

【総 説】

血液疾患領域での voriconazole の位置づけ

吉 田 稔

帝京大学溝口病院第4内科*

(平成17年7月8日受付・平成17年9月27日受理)

わが国における急性骨髄性白血病患者の調査においても、また造血幹細胞移植においても、アスペルギルス属、カンジダ属を中心とした真菌感染症がみられ、その死亡率の高さが問題となっていた。

アンケート調査によると、白血病における抗真菌薬療法においては、予防的投与では amphotericin B (AMPH-B) と fluconazole (FLCZ) が、経験的治療においては FLCZ が主に用いられていた。またアスペルギルス症の標的治療では AMPH-B が主に用いられていたが、AMPH-B の副作用を考慮してか、必ずしも十分量を投与されているとはいえない状況であった。Voriconazole は、FLCZ と類似の構造をもつ新規のアゾール系抗真菌薬で、FLCZ 低感受性または非感受性のカンジダ属や、アスペルギルス属、クリプトコックス症など幅広く強力な抗菌活性を有する。今後、特に経験的治療や、カンジダ属、アスペルギルス属に対する標的治療薬として期待される。

Key words: voriconazole, hematology, aspergillus, prophylaxis, empiric therapy, targeted therapy

悪性の血液疾患や骨髄移植に合併する深在性真菌症は重篤例が多く、死にいたる場合も少なくない。血液疾患において遭遇する機会が多いのはカンジダ症およびアスペルギルス症である。特に侵襲性肺アスペルギルス症の頻度が高いが、本疾患は予後不良となることが多く、現時点では決め手となるような治療法はないのが現状である。

Voriconazole (VRCZ) は、fluconazole (FLCZ) と類似の構造をもつ、新規のアゾール系抗真菌薬である。FLCZ 低感受性または非感受性のカンジダ属や、アスペルギルス属、クリプトコックス症など幅広く強力な抗菌活性を有し¹⁻³⁾、侵襲性肺アスペルギルス症をはじめとする重篤な深在性真菌症治療薬として期待されている。

ここでは、VRCZ が現在最も望まれている血液疾患領域において、どのような位置づけになるかについて考察する。

I. わが国の急性白血病における感染症合併の現状

JALSOG の報告より

わが国における白血病研究グループである Japan Adult Leukemia Study Group (JALSOG) のプロトコール JALSOG AML87/89⁴⁾において、1987～1991年の結果を集計したところ、急性骨髄性白血病(AML)577例中、感染症の合併は542例(94%)で、原因菌が判明した121例(21%)中、真菌感染症の占める割合は27例(22%)、全例中では4.7%であった。敗血症(菌血症または真菌血症)を発症したのは68例(12%)で、このうち真菌血症は11例(16%)であり、その内訳は、カンジダ症9例、ムーコル症およびクリプトコックス症が1例であった。

真菌血症全体の死亡率は55%と、敗血症全体の死亡率27%、またグラム陽性菌による菌血症の死亡率18%、グラム陰性菌による菌血症の死亡率26%などに比べて非常に高く、真菌血症の死亡率の高さが明らかとなった(Table 1)。

本報告では、肺炎の合併が142例と多くみられたが、原因菌が判明した47例中、真菌性肺炎は18例(38%)を占め、その内訳はアスペルギルス症が7例、カンジダ症6例、その他5例であり、おのおのの死亡率は29%、50%、20%であった。肺炎の死亡率は32%と高いものであったが、敗血症を伴う肺炎の死亡率は50%とより高く、中でも真菌血症を伴う肺炎の死亡率は80%と顕著に高いことが示された。また敗血症を伴わない肺炎においても、アスペルギルス症では死亡率29%と高値であった(Table 2)。

これは約10年前の報告であるが、全体的な状況は現在でもさほど変化はないと考えられる。

II. わが国の移植領域における感染症合併の現状

全国アンケート調査より

造血幹細胞移植領域については、2001年に実施された全国アンケート調査がある⁵⁾。この結果をみると、移植症例935例中37例(4.0%)に真菌症がみられ、確定診断(Proven)13例、真菌症疑い例(Probable)24例であった。移植の種類別にみると、自家造血幹細胞移植(Auto-SCT)は367例中1例(0.3%)、同種造血幹細胞移植(Allo-SCT)は414例中25例(6.0%)、骨髄非破壊的移植(Reduced

* 神奈川県川崎市高津区溝口383

Table 1. Pathogens causing fungemia

Organism	No. of patients	No. of deaths (%)
Gram-negative bacteria	28	5 (17.9)
Gram-positive bacteria	27	7 (25.9)
Fungi	11	6 (54.5)
<i>Candida</i>	8	3
<i>Candida albicans</i>	1	1
<i>Mucor</i>	1	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	1
Polymicrobial	2	0 (0)
Total	68	18 (26.5)

Table 2. Pathogens causing pneumonia

Organism	No. of patients	No. of deaths (%)
Microbiologically documented pneumonia with bacteremia / fungemia		
Gram-negative bacteria	5	1 (20)
Gram-positive bacteria	3	2 (66.7)
Fungi	5	4 (80)
<i>Candida</i>	3	2
<i>Candida albicans</i>	1	1
<i>Mucor</i>	1	1
Polymicrobial	1	0 (0)
Subtotal	14	7 (50)
Microbiologically documented pneumonia		
Gram-negative bacteria	8	4 (50)
Gram-positive bacteria	8	2 (25)
Fungi	13	2 (15.4)
<i>Aspergillus</i>	7	2
<i>Candida albicans</i>	2	0
Unknown	4	0
Polymicrobial	4	0 (0)
Subtotal	33	8 (24.2)
Total	47	15 (31.9)

Intensity Stem Cell Transplantation: RIST), いわゆるミニ移植は154例中11例(7.1%)であった。Auto BMTにおける感染症が少ないのは, GVHDが起こらず, 免疫抑制薬やステロイドが投与されないためである。菌種別にみると, カンジダ症9例のうち *Candida albicans* 4例, *C. glabrata* 2例, *C. tropicalis* 1例, *C. inconspicua* 1例, *C. lusitaniae* と *C. guilliermoudi* が1例であった。*C. albicans* 血症の死亡率は50%であった。移植領域ではやはりアスペルギルス症が16例と多くみられ, 死亡率は50%であった。ムーコル属とフサリウム属が各1例で, 詳細不明が10例であった。

III. 血液疾患領域における抗真菌薬の使用状況

血液疾患領域における抗真菌薬の使用時期 (Fig. 1) はいくつか考えられる。まず, 血液疾患患者はハイリスク症例であるので, 抗菌薬や抗真菌薬の予防的投与が考え

られる。また, 発熱がみられる症例では抗菌薬の empiric therapy (経験的治療) を行う。3, 4日後の効果判定で解熱がみられなければ, 抗菌薬の変更も考えられるが, 重篤例やすでに抗菌薬の併用療法を行っている場合には真菌症を疑い, 抗真菌薬による治療を開始する。さらに原因菌が明らかな場合は標的治療を行う。この3種の治療の中で最も多いのは経験的治療である。

わが国における抗真菌薬の使用状況について, JALSG による急性骨髄性白血病における感染症対策の実態調査より検討した⁶⁾。本調査は, JALSG 参加196施設中125施設より回答を得た, 全国規模のアンケート調査である。なおこれは2001年のアンケートであり, 当時は micafungin (MCFG) の上市前である。まず予防的投与については, FLCZ 投与が41%, amphotericin B (AMPH-B) のシロップ薬投与が42% とこの2薬剤が大半を占め, itra-

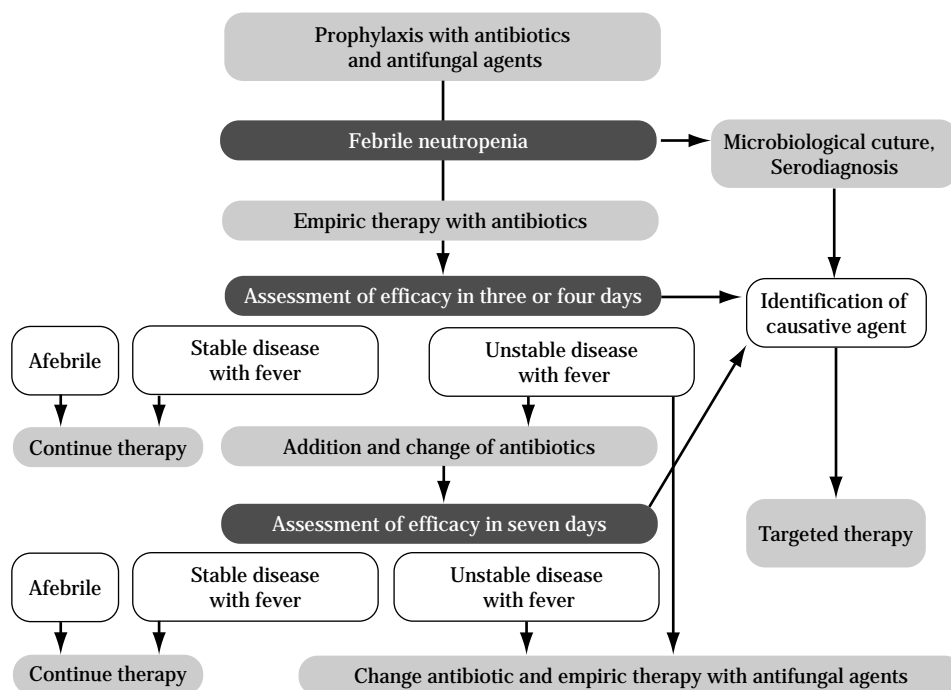


Fig. 1. Guideline for timing of antifungal drug therapy in patients with febrile neutropenia.

Table 3. Antibacterial and antifungal prophylaxis

Antibacterial agents (%)	
① Polymyxin-B	31
② Sulfamethoxazole-trimethoprim	16
③ New-quinolones	38
④ Combination	4
⑤ Others	6
⑥ None	6
Antifungal agents (%)	
① AMPH-B 300-600 mg/day	22
② AMPH-B 1,200-2,400 mg/day	20
③ FLCZ 100-200 mg/day	39
④ FLCZ 400 mg/day	2
⑤ ITCZ 200 mg/day	10
⑥ Others	4
⑦ None	3

n = 125

conazole (ITCZ) は 10% , また予防的投与は行わないという施設は 3% であった (Table 3) 。 経験的治療としては FLCZ が 66% , AMPH-B が 28% と , 多くの症例で FLCZ が選択されていた。また *C. albicans* による敗血症においては , 比較的安定した病状では FLCZ が 59% , AMPH-B が 35% と FLCZ が多く , 病状が不安定の場合は逆に AMPH-B が 57% , FLCZ が 26% と , AMPH-B がより多く選択されていた (Table 4) 。 わが国では , 欧米に比べて FLCZ が第一選択薬となることが多く , AMPH-B は重症例に対し選択される傾向がみられた。これは , AMPH-B の副作用が懸念されているためと考えられた。

侵襲性肺アスペルギルス症においては , 多くの症例で

AMPH-B が用いられているが , 投与量をみると , 0.5 mg/kg を投与している施設は 34% , 0.7 mg/kg が 21% , 1 mg/kg 以上が 40% であり , また投与方法も少量からの漸増法が 83% を占め , 必ずしも十分量投与されているとはいえない状況であった。これも同様に , AMPH-B の副作用が問題となっているためと考えられた。

IV . 血液疾患領域における VRCZ の位置づけ

上述したように , 血液疾患領域において , 深在性真菌症は死亡率を高める重大な問題である。わが国においては抗真菌薬の選択肢が必ずしも十分ではなく , より有効性および安全性の高い新規薬剤が求められていたが , 2002 年に MCFG が , また 2003 年に fosfluconazole (F-FLCZ) が上市され , さらにいくつかの薬剤がすでに国内臨床試験を終了するなど , ここ数年の間にラインナップが大きく充実すると考えられる。

新規薬剤の中でも VRCZ は , 抗アスペルギルス薬として最も期待されている薬剤である。海外で行われた無作為化前向き第 III 相臨床試験において , 免疫抑制状態にある患者の侵襲性アスペルギルス症を対象に , VRCZ と従来の標準治療薬である AMPH-B とが比較され , 12 週後の有効率は 53% 対 32% , また生存率は 71% 対 58% と , いずれも VRCZ が有意に高かった⁷⁾。この結果より , 現在欧米では , VRCZ がアスペルギルス症の第一選択薬となっている。また VRCZ は , *C. albicans* , non-*albicans Candida* を含めたカンジダ属にも強い抗真菌活性を有している。海外では好中球非減少患者のカンジダ血症を対象とした第 III 相臨床試験における結果から , VRCZ はカンジダ症における第一選択の適応も拡大された。

Table 4. Antifungal therapy for deep fungal infections

Antifungal agent	Empiric therapy (%)	Candidemia (stable disease) (%)	Candidemia (unstable disease) (%)	Invasive pulmonary aspergillosis (%)
① AMPH-B 0.5 mg/kg div.	23	27	36	34
② AMPH-B 0.7 mg/kg div.	1	4	8	10
③ AMPH-B 1 mg/kg div.	4	4	13	33
④ AMPH-B 1.5 mg/kg div.				2
⑤ FLCZ 200 mg div.	28	14	3	
⑥ FLCZ 400 mg div.	38	45	23	
⑦ ITCZ 200 mg po.	2	1	0	2
⑧ ITCZ 400 mg po.	3	3	3	
⑨ miconazole 1,200 mg div.			11	
⑩ AMPH-B 0.7 mg/kg div. + FLCZ 400 mg div.			1	1
⑪ AMPH-B 0.7 mg/kg div. + flucytosine 100 mg po.			1	10
⑫ AMPH-B 0.7 mg/kg div. + miconazole 1,200 mg div.				
⑬ AMPH-B 1mg/kg div. + flucytosine 100 mg po.				1
⑭ AMPH-B 1 mg/kg div. + ITCZ 200 mg po.				6
⑮ Others	0	2	2	1

Table 5. Use of antifungal agents in patients with neutropenia

Drug	Prophylaxis	Empiric therapy	Targeted therapy
AMPH-B po	C, A		
AMPH-B iv			C, A
FLCZ po	C		
FLCZ iv			C
ITCZ (capsule) po	C, A		
MCFG iv			C, A
VRCZ po	C, A		
VRCZ iv			C, A

C, anti-Candida; A, anti-Aspergillus; , uncertain; , effective; , first choice, if Aspergillus infection unlikely

今後、わが国に VRCZ が登場した際の使用方法について示した (Table 5)。まず予防的投与については、特に移植領域でのカンジダ症に対しては FLCZ が今後もゴールドスタンダードと考えられる。それに対して、経験的治療では、従来は AMPH-B と FLCZ が使用されていたが、2002 年に発売された MCFG が、この領域で汎用されている。また新規薬剤であるリポソーム AMPH と VRCZ とを比較した海外における試験において、breakthrough fungal infection は 5% 対 2% 以下と VRCZ が優れているとの結果が得られており、今後の VRCZ, MCFG およびリポソーム AMPH の位置づけが注目される。

一方、標的治療については、特にアスペルギルス症に対する VRCZ への期待が非常に大きく、その第一選択薬としての位置づけはすでに確立しているといえる。今後はカンジダ症に対し、標的治療または経験的治療におい

て VRCZ をどのように位置づけるべきかについて、既存薬や MCFG と比較検討していくことが必要であろう。

文 献

- 1) Epinel-Ingroff A: In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109, 494) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging pathogens. *J Clin Microbiol* 36: 198 ~ 202, 1998
- 2) Johnson L B, Kauffman C A: Voriconazole: a new triazole antifungal agents. *Clin Infect Dis* 36: 630 ~ 637, 2003
- 3) Maesaki S, Iwakawa J, Higashiyama Y, et al: Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109496), against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *J Infect Chemother* 6: 101 ~ 103, 2000
- 4) Yoshida M, Tsubaki K, Kobayashi T, et al: Infectious complications during remission induction therapy in

- 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. *Int J Hematol* 70: 261 ~ 267, 1999
- 5) Imataki O, Kami M, Kim S W, et al: A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant* 33: 1173 ~ 1179, 2004
- 6) 吉田 稔, 秋山 暢, 高橋正知, 他: 急性白血病の化学療法後に合併する感染症対策の現状 Japan Adult Leukemia Study Group の実態調査の解析. *日化療会誌* 51: 703 ~ 710, 2003
- 7) Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408 ~ 415, 2002

Positioning of voriconazole in hematology

Minoru Yoshida

Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Mizonokuchi Hospital,
3 8 3 Mizonokuchi, Takatsu, Kawasaki, Kanagawa, Japan

In Japan, fungal infections, predominantly by *Aspergillus* and *Candida*, are a major cause of mortality in patients with acute myelogenous leukemia and after hematopoietic stem cell transplantation. A questionnaire revealed that antifungal therapy in leukemia, patients, Amphotericin B (AMPH-B) or fluconazole (FLCZ) was chiefly used for prophylaxis and that FLCZ was predominantly used for empiric treatment. AMPH-B was chiefly used for targeted therapy against aspergillosis, but was often administered in insufficient doses, probably because of concern about side effects. Voriconazole is a new azole antifungal agent that has a structure similar to that of FLCZ and has strong activity against a wide range of fungi with low or no susceptibility to FLCZ, including *Candida*, *Aspergillus*, and *Cryptococcus*. It is promising for targeted therapy, and may also be appropriate for empiric treatment of candidiasis or aspergillosis.