

血液疾患に合併した深在性真菌症に対する fluconazole の治療効果

影山 慎一・片山 直之・塚田 哲也
 和田 英夫・西川 政勝・小林 透
 南 信行¹⁾・出口 克己・白川 茂
 三重大学第二内科*, ¹⁾ 三重大学輸血部

(平成4年3月4日受付・平成4年5月12日受理)

血液疾患33例に合併した45回の真菌感染症エピソード(深在性真菌症6回, 真菌症疑い39回)に対し fluconazole (FLCZ) の投与を行い, その臨床的検討を行った。深在性真菌症は *Candida albicans* 肺炎3例, *Candida parapsilosis* 肺炎1例, *Aspergillus fumigatus* 肺炎1例, *Aspergillus niger* 腎膿瘍1例であった。真菌症疑いは真菌血症疑いが32例, 肺炎が7例であった。臨床効果は *C. albicans* 肺炎, *C. parapsilosis* 肺炎の4例は全例有効以上で, *A. fumigatus* 肺炎1例は無効, *A. niger* 腎膿瘍1例はやや有効であり, 真菌症確定例の有効率は66.7%であった。真菌症疑い例では, 真菌血症疑いは62.5% (20例/32例), 肺炎では57.1% (4例/7例) の有効率であった。副作用は肝機能異常と皮疹の2例 (4.4%) でいずれも一過性であった。以上より FLCZ は *Candida* 感染症にきわめて有効であり, また安全性も高く, 血液疾患に合併する深在性真菌症に対する治療として有用であった。また *Aspergillus* 感染症に対する臨床効果はさらに検討すべきと考えられた。

Key words: 血液疾患, 深在性真菌症, fluconazole

血液疾患, 特に白血病・悪性リンパ腫の化学療法後の高度の好中球減少時に合併する感染症はしばしば重篤であり, 早期より経験的抗菌療法がなされている¹⁾。しかし, 抗生物質に不応性の発熱で真菌感染症が疑われる例もしばしば経験される。真菌感染症の診断は真菌の証明が最も確実であるが, 臨床上診断困難も多く, 剖検にてはじめて診断されることも多い。したがって, 真菌感染が疑われる際には, 早期よりの抗真菌療法を行うことが重要とされている²⁾。

抗真菌療法として静脈内投与可能な薬剤は, 現在本邦において amphotericin B, miconazole, fluconazole (FLCZ) の3剤である。fluconazole は triazole 系抗真菌剤であり, 生体内投与後の血中半減期が長く, 組織移行率が優れた抗真菌剤である。真菌感染モデルにおいても, 抗真菌剤として高い *in vivo* 効果を有し, 臨床的にも抗真菌剤として優れた効果のできる薬剤である^{3,4)}。

そこで今回我々は血液疾患に合併した深在性真菌症ならびに抗菌療法不応性の真菌症疑い例に対する FLCZ の投与を行い, その臨床的検討を行った。

I. 方法と対象

平成元年7月より平成3年11月までに当科にて入

院加療を行った血液疾患症例33例のうち45回の感染症エピソードを対象とした。男性19例, 女性14例で, 年齢は17歳から78歳, 平均49.4歳であった。血液基礎疾患は急性骨髄性白血病9例, 非ホジキンリンパ腫8例, 急性リンパ球性白血病4例, 骨髄異形成症候群4例, 慢性骨髄性白血病3例, 再生不良性貧血3例, 慢性リンパ球性白血病2例, 多発性骨髄腫1例であった (Table 1)。起炎真菌が同定された深在性真菌症は6例であった。また起炎菌不明の感染症発症後に細菌に対する抗生物質療法を5日から7日行うも改善がみられず, 深在性真菌症が疑われた感染症が39例であった (Table 2)。

抗真菌療法として FLCZ を1回200 mg を1日1回ないし2回1時間かけて点滴静注投与した。抗生物質を併用する際は変更せずに同一の治療を行うこととした。

臨床効果の判定は次の基準にて行った。14日以内に臨床症状の改善, X線検査等の改善および真菌学的効果のえられたものを有効とし, そのうち投与開始後7日以内に明らかな効果の発現したものを著効とした。全身状態, 炎症所見の改善度がわずかなものをヤ

や有効とし、これらの改善がまったく認められないものを無効と判定した。

II. 結 果

真菌症確定例6例では、*Candida*肺炎4例 (*Candida albicans* 3例, *Candida parapsilosis* 1例), *Aspergillus*肺炎1例 (*Aspergillus fumigatus*), *Aspergillus*腎臓瘍1例 (*Aspergillus niger*)であった。真菌症疑い例では不明熱(真菌血症疑い)が32

例、真菌性肺炎疑いが7例であった。真菌症確定例の臨床効果は著効2例、有効2例で有効率66.7%であった。*Candida*属感染は4例全例が有効以上であった。しかし *Aspergillus*感染は肺炎例、腎臓瘍例でそれぞれ無効、やや有効であった (Table 3)。真菌症疑い例では、肺炎例が著効3例、有効1例で57.1%の有効率であった。不明熱(真菌血症疑い)では著効14例、有効6例で有効率62.5%であった (Table 4)。また、FLCZの1日投与量と臨床効果との関係では200 mg群と400 mg群に差はみられなかった (Table 5)。

次に2症例の臨床経過を呈示する。

症例1 (Fig. 1): 53歳男性。骨髓異形成症候群/慢性骨髓単球性白血病。*Candida*肺炎。

末梢血異常細胞の増加に伴い38°C以上の発熱と胸部X線上、右下肺野と左中肺野の浸潤陰影をきたした。抗生物質を投与するも改善せず、喀痰より反復して *C. albicans* を検出し、*Candida*肺炎と診断した。FLCZ 400 mg/日投与9日後に解熱し、また胸部X線の改善と喀痰より *C. albicans* の消失をみ、有効と考えられた。

症例2 (Fig. 2): 54歳女性。重症再生不良性貧血。*Aspergillus*肺炎。

Table 1. Clinical characteristics of patients receiving fluconazole therapy

		n	%
Sex	male	19	57.6
	female	14	42.4
Age	15~29	5	15.2
	30~39	2	6.1
	40~49	9	27.2
	50~59	9	27.2
	60~69	5	15.2
	70~	3	9.1
Underlying disease	AML	9	27.3
	NHL	8	24.2
	ALL	4	12.1
	MDS	3	9.1
	CML	3	9.1
	AA	2	6.1
	CLL	2	6.1
MM	1	3.0	
Total		33	100

AML: acute myelogenous leukemia, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, ALL: acute lymphoblastic leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, CML: chronic myelogenous leukemia, AA: aplastic anemia, CLL: chronic lymphocytic leukemia, MM: multiple myeloma.

Table 2. Diagnosis of infectious episodes

	n	%
Proven mycosis		
Pneumonia	5	11.1
Renal abscess	1	2.2
Suspected mycosis		
Pneumonia	7	15.6
FUO	32	71.1
Total	45	100

Table 3. Clinical efficacy in proven mycosis

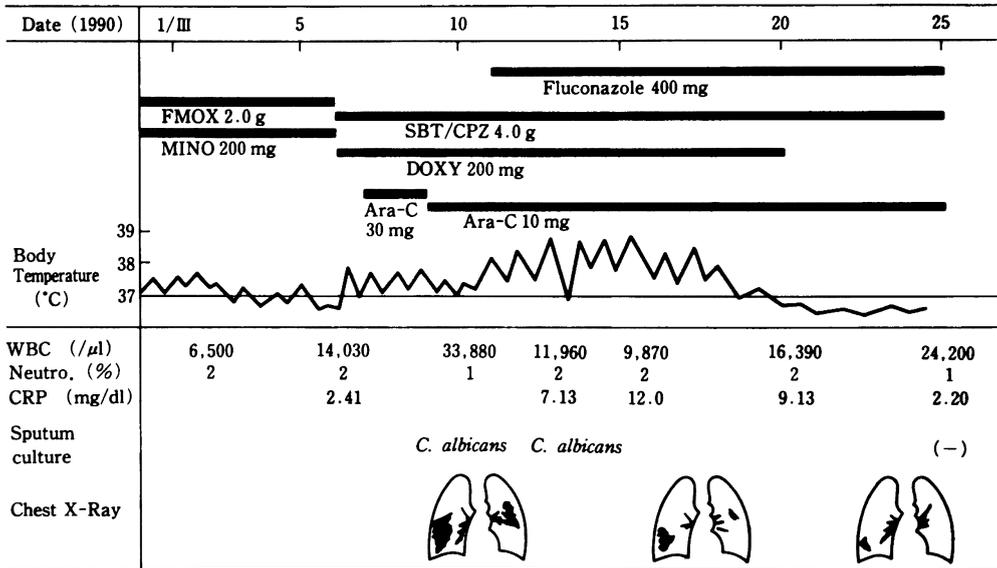
No.	Age/Sex	Underlying disease	Infection (pathogen)	Dose of fluconazole	Efficacy
1.	53/M	MDS	pneumonia (<i>C. albicans</i>)	200 mg/day	good
2.	53/M	MDS	pneumonia (<i>C. albicans</i>)	400 mg/day	good
3.	74/M	NHL	pneumonia (<i>C. albicans</i>)	200 mg/day	excellent
4.	49/M	CML	pneumonia (<i>C. parapsilosis</i>)	200 mg/day	excellent
5.	54/F	AA	pneumonia (<i>A. fumigatus</i>)	400 mg/day	poor
6.	35/M	MDS	renal abscess (<i>A. niger</i>)	200 mg/day	fair

Table 4. Clinical efficacy in suspected mycosis

Infection (n)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Pneumonia (7)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0	3 (42.8%)	57.1%
FUO (32)	14 (43.8%)	6 (18.8%)	3 (9.4%)	9 (28.2%)	62.5%

Table 5. Daily dose and clinical efficacy

Daily dose	Proven mycosis	Suspected mycosis		Total
		Pneumonia	FUO	
100 mg			1/1	1/1 (100%)
200 mg	3/4	3/5	12/20	18/29 (62%)
400 mg	1/2	1/2	7/11	9/15 (60%)



FMOX, flomoxef; SBT/CPZ, sulbactam/cefoperazone; MINO, minocycline; DOXY, doxycycline.

Fig. 1. Case no. 2. 53 y/o, male, *Candida* pneumonia.

高度の好中球減少状態で、以前の肺炎後に形成された右上肺野の空洞に Fungus ball 様陰影の出現と 38°C の発熱をきたした。喀痰より *Candida tropicalis* と *Candida glabrata* を検出し、*Candida* 肺炎の診断のもとに FLCZ を 400 mg/日点滴投与し、一時解熱傾向がえられるも、再び高熱が出現、また喀痰より *A. fumigatus* を検出した。肺胞気管支洗浄液からも *A. fumigatus* を検出し、*Aspergillus* 肺炎へと菌交代現象をきたしたものと考えられた。FLCZ より am-

photericin B に変更するも肺出血をきたし死亡した。

全症例中、副作用はトランスアミナーゼの上昇例が 1 例、皮疹が 1 例みられたが、いずれも一過性で重篤なものはみられなかった。

III. 考 案

白血病、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの血液疾患は疾患自体の免疫不全状態に加え、化学療法による好中球減少の合併や副腎皮質ステロイド剤投与により宿主の易感染性が高まり重篤な感染を合併しやす

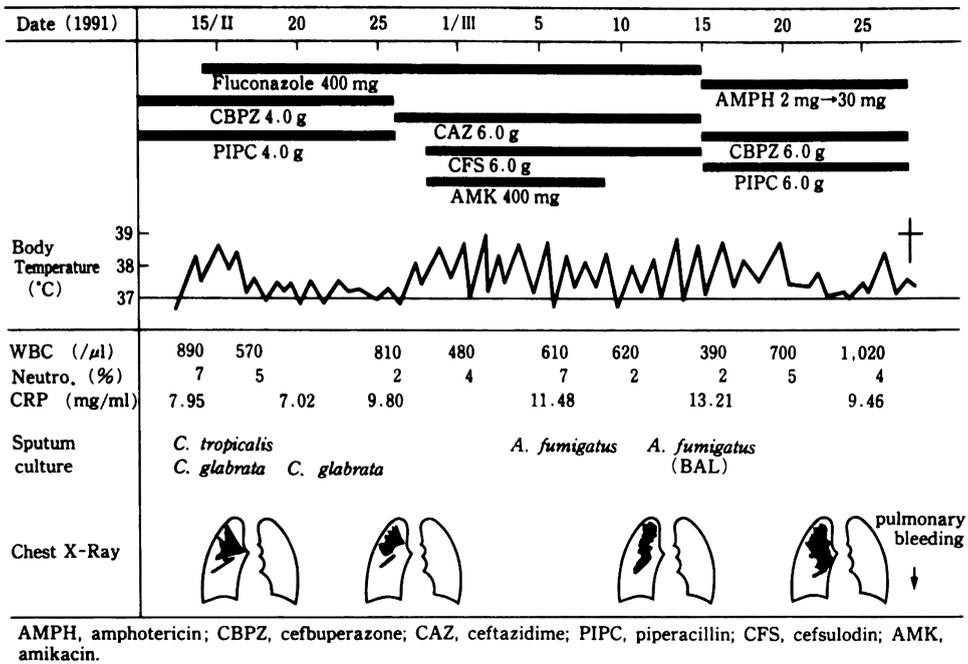


Fig. 2. Case no.5. 54 y/o, female, *Aspergillus* pneumonia.

い。これらの感染症では細菌感染症以外にしばしば真菌感染症を合併する。しかし起炎真菌を同定することは困難なことも多くしばしば診断に苦慮する。最近、真菌感染症に対する血清学的診断として *Candida* 抗原の検出 (CAND-TEC)^{5,6)} やエンドトキシン法による β -D-glucan 値の測定を応用する方法^{7,8)} が可能となっているが、まだ特異的な診断法としては確立しておらず、臨床的に真菌症を疑う時点から早期の抗真菌剤を投与することが重要と考えられる⁹⁾。

現在本邦にて深在性真菌症に対する治療剤として静脈内投与可能な抗真菌剤は amphotericin B, miconazole, fluconazole の 3 剤である。そのなかで FLCZ は最も新しく開発された triazole 系抗真菌剤であり、血中において未変化体の状態で長い半減期をもち、また中枢神経をはじめとする各組織に対して高い移行性を有することを特徴とする薬剤である。また *Candida* 属, *Aspergillus* 属, *Cryptococcus* 属等の *in vivo* での感染実験モデルにおいて、高い抗真菌効果がえられている薬剤である^{3,4)}。また人体に対しても重篤な副作用は認めず安全な薬剤と考えられる⁹⁾。

好中球減少時の真菌感染予防の目的で本剤を投与した成績では、Brammer らは amphotericin B 投与群にくらべ、FLCZ 投与群は有意に予防効果が高かった

と報告している¹⁰⁾。また Rozenberg-Araska らは同様の検討で、真菌感染の予防効果は両群は同等であるが、消化管真菌抑制効果が amphotericin B の方が優れているとしている¹¹⁾。いずれの報告も FLCZ は副作用が軽微であり真菌感染予防に優れた薬剤としている。

血液疾患に合併した真菌症に対する治療効果の報告では、丸田らは 5 例の *Candida* 症全例が有効であったとし¹²⁾、外山らは 4 例の *Candida* 症のうち 3 例に有効であったが、*Candida krusei* はやや有効であったとしている¹³⁾。

今回、我々の治療効果の検討では、本剤は真菌症確定例の 6 例のうち 4 例に有効であり、有効例はいずれも *Candida* 感染症であった。このことは本剤は *Candida* 感染症に対しては、好中球減少をきたした重篤な状態においても、きわめて有用であると考えられた。しかし、*Aspergillus* 感染 2 例においては、*A. niger* 腎臓瘍例はやや有効であったものの、*A. fumigatus* 肺炎は無効であった。検討症例が少ないため臨床効果を評価するのは困難であり、*Aspergillus* 感染に対しては今後の検討課題と考えられた。

このように本剤は *Candida* 感染に対して優れた有用性を示したが、Wingard らは、急性白血病の化学

療法後の好中球減少時に FLCZ を真菌抑制の目的で投与した際に、*C. krusei* が増加すると報告している¹⁴⁾。今回の検討ではこのような事実は明らかにされなかったが、FLCZ を投与する際は留意すべき点と考えられた。

今回、抗生物質に抵抗性で臨床真菌症が疑われた感染症に対して本剤を投与し、肺炎例で 57.1%、不明熱で 62.5% の有効率がえられた。真菌が分離されていないため、細菌感染症との混合感染が否定されず、同時に投与されている抗生物質が効果を示したこととの区別が問題になる。しかし抗生物質に不応性の感染症においてこのような有効率を同一の抗菌療法で得ることは難しく、Pizzo らの報告²⁾と同様に抗真菌剤の empiric therapy が有効であったと考えるべきと思われた。

抗真菌剤の投与量と臨床効果の関係では、外山らは miconazole で検討を行い、投与量が 1 日量 1,200 mg 以上の高用量群では 800 mg 以下の群にくらべ有意に有効率が高かったとしている¹⁵⁾。今回の FLCZ の有効率は全体の有効率は miconazole とほぼ同等であったが、投与量と有効率の比較では 1 日量 200 mg と 400 mg とに差異はなかった。miconazole では血液疾患に合併する重症真菌感染においては血中濃度を高く維持することが必要だとしているが、FLCZ は血中半減期が長く、また組織移行率が高いことによることにより 1 日量 200 mg においても十分な臨床効果がえられたものと考えられた。

以上今回の検討で、本剤は血液疾患に合併する真菌症特に *Candida* 感染症に対して有用であり、また副作用も低率かつ軽度で compliance の高い抗真菌剤と考えられた。

文 献

- 1) Klustersky J: Concept of empiric therapy with antibiotics combinations. *Am. J. Med.* 80 (suppl 5 C): 2~12, 1986
- 2) Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, Witebsky F G: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72: 101~111, 1982
- 3) Rogers T E, Galgiani J H: Activity of fluconazole (UK 49,858) and ketoconazole against *Candida albicans* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 418~422, 1986
- 4) Troke P F, Andrews R J, Marriott M S, Richardson K: Efficacy of fluconazole (UK-49,858) aga-

inst experimental aspergillosis and cryptococcosis in mice. *J Antimicrob Chemother* 19: 663~670, 1987

- 5) Fung J C, Donta S T, Tilton R C: *Candida* detection system (CAND-TEC) to differentiate between *Candida albicans* colonization and disease. *J Clin Microbiol* 24: 542~547, 1986
- 6) Prince M F, Gentry L O: Incidence and significance of *Candida* antigen in low-risk and high-risk patients populations. *Eur J Clin Microbiol* 5: 416~419, 1986
- 7) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定, 大林民典, 河合忠一: (1→3)-D-glucan 測定により診断した深在性真菌感染症に対する miconazole の臨床効果. *Chemotherapy* 39: 59~65, 1991
- 8) 影山慎一, 片山直之, 塚田哲也, 和田英夫, 西川政勝, 小林 透, 南 僧行, 出口克己, 白川 茂: 造血器腫瘍に合併した感染症における β -D-glucan 値の測定と miconazole の臨床効果. *Chemotherapy* 39: 1143~1147, 1991
- 9) 池本秀雄, 他 (32 施設): Fluconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. *Jap J Antibiotics* 42: 63~116, 1989
- 10) Brammer K W: Management of fungal infection in neutropenic patients with fluconazole. In *Haematology and Blood Transfusion* (Bucher, Schellong, Hinddeemann, Ritter ed.), p 546~550, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 1990
- 11) Rozenberg-Arska M, Dekker A W, Branger J, Verhoef J: A randomized study to compare oral fluconazole to amphotericin B in the prevention of fungal infections in patients with acute leukaemia. *J Antimicrobial Chemotherapy* 27: 369~376, 1991
- 12) 丸田孝郎, 松崎道男, 府川仁哉, 児玉文雄: 白血病に合併した内臓真菌症に対する Fluconazole 注射剤の臨床試験成績. *Jap J Antibiotics* 42: 117~126, 1989
- 13) 外山圭助, 林 洸洋, 北条 均, 津田明瑞, 鳥居泰志, 吉川 治: 造血器悪性腫瘍に併発した深在性真菌症に対する Fluconazole 注射剤の臨床的検討. *Jap J Antibiotics* 42: 47~54, 1989
- 14) Wingard J R, Merz W G, Rinaldi M G, Johnson T R, Karp J E, Saral R: Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Eng J Med* 325: 1274~1277, 1991
- 15) 外山圭助, 他 (18 施設): 血液疾患にともなう深在性真菌症に対する miconazole の臨床的検討—多施設による共同研究—. *Chemotherapy* 38: 560~569, 1990

Clinical effects of fluconazole on fungal infections
in hematologic diseases

Shinichi Kageyama, Naoyuki Katayama, Tetsuya Tsukada,
Hideo Wada, Masakatsu Nishikawa, Tohru Kobayashi,
Katsumi Deguchi and Shigeru Shirakawa

The Second Department of Internal Medicine, Mie University School of
Medicine, 174-2 Edobashi, Tsu, Mie 514, Japan

Nobuyuki Minami

Blood Transfusion Service, Mie University Hospital

The efficacy of an antifungal drug, fluconazole, on severe infections associated with hematologic disorders was evaluated. Fluconazole was given intravenously to treat 45 fungal infections occurring in 33 patients with hematologic diseases. The underlying diseases were acute myelogenous leukemia in 9 cases, non-Hodgkin's lymphoma in 8 cases, acute lymphoblastic leukemia in 4 cases, myelodysplastic syndrome in 3 cases, chronic myelogenous leukemia in 3 cases, aplastic anemia in 2 cases, chronic lymphocytic leukemia in 2 cases, and one case of multiple myeloma. The complicating infections included 6 cases of proven mycosis and 39 cases of suspected mycosis. *Candida* was isolated from 4 cases (*Candida albicans*, 3; *Candida parapsilosis*, 1) and *Aspergillus* from 2 cases (*Aspergillus fumigatus*, 1; *Aspergillus niger*, 1). Suspected mycosis consisted of 7 cases of pneumonia and 32 cases suspected fungemia. The results were as follows.

1) Good clinical outcome was observed in all 4 *Candida* infections, whereas efficacy was poor and fair, respectively, in 2 *Aspergillus* infections.

2) Clinical responses in suspected mycosis were 57.1% and 62.5% in pneumonia and suspected fungemia, respectively.

3) Side-effects were observed in 2 cases, and consisted of transient laboratory liver function test abnormality and skin eruption.

Hence, fluconazole is considered to be a potent, safe antifungal agent for the treatment of proven and suspected fungal infection associated with hematologic disorders.