

血液悪性疾患に合併した深在性真菌症に対する fluconazole の臨床効果

吉田 稔¹⁾・大林 民典²⁾・林 和²⁾
島 清彦¹⁾・室井 一男¹⁾・三浦 恭定¹⁾¹⁾ 自治医科大学血液科, ²⁾ 同 臨床病理

(平成5年4月23日受付・平成5年6月7日受理)

血液悪性疾患に合併した深在性真菌症(確診例および経験的抗生物質療法に不応性の深在性真菌症疑い例)に fluconazole を投与しその臨床効果を検討した。対象は14例の血液疾患に合併した18回の感染エピソードで、その内訳は *Candida albicans* による肝脾臓瘍で発症時と再発時の計2回、真菌によると思われる肝多発性小膿瘍1回、抗生物質に不応性の真菌性肺炎疑い2回、同じく深在性真菌症疑い13回である。真菌感染症の血清診断法として真菌の菌体成分である(1→3)- β -D-glucanの測定を用いた。方法は endotoxin と(1→3)- β -D-glucan 両者に反応するリムルステスト(Toxicolor)と endotoxin のみに反応する測定系(Endospecky)の差として求めた。一部の症例では CAND-TEC もあわせて測定した。fluconazole の点滴静注は全エピソード18回中11回で有効であった(有効率61.1%)。(1→3)- β -D-glucan 高値群(≥ 10 pg/ml)では83.3%(6例中5例)、低値群(< 10 pg/ml)では50.0%(12例中6例)の有効率であった。Granulocyte-colony stimulating factor を(1→3)- β -D-glucan 高値群1例と低値群4例の計5例に併用したが、fluconazole の有効例は前者の1例と後者の2例、計3例(60.0%)にみられた。fluconazole による特記すべき副作用は認められなかった。(1→3)- β -D-glucan 測定は深在性真菌感染症の早期診断法として有用と考えられた。血液悪性疾患に伴う深在性真菌症に対して fluconazole は有効な治療薬であると考えられた。

Key words: Deep mycosis, (1→3)- β -D-glucan, fluconazole, granulocyte-colony stimulating factor

近年、血液疾患をはじめとする immunocompromised host における深在性真菌感染症の増加が注目されている¹⁾。本症を合併する基礎疾患として代表的な急性白血病などでは多剤併用抗癌化学療法後の顆粒球減少期に感染症を併発する。その多くは細菌感染症と考えられるが、感染巣や起炎菌の同定が困難なため一般的には広域スペクトルの抗生物質を併用した経験主義的抗生物質療法(empiric therapy)が行われる²⁾。投与開始3~4日後にその臨床効果を判定し無効の場合には抗生物質を変更し、さらに3~4日後にも奏効しない場合に深在性真菌感染症の疑いとして抗真菌剤の投与が推奨されている^{3,4)}。これに対し基礎疾患が治療抵抗性となった終末期感染症においては真菌感染症はもっとも頻度の高いものの一つと考えられる。

本症の診断法には培養による菌学的診断、病理学的な組織診断、画像等を含めた臨床的診断と血清学的診断の4つがあるが、それぞれに問題がある。菌学的診断については

血液や髄液から菌が検出されれば、それぞれ敗血症と髄膜炎の診断は確定する。しかしそれ以外の部位から採取された検体の場合は、特に臨床的にもっとも検出頻度の高いカンジダの場合、本菌が生体内の常在菌であるために起炎菌としての意義づけが難しい。また血液培養についてもその陽性率は決して高くなく⁵⁾、さらに培養に数日を要するために臨床的には手遅れとなることも少なくない。一方組織学的診断は正確ではあるが、全身状態の悪い immunocompromised host の場合、肺や肝臓の生検はしばしば施行がためらわれる。臨床的診断は真菌性肝脾臓瘍や、カンジダ眼内炎、アスペルギロームなどには有効であるが、大半の真菌血症疑い例では無力である。したがって最近のこの方面での研究は主に血清診断法である。しかし抗体検出法は特異性、感度とも劣り、また早期診断には向かないため菌体成分ないし抗原検出法が注目されている⁶⁾。それらには種々の真菌の菌体成分である(1→3)- β -D-glucan (β -

* 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1

ルカン)の測定, カンジダの主要代謝産物である D-arabinitol の測定や, 同じくカンジダの蛋白抗原を測定する CAND-TEC などがある。

我々は以前に深在性真菌症の診断における血中 β -グルカン測定の有用性を報告した^{7,8)}。さらにこれらを用いた早期診断および早期治療の開始により, 本症の予後が改善していることも示した⁹⁾。

今回我々は臨床的に深在性真菌感染症の合併を疑った血液疾患患者に新トリアゾール系抗真菌剤 fluconazole (FLCZ: ジフルカン注[®])¹⁰⁾ を投与し, 特に β -グルカン量との関連においてその臨床効果を検討したので報告する。一部の例では近年使用可能となった granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) の効果も検討したのであわせて報告する。

I. 対象および方法

対象は1989年10月より1992年9月までの間に自治医科大学血液科で経験した深在性真菌症の併発を疑った14例のべ18回の感染エピソードである。基礎疾患は急性骨髄性白血病(AML)8例, 急性リンパ性白血病(ALL)1例, 慢性骨髄性白血病(CML)1例, 悪性リンパ腫(ML)3例, 骨髄異形性症候群(MDS)1例で, 男性6例, 女性8例, 年齢は24歳から69歳(中央値49歳)であった。これらの患者でみられた以下の18回の感染エピソードに対して FLCZ の投与を行った。 *Candida albicans* による敗血症後の肝脾腫瘍とその再発, 真菌によると思われる肝多発性小膿瘍1回, 通常の広域抗生物質に反応しない真菌性肺炎疑い2回および同様の理由から深在性真菌症を疑った13回の計18回である。 β -グルカン量は endotoxin と β -グルカン両者に反応するリムルテスト Toxicolor (生化学工業)¹¹⁾ と endotoxin のみに反応する測定系 Endospecy (生化学工業)¹²⁾ の測定値の差より求めた。 β -グルカンの測定は原則として FLCZ 投与前と投与14日後に行った。異常値は既報により 10 pg/ml 以上とした⁸⁾。1例では現在開発中の β -グルカンを直接測定する G-test¹³⁾ を用いた。一部の症例では治療前の CAND-TEC (Ramco 社) も測定した。

FLCZ は1日1回 200~400 mg を点滴静注で投与し, 原則として先行投与されている抗生物質に本剤を上の上としたが, 臨床症状の改善がみられない場合には抗生物質の変更も行った。G-CSF は5例に投与し, 用量は各疾患に対する本剤の用法, 用量に従った。臨床効果判定は FLCZ 投与14日後の熱型, CRP などにより行った。 β -グルカン量の推移は効果判定には含めなかった。

II. 結 果

Table 1 に18回の感染エピソードの一覧を示す。全体での FLCZ の有効率は 61.1% (18例中11例)であった。このうち β -グルカン高値群では 83.3% (6例中5例), β -グルカン低値群では 50.0% (12例中6例)の有効率であった。 β -グルカン高値群5例で経時的にその値を追跡したが, 有効例では正常化したのに対し, 無効例では増加を示した。CAND-TEC は8例で測定したが, β -グルカン値や治療効果との相関はみられなかった。

G-CSF は β -グルカン高値群1例(症例6), および低値群の4例(症例7, 10, 12, 16)に投与された。このうち投与期間中の有意な顆粒球増加効果は後者の4例にみられた。この4例のうち2例と好中球増加効果のなかった β -グルカン高値の1例で FLCZ が有効であった。

副作用は特記すべきものはみられず, 臨床検査値の異常として18例中3例(16.7%)に軽度の肝酵素の上昇を認めた。これらの原因としては併用薬剤(抗生物質, 抗腫瘍剤), 輸血後肝炎などが考えられ, FLCZ に起因すると断定できるものはなかった。

III. 考 察

従来血液疾患に伴う重症感染症の起炎菌の主体はグラム陰性菌であったが, 近年はグラム陽性菌や真菌の頻度が増加している⁵⁾。深在性真菌性はその適切な早期診断法が確立していないため, 近年主に血清診断の分野で種々の試みが報告されている。本症の抗原検出法として信頼性の高いものはクリプトコックスに対するラテックス凝集反応であるが, 臨床的に頻度の高いカンジダについてはその蛋白抗原を測定するラテックス凝集反応(CAND-TEC)や, 代謝産物である D-arabinitol を測定する方法などがあるものの, いまだ十分な信頼性を得ていない。 β -グルカンはカンジダ, アスペルギルスをはじめ, 多くの真菌の菌体成分として共通に含まれる物質であり¹⁴⁾, 菌種の同定は不可能であるが, 深在性真菌症のスクリーニングとしては有望な物質である。我々は以前に深在性真菌症例を retrospective に解析した結果から Toxicolor と Endospecy の測定値の差が 10 pg/ml 以上を異常高値として報告したが⁸⁾, 今回の FLCZ に対する反応性もこの値を境に差が認められた。この数値の設定は血液疾患患者での我々の経験にもとづく経験的なものであり, 真菌指数と称してももう少し高めの数値を提唱している報告もある⁶⁾。しかし本症の早期診断, 早期治療の重要性を考えると少なくとも血液疾患患者を対象とする限りにおいては特異性を求めるあまり感度を下げるこ

Table 1. Efficacy of fluconazole in 18 episodes of deep mycosis

| No. | Age/Sex | Underlying disease | Fungal infection | Plasma (1→3)- β -D-glucan (pg/ml)* | | CAND-TEC | Response |
|--|---------|--------------------|--------------------------------|--|-------|----------|----------|
| | | | | before | after | | |
| A. High plasma (1→3)- β -D-glucan group (≥ 10 pg/ml) | | | | | | | |
| 1 | 45/M | ALL | <i>Candida albicans</i> sepsis | 160.7 | 5.3 | ×4 | good |
| 2 | 55/F | AML | Hepatosplenic abscess | 10.7 | ND | (-) | good |
| 3 | 24/F | CML-AP | Hepatic abscess | 14.9 | 55.3 | (-) | no |
| 4 | 41/F | AML | Pneumonia | 12.8 | 2.0 | ND | good |
| 5 | 65/F | AML | Suspected mycosis | 15.7 | 2.9 | ND | good |
| 6 | 49/F | MDS | Suspected mycosis | 19.5** | 6.0** | ×2 | good*** |
| B. Low plasma (1→3)- β -D-glucan group (<10 pg/ml) | | | | | | | |
| 7 | 45/M | ALL | Hepatosplenic abscess | 5.3 | 134.3 | (-) | no*** |
| 8 | 51/F | AML | pneumonia | 5.5 | 0.6 | ×2 | no |
| 9 | 49/M | AML | Suspected mycosis | 5.1 | 0.6 | ND | no |
| 10 | 50/M | AML | Suspected mycosis | 0 | 2.0 | ND | good*** |
| 11 | 50/M | AML | Suspected mycosis | 0 | 0 | ND | good |
| 12 | 49/F | ML | Suspected mycosis | 0 | ND | ND | no*** |
| 13 | 41/F | AML | Suspected mycosis | 0 | ND | ND | good |
| 14 | 69/M | AML | Suspected mycosis | 1.8 | 11.2 | (-) | no |
| 15 | 55/M | ML | Suspected mycosis | 0 | 0.9 | ×2 | no |
| 16 | 26/F | AML | Suspected mycosis | 1.2 | 0.6 | ND | good*** |
| 17 | 49/M | AML | Suspected mycosis | 1.7 | 0.4 | ND | good |
| 18 | 55/M | ML | Suspected mycosis | 3.8 | 4.2 | ND | good |

ND, not done, ALL, acute lymphocytic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; CML-AP, chronic myelogenous leukemia, accelerated phase; MDS, myelodysplastic syndrome; ML, malignant lymphoma

* Difference between Toxicolor and Endoscopy

** The concentrations were assayed with G-test in this patient.

*** Granulocyte-colony stimulating factor was used concurrently.

とは適当とは思われない。またこれまでの報告は Toxicolor と Endoscopy の差をみる間接法であったために、Toxicolor のロットの相違によりその値に変動がみられた。現在 β -グルカンを直接測定する G-test も開発中であり、我々の検討では深在性真菌症の早期診断および治療経過のモニターにもきわめて有望であった¹³⁾。

今回の FLCZ の有効率は全体で 61.1% であり、同様な成績が影山らにより報告されている¹⁴⁾。特に β -グルカン高値群に対する FLCZ の臨床効果は 83.3% であり、 β -グルカン値の速かな正常化もあわせて考慮すると深在性真菌症に対する治療薬剤として満足すべき結果であった。なお、症例 1 は効果の出現までに長期間を必要としたが、本例は amphotericin-B に耐性のカンジダによる肝脾腫瘍であり、このような症例での臨床効果発現には日数を要する¹⁵⁾。一方、今回の検討症例では我々の miconazole を用いた以前の報告⁸⁾と比較し、 β -グルカン低値群の比率が高かったが、これらのうち半数の 6 例が有効と判定された。厳密にはこれらが深在性真菌症例であるという確証は得られず、また 14 日目の判定であるため併用した抗生物質の効果や顆粒球の回復の影響も否定できない。しかし実際の臨床ではこのような症例が多いことも事実であるため今回はあわせて解析した。

今回我々は最近臨床投与が可能となった G-CSF の本症に対する抗真菌剤との併用効果も検討した。In vitro では本症に対する G-CSF 単独¹⁶⁾あるいは G-CSF と FLCZ の併用効果¹⁷⁾は証明されているが、臨床における成績は乏しい。今回の検討は少数例であり明確な結論は得られなかったが、我々は G-CSF の併用によっても深在性真菌症の治療成績は容易には向上しないと考えている。すなわち in vitro の成績は、G-CSF による顆粒球増加効果が著明に出現するような実験系（通常は正常マウスに単剤の抗癌剤 cyclophosphamide を注射し一過性の顆粒球減少状態を作成し、その後真菌を人工的に注入し感染症を発症させる）により得られる。このような実験系に相当する患者はたとえば骨髄浸潤のない悪性リンパ腫の初期の患者で、3~4 週に 1 回の抗癌剤の併用投与を行う例などであるが、これらの患者は一過性に顆粒球減少はきたすものの、通常は感染症は併発しないか、したとしても細菌感染症が多い。すなわちこのような実験モデルに相当するような深在性真菌症患者はほとんど存在しない。もちろん正常造血幹細胞が回復するような基礎疾患での G-CSF の顆粒球増加効果は明らかであり、そのような患者で深在性真菌症が発症した場合

(急性白血病の寛解導入療法後などが相当する)には抗真菌剤との併用効果が得られよう。しかしながら実際の深在性真菌症の多くは基礎疾患が治療抵抗性となった遷延する顆粒球減少患者(いわゆる終末期患者)であり、この場合は正常の造血幹細胞が障害されているため、G-CSF を投与しても顆粒球の増加が得られない。したがって G-CSF は無効であろう。つまり本症に対する G-CSF の併用効果は一部の症例でのみ期待されるが、その場合でもすでに完成した真菌性の肝腫瘍や肺炎では効果発現に長期間を要する。したがって臨床的には本症の早期診断と抗真菌剤の早期投与がより重要と思われ、後者の有用性は藤原ら¹⁸⁾によってすでに報告されている。

今回の検討でも示したように、 β -グルカンの測定は深在性真菌感染症の早期診断法として有望と考えられる⁹⁾。FLCZ の β -グルカン高値群に対する優れた臨床効果もそれを裏付けるものと言える。FLCZ は従来の代表的な抗真菌剤である amphotericin-B と比較し副作用が少なく、かつ同等の有効性が期待でき血液疾患に伴う深在性真菌症の治療薬として有用と考えられる。

文 献

- 1) 伊藤 章: 内臓真菌症。真菌誌 25: 193~199, 1985
- 2) 浦部晶夫: Empiric therapy. 2) 敗血症-白血病患者の感染症を中心に。難治性感染症治療の現況(上田 泰編), p. 34~41, ライフサイエンス, 東京, 1990
- 3) Pizzo P A, et. al.: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 72: 101~111, 1982
- 4) Hughes W T, et. al.: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J. Infect. Dis. 161: 381~396, 1990
- 5) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定: 血液疾患に伴う敗血症の起炎菌に関する検討。臨床血液 28: 65~69, 1987
- 6) 河野 茂, 他 (15 施設): 深在性真菌症における miconazole の臨床的検討および各種血清学的診断法の評価。Chemotherapy 40: 638~646, 1992
- 7) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定, 大林民典, 河合 忠, 田村弘志, 田中重則: カプトガン凝固因子と合成基質を利用した Endotoxin の測定による重症血液疾患に伴う敗血症の診断率の向上。臨床血液 28: 818~822, 1987
- 8) 吉田 稔, 坂本 忍, 三浦恭定, 大林民典, 河合 忠: (1→3)- β -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 19: 59~65, 1991
- 9) Iwama A, Yoshida M, Miwa A, Obayashi T, Sakamoto S, Miura Y: Improved survival from

- fungaemia in patients with haematological malignancies: analysis of risk factors for death and usefulness of early antifungal therapy. *Eur. J. Haematol.* (in press)
- 10) 山口英世: 新トリアゾール系抗真菌剤 Fluconazole の in vitro 抗真菌活性。 *J Jap Antibiotics* 42: 1~6, 1989
 - 11) Obayashi T: Addition of perchloric acid to blood samples for colorimetric limulus test using chromogenic substrate: Comparison with conventional procedures and clinical applications. *J Lab Clin Med* 104: 321~330, 1984
 - 12) Obayashi T, Tamura H, Tanaka S, Ohki M, Takahashi S, Arai M, Masuda M, Kawai T: A new chromogenic endotoxin-specific assay using recombinant limulus coagulation enzymes and its clinical applications. *Clin. Chim. Acta* 149: 55~65, 1985
 - 13) Obayashi T, Yoshida M, Tamura H, Aketagawa J, Tanaka S, Kawai T: Determination of plasma (1→3)- β -D-glucan: a new diagnostic aid to deep mycosis. *J. Med. Veter. Mycol.* 30: 275~280, 1992
 - 14) 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, 出口克己, 白川 茂: 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。 *Chemotherapy* 40: 1156~1161, 1992
 - 15) Kauffman C A, Bradley S F, Ross S C, Weber D R: Hepatosplenic candidiasis: Successful treatment with fluconazole. *Am. J. Med.* 91: 137~141, 1991
 - 16) Uchida K, Yamamoto Y, Klein T W, Friedman H, Yamaguchi H: Granulocyte-colony stimulating factor facilitates the restoration of resistance to opportunistic fungi in leukopenic mice. *J. Med. Veter. Mycol.* 30: 293~300, 1992
 - 17) Yamamoto Y, Uchida K, Klein T W, Friedman H, Yamaguchi H: Immunomodulators and fungal infections: use of antifungal drugs in combination with G-CSF. *In Microbial Infections: Role of biological response modifiers.* (Friedman H, Klein T W, Yamaguchi H. eds.), p. 231~241, Prentice Hall, New York, 1992
 - 18) 藤原義久, 他 (東海造血管器感染症研究会 15 施設): 血液疾患に合併した感染症に対する miconazole の早期投与における有効性の比較検討—封筒法を用いた多施設共同研究—。 *Chemotherapy* 40: 1451~1459, 1992

Efficacy of fluconazole in treating deep mycosis in patients
with hematological malignancies

Minoru Yoshida¹⁾, Taminori Obayashi²⁾, Mutsumu Hayashi²⁾,
Kiyohiko Hatake¹⁾, Kazuo Muroi¹⁾
and Yasusada Miura¹⁾

¹⁾ Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical School, 3311-1
Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi, Japan

²⁾ Department of Clinical Pathology, Jichi Medical School

The efficacy of fluconazole in treating deep mycosis was evaluated in 18 episodes of fungal infections that developed in 14 patients with hematological malignancies. The breakdown of the episodes was as follows: two episodes (one, initial; the other, relapsed) of hepatosplenic abscess that developed in one patient with *Candida albicans* sepsis; one episode of multiple microabscess of the liver that was probably of fungal origin; and two episodes of pneumonia and 13 febrile episodes that were unresolved with ordinary broad-spectrum antibiotics. Determination of plasma (1→3)- β -D-glucan was used as an aid for diagnosing mycosis. The concentration was calculated from the difference between the results of Toxicolor (Seikagaku Corporation, Tokyo), which is sensitive to endotoxin and (1→3)- β -D-glucan, and Endospecky (Seikagaku Corporation), which is sensitive only to endotoxin. CAND-TEC (Ramco Laboratories, Inc.) was also used in several patients. The efficacy rate of intravenous fluconazole was 61.1% (11/18). Of 6 episodes with high plasma (1→3)- β -D-glucan concentration (≥ 10 pg/ml), fluconazole was effective in 5 (83.3%), while of 12 episodes with low plasma (1→3)- β -D-glucan concentration (< 10 pg/ml), it was effective in only 6 (50.0%). Granulocyte-colony stimulating factor was also administered in one patient with a high plasma (1→3)- β -D-glucan concentration and 4 with a low plasma (1→3)- β -D-glucan concentration. The former and 2 of the latter responded to fluconazole (3 of 5, 60.0%). No side effects of fluconazole were seen in this study. Determination of the plasma (1→3)- β -D-glucan concentration is a useful guide for the early diagnosis of deep mycosis. We conclude that fluconazole is an effective drug in patients with deep mycosis complicating hematological malignancies.