

## 【原著・臨床】

## 発熱性好中球減少症に対する micafungin による経験的治療例

石川 崇彦<sup>1)</sup>・高田 徹<sup>1)</sup>・友寄 毅昭<sup>2)</sup>・増田 昌人<sup>2)</sup>・仲地佐和子<sup>2)</sup>・古賀 震<sup>3)</sup>  
塚田 順一<sup>4)</sup>・松浦 愛<sup>4)</sup>・宇都宮 興<sup>5)</sup>・佐分利能生<sup>6)</sup>・田村 和夫<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福岡大学医学部内科学第一\*, <sup>2)</sup>琉球大学医学部第二内科

<sup>3)</sup>天草中央総合病院 (静岡県立大学短期大学部第一看護学科)

<sup>4)</sup>産業医科大学第一内科, <sup>5)</sup>今村病院分院, <sup>6)</sup>大分県立病院

(平成 17 年 11 月 5 日受付・平成 18 年 1 月 30 日受理)

抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症に対する Micafungin (MCFG) の経験的治療についてその有効性と安全性を検討した。成人造血器疾患や固形癌で化学療法施行後に発熱性好中球減少症を来し、抗緑膿菌作用を有する広域抗菌薬使用にもかかわらず発熱が持続する症例に適切な検査を行った後 MCFG の投与を行った。MCFG の投与量は主治医の判断により 50 mg/日から 150 mg/日を 1 日 1 回投与として最大 300 mg/日まで投与可能とした。MCFG は重大な副作用が認められない限り最低 7 日間投与して、全身状態、画像検査、血液学的検査を行い主治医による総合効果判定を行った。本研究は九州血液疾患治療研究会(K-HOT)による多施設共同試験とした。期間は 2003 年 4 月以降 2 年間の前向き研究とした。対象症例は 13 例(男性 4 名, 女性 9 名), 基礎疾患は造血器疾患が 12 例, 乳癌が 1 例で, MCFG 投与開始時の好中球数は, 100/ $\mu$ L 未満が 6 例, 100/ $\mu$ L~500/ $\mu$ L 未満が 4 例, 1,000/ $\mu$ L 以上が 3 例であった。総合評価では有効が 11 例 (85%) であり無効が 2 例 (15%) であった。無効例のうち 1 例は MCFG の投与を継続し 14 日目には有効と判断, 他の 1 例は肝障害のため 7 日目に MCFG の投与を中止した。臨床試験中の真菌感染による死亡例はなく, 抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症に対し MCFG は有効で安全な抗真菌薬であることが示唆された。

**Key words:** febrile neutropenia, micafungin, empiric therapy

悪性造血器疾患や固形癌の化学療法後にしばしばみられる好中球減少に伴う発熱(発熱性好中球減少症[Febrile neutropenia; FN])が発症した場合, 一般的には抗緑膿菌作用を有する広域抗菌薬が投与される。それにもかかわらずわれわれの以前の研究から約 1/3 の症例で発熱の持続を認めることがわかって<sup>1)</sup>。その際発熱の原因を検索しても不明なことが多い。一方で剖検例では真菌感染による死亡が多いことから *Aspergillus* 属や *Candida* 属をはじめとする真菌感染症の可能性を否定できず, ガイドライン<sup>2)</sup>に従い Fluconazole (FLCZ) や Amphotericin B (AMPH-B) 等の抗真菌薬がエンピリック(経験的)に投与される。しかし FLCZ は *Aspergillus* 属に無効であり, FLCZ 耐性の *Candida glabrata* や *Candida krusei* といったいわゆる non-albicans *Candida* による感染症も念頭においておかなければならない。また AMPH-B はその幅広い抗真菌活性の反面で腎障害や infusion reaction といった副作用があり, 基礎疾患や化学療法の使用により全身状態の悪い患者への使用が躊躇される。最近本邦で導入された Candin 系抗真菌薬は真菌の細胞壁の合成酵素である 1,3- $\beta$ -D-glucan 合成酵素の阻害薬で, *Candida* 属に対しては殺菌的に, *Aspergillus* 属に対しては静菌的に作用する。欧米では Caspofungin

が臨床応用され, FN に対するエンピリックな治療薬として liposomal Amphotericin B (本邦未発売) との比較検討で同等の有効性と優れた忍容性が確認されている<sup>3)</sup>。Micafungin (MCFG) は本邦で開発された新しい Candin 系抗真菌薬で, Caspofungin と同様 *Aspergillus* 属や *Candida* 属に対し高い抗真菌活性と高い安全性が認められている。造血幹細胞移植の好中球減少期における侵襲性真菌感染症発症予防において FLCZ に比べ MCFG が有効であったと報告されている<sup>4)</sup>。今回, 成人造血器疾患や固形癌患者に対する化学療法後にみられる FN で, 抗菌薬不応性の発熱が持続する例に MCFG を投与し, その有効性および安全性を検討することにした。すなわちエンピリックな治療薬としての本薬剤の位置づけを検討した。

## I. 対象と方法

成人造血器疾患で抗菌薬不応性の発熱がある患者, または造血器悪性疾患や固形癌で化学療法施行後に FN を来し, ガイドライン<sup>2)</sup>に基づく適切な抗菌薬を使用したにもかかわらず発熱(最高腋窩体温 37.5°C 以上)が持続する症例を対象とした。抗菌薬としてはセフェピムまたはカルバペネム系抗菌薬±アミノグリコシド系抗菌薬を使

Table 1. Clinical efficacy

case	MCFG (mg/day)	Dur. (days)	Neut. (/μL)	BT (°C)		CRP (mg/dL)		BDG (mg/dL)		outcome	efficacy
				day 1	day 7	day 1	day 7	day 1	day 7		
1	300	12	468	39.1	39.3	16	9.9	5.9	< 5.0	survival	not effective
2	150	8	54	38.0	36.9	1.0	0.2	5.0	N.D.	survival	effective
3	150	8	210	38.1	37.4	21.6	1.7	N.D.	N.D.	survival	effective
4	150	7	84	38.9	36.8	6.4	0.8	66.2	44.1	survival	effective
5	150	7	0	38.8	36.8	21.2	13.4	42.5	87.7	survival	not effective
6	150	10	176	39.0	37.0	6.5	6.7	3.8	5.4	survival	effective
7	150	13	0	38.4	36.4	9.3	2.6	6.9	7.0	survival	effective
8	150	10	0	38.2	37.0	3.6	0.9	3.6	7.6	survival	effective
9	150	30	0	39.8	37.2	6.3	0.6	39.6	23.3	survival	effective
10	150	58	6,160	39.1	37.4	5.5	1.7	11.6	N.D.	survival	effective
11	75	13	215	38.3	38.0	2.6	3.4	5.0	N.D.	survival	effective
12	75	7	13,993	38.4	36.7	7.5	2.9	9.8	N.D.	survival	effective
13	75	12	5,317	38.3	37.1	0.9	0.2	N.D.	5.0	survival	effective

MCFG; Micafungin

Dur.; duration of administration of MCFG

Neut.; number of neutrophils

BDG; 1-3-β-D glucan

用し、5~7日間発熱が持続して改善がみられない場合に文書による同意を得た後にMCFGを開始した。ただし、MCFGに過敏症の既往歴のある例や、全身状態の悪い例、妊婦および授乳中の例、肝腎障害の強い例、16歳未満の例は除外した。また投与開始時の好中球数について特に除外項目は設けなかった。投与開始時には血算、血液生化学、CRP検査の他、1,3-β-D-glucan、ガラクトマンナン抗原、カンジダ抗原といった血清真菌検査、胸部X線写真、胸部CT等の適切な画像検査、血液培養、感染巣と考えられる部位からの検体採取とグラム染色、培養を行い細菌、真菌感染症の有無について評価した。MCFGの投与量は主治医の判断により50 mg/日から150 mg/日を1日1回投与として最大300 mg/日まで投与可能とした。MCFGは重大な副作用が認められない限り最低7日間投与して、臨床症状・身体所見、画像所見ならびに、真菌学的検査所見の改善度をもとに、主治医による判定ならびに試験終了時の調査票から総合的に有効、無効の効果判定を行った。有効な場合は患者の好中球数を勘案し全身状態ならびに炎症所見が改善するまでMCFGを投与し、無効な例ではMCFGを増量または他の抗真菌薬へ変更した。起炎真菌が分離されMCFG抵抗性と判明した場合には他の有効な抗真菌薬に変更し脱落症例とした。またMCFG投与期間中は抗真菌薬の変更およびヒトグロブリン製剤の投与は原則不可とし、顆粒球コロニー増殖因子製剤(G-CSF)の投与は主治医の判断により可能とした。本研究は九州血液疾患治療研究会(K-HOT)による多施設共同オープン試験とし、登録期間は2003年4月から以降2年間の前向き研究とした。

## II. 結 果

### 1. 対象症例

対象症例は計13例、性別は男性4名、女性9名、年齢

中央値は63歳(20歳~84歳)であった。基礎疾患の内訳は血液疾患が12例、固形癌が1例(乳癌)で、基礎疾患に対する治療は、再寛解導入が5例、初回寛解導入が3例、寛解後強化療法が1例、自己末梢血幹細胞採取が1例、同種末梢血幹細胞移植が1例、成人T細胞性白血病および重症再生不良性貧血で抗真菌薬に不応性の発熱を認めた例がそれぞれ1例であった。MCFG投与開始時の好中球数については、100/μL未満の高度好中球減少例が6例と最多であり、100/μL以上から500/μL未満の好中球減少例が4例、1,000/μL以上が3例であった。またMCFG投与時に11例(85%)でG-CSFが併用された。参加登録施設は計6施設であり、施設間での登録例数には明らかな偏りはみられなかった。

### 2. MCFGの投与量、投与期間

MCFGの初期投与量は150 mg/日が9例、75 mg/日が3例、300 mg/日が1例であった(Table 1)。その後300 mg/日から150 mg/日へ(case 1)、150 mg/日から100 mg/日へ(case 9)減量された症例がそれぞれ1例、150 mg/日から300 mg/日へ(case 10)、75 mg/日から150 mg/日へ(case 11)増量された症例がそれぞれ1例あった。MCFGの投与期間については、7日間が3例で最多であった。2例で30日以上長期投与がなされたが、共にCTにて肺に浸潤影を認めたためMCFGが長期投与された。

### 3. 臨床効果

体温はMCFG投与開始時の平均38.6±0.5°Cから投与7日目には平均37.2±0.7°Cへ改善した。CRPはMCFG投与開始時の平均8.7±7 mg/dLから投与7日目の平均3.5±4 mg/dLへ低下傾向を認めた。1,3-β-D-glucanは治療前後で比較可能な症例が7例(case 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9)でMCFG投与開始時と投与7日目で差は認められ

なかった。3例 (case 1, 7, 9) で MCFG 投与開始時の CT にて肺野浸潤影が認められたが共に MCFG 投与後に改善を認めた。この3例は侵襲性肺 *Aspergillus* 症との確定診断例や臨床診断例の基準を満たしていないが<sup>4)</sup>、血清検査において1例 (case 9) 1,3-β-D-glucan の上昇 (39.6 pg/mL) が認められ真菌症疑い例と診断した。1例 (case 10) で MCFG 投与17日目に施行した胸部 CT 検査にて小空洞性の多発性集簇像を認めたが、MCFG の継続投与により消失した。この症例では MCFG 投与前の CT 検査が施行されていないので確定的なことはいえないが MCFG が肺炎の改善に寄与した可能性はある。ガラクトマンナン抗原が検査された症例は4例であったが、MCFG 投与前後の両方で検査された例はなかった。このうち2例では MCFG 投与開始から7日目前後に cut-off index 0.5 以上とすると 0.6, 0.7 と陽性であったが、その後明らかな肺アスペルギルス症を発症することもなく軽快した。またカンジダ抗原が測定された例は3例あったがすべて陰性であった。またカンジダ抗原が測定された例は3例あったがすべて陰性であった。MCFG 投与前の血液培養検査で真菌が陽性となった症例はなく、その後全身状態が改善した多くの症例では追加の血液培養がなされなかったため真菌血症については明確には確認されなかったが、新たな真菌感染症発症例は認められなかった。

#### 4. 副作用

1例 (case 5) で MCFG 150 mg/日の投与開始7日目に AST, ALT の上昇 (AST 8 IU/L から 115 IU/L, ALT 8 IU/L から 206 IU/L) を認め投与を中止したが、その後肝機能障害はすみやかに改善した。その他の症例では明らかな副作用は認められなかった。

#### 5. 総合臨床効果

有効が11例 (85%) であり無効が2例 (15%) であった (Table 1)。無効例の1例 (case 1) は MCFG の投与を継続し14日目には有効と判断された。他の1例 (case 5) は肝障害を認めたため7日目に MCFG の投与を中止した。この症例では抗真菌薬が FLCZ に変更され解熱傾向と全身状態の改善を認めた。フォロー期間中の死亡例は認めなかった。また MCFG 投与開始時の好中球数と7日目の有効性の判定との関係では、好中球数 100/ $\mu$ L 未満の症例6例中で有効例は5例、好中球数 100/ $\mu$ L 以上 500/ $\mu$ L 未満の症例4例中で有効例は3例であった。また発熱性好中球減少症患者のリスク分類に用いられる予測モデルによる層別化<sup>6)</sup>を行った結果 low risk 5例, high risk 8例であり、それぞれの群での有効例は low risk 4例, high risk 7例であった。

### III. 考 察

今回解析の対象となった13例は MCFG 投与開始時に真菌感染症と確定または臨床診断の基準を満たした症例は認めなかった。MCFG 投与開始時および投与中に肺野

に浸潤影を指摘された症例を4例認めたが、いずれも広域の抗菌薬が同時に投与されていること、また経過中にいずれの症例も好中球数の回復を認めているため、肺の浸潤影の改善と MCFG の投与との間に明確な因果関係を認めることはできなかった。また4例いずれの症例も CT 検査にて halo sign や air crescent sign 等の侵襲性肺 *Aspergillus* 症を示唆する所見は認められなかった。MCFG の投与量は推奨量が不明で、保険に認められた用法・用量も 50~300 mg/日まで幅がある。本研究では 150 mg/日の例が最多であったが、75~300 mg/日まで使用され MCFG の投与量の多少にかかわらず MCFG の投与中に真菌による新たな感染症、所謂ブレイクスルー感染症は認められなかった。症例の背景と症例による投与量にばらつきがあり、症例も少ないことから確定的な結論を論じることはできないが、死亡例を認めなかったことと併せて MCFG の抗菌薬不応性 FN における有効性が示唆された。

ただし MCFG は接合菌類や *Trichosporon asahii* に対しては無効であり<sup>7)</sup>、今回の症例ではその発症はなかったが、使用にあたってはそのことを念頭におく必要がある。MCFG は比較的副作用が少ない薬剤であるが、開発段階から肝機能障害が認められることが報告されている。本研究でも MCFG 投与中に肝機能障害が1例認められたが MCFG の投与中止によりすみやかに改善した。本薬剤使用中は定期的な肝機能検査が必要であることを示唆している。有効性については有効率が 85% で認められ、好中球数が 100/ $\mu$ L 未満の高度の好中球減少症例においても6例中5例が有効であり、本薬剤の有用性を示唆するもので、また死亡例は認められなかった。

本研究の問題点として組織学的に真菌が証明された確定診断例または臨床診断例がなかったことが挙げられるが、副反応が少なかったこと、真菌症疑い例を含め臨床的な改善が認められ、死亡例がなかったことより抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症に対するエンピリック治療において MCFG は、その有効性、安全性のうえからも優れた抗真菌薬の一つであると考えられた。今後さらなる症例の蓄積を行い、有効率、安全性についての検討を進めると共に、適性投与量、投与期間についても前向きの検討を加える必要がある。

### 文 献

- 1) Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, et al: Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: comparative study. *Am J Hematol* 71: 248~255, 2002
- 2) Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34: 730~751, 2002
- 3) Walsh T J, Tepler H, Donowitz G R, et al: Caspo-

- fungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 351: 1391~1402, 2004
- 4) van Burik J A, Ratanatharathorn V, Stepan D E, et al: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 39: 1407~1416, 2004
- 5) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン。p. 17, 2003
- 6) Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E B, et al: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 18: 3038~3051, 2000
- 7) Tawara S, Ikeda F, Maki K, et al: In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 57~62, 2000

## The efficacy of Micafungin as an empiric therapy for febrile neutropenic patients refractory to antibacterial agents

Takahiko Ishikawa<sup>1)</sup>, Tohru Takata<sup>1)</sup>, Takeaki Tomoyose<sup>2)</sup>, Masato Masuda<sup>2)</sup>,  
Sawako Nakachi<sup>2)</sup>, Shin Koga<sup>3)</sup>, Junichi Tsukada<sup>4)</sup>, Ai Matsuura<sup>4)</sup>,  
Atae Utsunomiya<sup>5)</sup>, Yoshio Saburi<sup>6)</sup> and Kazuo Tamura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine,  
7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka, Japan

<sup>2)</sup>Second Department of Internal Medicine, Ryukyu University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Internal Medicine, Amakusa Chuo General Hospital  
(University of Shizuoka, Junior College, Department of Nursing Section of Hematology and Oncology)

<sup>4)</sup>First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health

<sup>5)</sup>Department of Internal Medicine, Imamura Bun-in Hospital

<sup>6)</sup>Department of Internal Medicine, Oita Prefectural Hospital

We evaluated the efficacy and safety of Micafungin (MCFG) as an empiric therapy for febrile neutropenic patients refractory to antibacterial agents. MCFG was administered to patients with either adult hematopoietic disease or solid tumors refractory to anti-microbial agents which are known to be effective for *Pseudomonas aeruginosa* after performing appropriate laboratory tests and imaging studies. The MCFG doses ranged from 50 mg to 150 mg once daily, including 300 mg once daily if judged to be necessary by the doctor. MCFG was administered for at least seven days unless any adverse events were observed. The clinical efficacy of MCFG was determined by the doctor based on the general status and from the results of imaging and laboratory tests for each patient. This study was carried out prospectively by the Kyushu Hematology Organization for Treatment (K-HOT) Study Group as a multicentric trial for two years from April 2003. Thirteen cases were analysed (4 males and 9 females) consisting of 12 cases with hematopoietic disease and one case with breast cancer. The patients were classified according to the number of neutrophils that they demonstrated, namely, 6 cases  $<100/\mu\text{L}$ , 4 cases  $100/\mu\text{L} \sim 500/\mu\text{L}$  and 3 cases  $>1,000/\mu\text{L}$ , respectively. Efficacy was observed in 11 cases (85%) and the regimen was ineffective in 2 cases (15%). In one of the ineffective cases, MCFG was continued and judged to be effective on the fourteenth day. In the other ineffective case, however, MCFG was discontinued on the seventh day due to liver damage. No fatality occurred during the administration of MCFG, suggesting that MCFG is a safe and effective antifungal agent for patients with febrile neutropenia refractory to antibacterial agents.