

論文内容の要旨

血液悪性疾患の好中球減少症患者における広域抗生剤不応性発熱に対するリポソーマル
アムホテリシン B とミカファンギンの前方視的な無作為比較試験：中間解析の報告
(藤澤佑香, 小宅達郎, 峯貴浩, 古和田周吾, 青木有正, 村井一範, 伊藤薫樹, 石田陽治)
(岩手医学雑誌, 平成 26 年 10 月掲載 (予定))

I. 研究目的

血液悪性疾患の化学療法中には発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia, FN) の併発が高頻度に認められる。広域抗生剤不応性の場合には真菌感染の可能性を想定してリポソーマルアムホテリシン B (LAMB) の経験的治療が推奨されている。一方で、キャンディン系の抗真菌薬であるミカファンギン (MCFG) の臨床的効果の有効性も報告されている。今回我々は、広域抗生剤不応性 FN に対して MCFG もしくは LAMB の経験的投与の無作為比較試験を行い、有効性と安全性を前方視的に比較検討した。

II. 研究対象ならび方法

対象症例は各施設の血液内科に入院加療中の 16 歳以上の血液悪性疾患患者である。抗真菌薬の開始前 96 時間以内に好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以下または臨床的に好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以下が予測され、かつ 72 時間以上の適切かつ十分な広域抗菌薬の全身投与を受けながらも発熱が持続している症例とした。

web を通じて症例登録を行い、各治療群 (MCFG 群もしくは LAMB 群) と各疾患群 (化学療法後、自家移植後、同種移植後、各疾患別) の層別化を行い、自動で割り付けられた。一次治療で効果が無い場合、あるいは 5 日目以降も解熱が認められない場合には、救済治療として相手方の薬剤もしくはボリコナゾール (VRCZ) へ変更した。有効性の検討に関しては Walsh らの基準を用いた。安全性の検討に関しては、投与開始時から投与終了時までの有害事象の有無を NCI CTCAE v4.0 を用いて評価した。

III. 研究結果

登録された 46 例は、それぞれ MCFG 群 (N=24)、LAMB 群 (N=22) に割り付けられたが、非 FN 症例や他の抗真菌薬との併用の理由で 4 例を除外した。MCFG 群 22 例、LAMB 群 20 例を解析した。MCFG 群と LAMB 群の患者背景のパラメータに有意差を認めなかった。治療成功率は MCFG 群で 31.8%、LAMB 群で 25.0% であり有意差を認めなかった ($p=0.829$)。さらに、既存の真菌感染症の治療成功 [MCFG 群：0 例、LAMB 群：(100%) 1/1 例] あるいは治療完了 7 日以内に break through 真菌感染症がない [MCFG 群：(86.3%) 19/22 例、LAMB 群：(85.0%) 17/20 例]、治療完了後 7 日以上生存率 [MCFG 群：(81.8%) 18/22 例、LAMB 群：(75.0%) 15/20 例]、治療薬中止率 [MCFG 群：(27.2%) 6/22 例、LAMB 群：(50.0%) 10/20 例]、

好中球減少期間における解熱率 [MCFG 群：(40.9%)9/22 例, LAMB 群：(40.0%)8/20 例] はいずれも、両群間で有意差を認めなかった。

治療薬中止率で、効果不十分の理由による症例については両群間で有意差を認めなかったものの、有害事象による投与中止例は MCFG 群で 0%(0/22 例)に対し、LAMB 群は 60%(12/20 例)と、有意に LAMB 群で高かった($p=0.0052$)。LAMB における中止に至った有害事象の内訳は、肝機能障害 10%(2/20 例)、腎機能障害 10%(2/20 例)、低カリウム血症 10%(2/20 例)、皮疹 5%(1/20 例)、骨髄抑制 5%(1/20 例)であった。一方、MCFG 群では有害事象により投与中止には至らなかったものの肝機能障害が 18.1%(4/22 例)において認められた。

IV. 結 語

血液悪性疾患における広域抗生剤不応性 FN に対して、MCFG の経験的治療は LAMB と同等の有効性を認め、一方で安全性は LAMB より有意に優れており、MCFG における経験的治療薬としての高い有効性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 福島 明宗 (臨床遺伝学科)
副査 教授 滝川 康裕 (内科学講座：消化器内科肝臓分野)
副査 教授 遠藤 重厚 (救急医学講座)

血液悪性疾患の化学療法中には発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia; FN) が高頻度に認められる。広域抗生剤不応性の場合には、真菌感染症の可能性を想定して、抗真菌薬の経験的治療が推奨されている。今回、著者らは、第1選択薬のリポソーマルアンフォテリシンBとキャンディン系抗真菌薬であるミカファンギンとの前方視的無作為比較臨床試験を行った。この臨床試験プロトコルの考案、必要な症例数の設定、倫理委員会への申請、臨床研究の申請等、全てにわたり臨床研究に必要な項目をクリアした。また、症例の解析は、途中経過であるものの、統計学的解析手法を用いて、有意差の検定を行った。最終的な結果は断定できないものの、今の時点では、著者らが想定したものであった。2つの抗真菌薬の前向き無作為比較試験は、世界初のことであり、結果が今後の临床上、大変有意義だと思われるので、始めに設定した症例数の登録を完遂することが重要だと考えられる。本論文は、2つの抗真菌薬の有用性と安全性とを示し、临床上有益な知見を示したといえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

臨床研究の展望、研究デザイン、真菌感染症の基本事項、一般知識について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考ええる。

参考論文

- 1) PMX-DHP 施行時に HMBG1 値と肺酸素能を継続して検討した敗血症性ショックの1例 (武政佑香, 他 23 名と共著). エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 第 15 巻第 1 号.
- 2) 薬剤起因性血小板減少症 (古和田周吾, 他 2 名と共著). 日本臨床, 22 巻.