

氏名	平田裕二
(ふりがな)	(ひらた ゆうじ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 号
学位審査年月日	平成 24 年 2 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	Antifungal prophylaxis with micafungin in neutropenic patients with hematological malignancies (悪性造血器疾患患者における好中球減少時の micafungin を用いた真菌感染症発症予防についての検討)
論文審査委員	(主) 教授 佐野 浩一 教授 浮村 聡 教授 朝日 通雄 教授 玉井 浩

### 学位論文内容の要旨

《緒言および目的》

悪性造血器疾患の治療成績は近年著しく向上している。しかし、強力な抗腫瘍剤及び免疫抑制剤の投与による日和見感染症の発症が患者の予後を左右することも少なくないため、その発症予防が大きな課題となっている。なかでも好中球減少時の深在性真菌感染症 (invasive fungal infection; IFI) は重篤であり、確定診断が困難であるため、適切な発症予防が重要と考えられる。IFI 発症予防として fluconazole が一般的に使用されることが多いが、アスペルギルスに対する十分な有効性が認められていない。micafungin は、1989 年に糸状菌の産生するリポペプチド構造を有する抗真菌活性物質の誘導體研究により得られ

た化合物であり、真菌細胞壁合成酵素である 1, 3- $\beta$ -D-glucan synthase を阻害する。臨床的には IFI の主要起因菌であるアスペルギルス属及びカンジダ属などに対して幅広い抗真菌スペクトルを示す。今回、悪性造血器疾患患者における好中球減少時に micafungin 150 mg 予防投与することによる IFI 発症予防効果と IFI 検査診断における血漿中 1, 3- $\beta$ -D-glucan 量測定の有用性を検討した。

## 《方 法》

悪性造血器疾患の治療中に好中球数減少をきたした患者を対象とした。2000 年 1 月から 2009 年 1 月の間に micafungin を投与した予防投与群と非予防投与群について、IFI 発症の頻度および血漿中 1, 3- $\beta$ -D-glucan 量と IFI 発症の関連について後方視的に検討した。IFI 発症の診断は European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group の診断基準に準拠して、確定診断例 (proven)、推定診断例 (probable) または可能性症例 (possible) とした。咽頭、尿、便培養と血漿中 1, 3- $\beta$ -D-glucan 量の測定は 1 週間に一回施行した。38°C 以上の発熱を認めたときには血液培養、胸部レントゲン検査を施行した。Computed Tomography 検査は感染症状を認めたときに症状に応じて施行した。副作用は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria ver. 2.0 に準拠して確定した。予防投与群では micafungin を化学療法施行初日から 150 mg を 1 日 1 回点滴投与した。骨髄抑制からの回復時に好中球数 1000/ $\mu$ l 以上を連続 2 日認めたとき、予防投与にもかかわらず IFI を発症したとき、または micafungin の副作用を認めたときには micafungin の投与を中止した。造血幹細胞移植患者は、造血幹細胞移植 2 週間前に micafungin 150 mg を 1 日 1 回点滴投与した。造血幹細胞生着確認時、IFI 発症時、または副作用を認めたときに投与を中止した。血漿中 1, 3- $\beta$ -D-glucan 量は市販の $\beta$ -グルカンテストワコーを用いて測定し、カットオフ値は ROC 曲線と傾き 1 の接線との接点から求めた。

## 《結 果》

合計 73 名の患者においてのべ 216 回の好中球減少エピソードが認められた。予防投与群

49名、非予防投与群24名の間で、年齢、基礎疾患、好中球減少期間、好中球減少エピソード回数に有意差は認められなかった。予防投与群の3名が副作用のためmicafungin投与を中止し、3名が原疾患治療中に死亡した。予防投与群43名137回の好中球減少エピソードと、非予防投与群24名73回の好中球減少エピソードの間で、IFI発症予防効果を比較した。その結果、予防投与群ではacute lymphoblastic leukemia寛解導入療法中の患者1名をproven trichosporon beigelii 感染、acute leukemia of ambiguous lineage (AL)患者1名をprobable Aspergillus感染、acute myeloid leukemia (AML) 1名をpossible IFIと診断した。非投与群ではnon-Hodgkin lymphoma (NHL) 患者1名ずつにproven Aspergillus fumigatus 感染、proven Candida glabrata 感染、AML 患者4名、AL 患者1名、NHL 患者2名にprobable IFIを認めた。総じてIFIの発症は予防投与群で3名、非投与群で7名に認められ両群間に有意な差を認めた。

Micafunginが原因と思われる副作用は皮疹1名、肝酵素上昇2名に認め、計3名が投与中止となった。

IFI検査診断における血漿中1, 3-β-D-glucan量のカットオフ値を8.9 pg/mlに設定することによって、感度 90%、特異度 99%でIFIをprobable以上のIFIを区別できた。

## 《結 論》

悪性造血器疾患の治療中に好中球減少をきたした患者に micafungin 150 mg を予防的に投与することは、IFI 発症予防に有効かつ安全と考えられた。今回の検討で測定した血漿中 1, 3-β-D-glucan 量について、IFI 検査診断におけるカットオフ値を 8.9 pg/ml とするのが適当と考えられた。

(様式 乙9)

## 論文審査結果の要旨

強力な抗腫瘍剤及び免疫抑制剤の投与により、悪性造血器疾患患者に対する治療成績は近年著しく向上しているが、日和見感染症、なかでも好中球減少時の深在性真菌感染症 (invasive fungal infection; IFI)の発症は、治療上の大きな課題である。IFIは確定診断が困難であるため、悪性造血器疾患患者の治療においては適切な感染症発症予防が重要とされている。

本研究において、申請者は、悪性造血器疾患患者を対象に好中球減少時のmicafungin 150 mg投与による、IFI発症予防効果と、IFI診断における血漿中1, 3-β-D-glucan量測定の意義を検討している。その結果、予防投与群は非投与群と比較してIFIの発症患者数が減少していたとしている。また、micafunginの副作用について、皮疹、肝酵素上昇を認めたが、予防投与の安全性に問題はないとして、悪性造血器疾患患者の好中球減少時にmicafungin 150 mgを投与することによって、IFIの発症数を比較的有効に抑制できるとしている。またIFI検査診断における血漿中1, 3-β-D-glucan量測定のカットオフ値を 8.9 pg/mlと設定することによって、適切なIFI検査診断ができるとしている。

本研究は、悪性造血器疾患治療中の好中球減少によるIFIの発症予防法の確立に必要な医学研究に重要な仮説を提供するものである。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Leukemia & Lymphoma 51(5): 853-859, 2010