invasive candidiasis: results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22: 470~474, 2003
- 11) Pfaller M A, Messer S A, Hollis R J, et al: In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolate of *Candida* spp. Antimicrob Agents Chemother 46: 1723~1727, 2002
- 12) Marr K A, Carter R A, Boeckh M, et al: Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. Blood 100: 4358~4366, 2002
- 13) Ribaud P, Chastang C, Latge J P, et al: Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. Clin Infect Dis

- 28: 322~330, 1999
- 14) Denning D W, Marinus A, Cohen J, et al: An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Funga Infections Cooperative Group. *J Infect* 37: 173~180, 1998
- 15) 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 他: キャンディン系抗真菌薬 micafungin の *in vitro* 抗真菌活性。日化療会誌 50 (Suppl 1): 8~19, 2002
- 16) 池田文昭: キャンディン系抗真菌薬ミカファンギン。真菌誌 46: 217~222, 2005
- 17) Nguyen M H, Yu C Y: Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant *Candida* isolates: *in vitro* efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 42: 253~256, 1998
- 18) Barry A L, Brown S D: *In vitro* studies of two triazole antifungal agents (voriconazole [UK-109, 496] and fluconazole) against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1948~1949, 1996
- 19) Odds F C, Motyl M, Andrade R, et al: Interlaboratory comparison of results of susceptibility testing with caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 42: 3475~3482, 2004
- 20) 山口英世, 西山彌生, 内田勝久, 他: Micafungin の *Candida albicans* および *Aspergillus fumigatus* に対する作用機序の生化学的および形態学的研究。日化療会誌 50 (Suppl 1): 20~29, 2002
- 21) 東 純一, 中原邦夫, 加賀山彰, 他: Micafungin の高用量での薬物動態試験。日化療会誌 50 (Suppl 1): 155~184, 2002
- 22) Ostrosky-Zeichner L, Rex J H, Pappas P G, et al: Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 3149~3154, 2003
- 23) Guinea J, Pelaez T, Alcalá L, et al: Antifungal susceptibility of 596 *Aspergillus fumigatus* strains isolated from outdoor air, hospital air, and clinical samples: analysis by site of isolation. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 3495~3497, 2005
- 24) 力丸 徹, 米光純子, 嶋田亜希子, 他: 真菌血症より分離された *Candida* に対する各種抗真菌薬の *in vitro* 抗真菌活性。感染症学雑誌 79: 20~24, 2005

Susceptibility survey of fresh clinical isolates of *Candida* and *Aspergillus* species to micafungin and seven other antifungal agents

Intetsu Kobayashi¹⁾, Masahiro Wakasugi²⁾, Fumiaki Ikeda²⁾, Miyuki Hasegawa¹⁾,
Makoto Suzuki¹⁾, Hisanori Horita²⁾ and Kiyoshi Sakai²⁾

¹⁾Chemotherapy Division, Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Inc.,
3-30-1 Shimura, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

²⁾Post Marketing Product Development, Astellas Pharma Inc.

We tested 690 strains – 410 strains of 6 *Candida* species and 280 strains of 4 *Aspergillus* species – isolated from patients suspected of having fungal infections in medical institutions in Japan for about 2 years between February 2003 and November 2004 for susceptibility to micafungin and 7 other antifungal agents. MICs of these antifungal agents for *Candida* species and *Aspergillus* species were determined by broth microdilution based on NCCLS M27-A and NCCLS M38-P. Antifungal agents tested were micafungin (MCFG), amphotericin B (AMPH-B), fluconazole (FLCZ), itraconazole (ITCZ), miconazole (MCZ), 5-fluorocytosine (5-FC), caspofungin (CAS), and voriconazole (VRCZ). MICs of MCFG for 130 strains of *Candida albicans*, including FLCZ-resistant strains, and 50 strains each of *Candida tropicalis* and *Candida glabrata* were 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or less and were the lowest in all antifungal agents tested. MICs of MCFG for 50 strains each of *Candida parapsilosis* and *Candida guilliermondii* were 2-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and some strains exhibited slightly higher MICs. MICs of VRCZ for these strains were 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or less and were the lowest in all antifungal agents tested.

MIC₉₀s of MCFG for 100 strains of *Aspergillus fumigatus* were 1/16 those of ITCZ and VRCZ and 1/32 those of CAS. A similar trend was seen in the other 180 strains of *Aspergillus* species, i.e., MICs of MCFG for these strains were the lowest in all antifungal agents tested, and no strains showed more than 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ MICs.

These results suggest that the antifungal activity of MCFG against *Candida* and *Aspergillus* species isolated in recent years is the most potent compared to those of antifungal agents currently available in Japan and CAS used in the United States and Europe, and that MCFG is useful in the treatment of mycosis due to these fungi.