

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	吉川 健太郎
論文審査担当者	主 査 山田 充彦 副 査 大森 栄 ・ 花岡 正幸
論文題目	
<p>Safety, tolerability, and feasibility of antifungal prophylaxis with micafungin at 2 mg/kg daily in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>(小児同種造血幹細胞移植患者におけるミカファンギン 2 mg/kg の連日投与による真菌感染症予防の安全性、忍容性および実施可能性)</p>	
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p>〔背景と目的〕 侵襲性真菌感染症 (IFD) は、致死的な転帰をとりやすい同種造血幹細胞移植 (HSCT) 合併症の 1 つである。現在、同種 HSCT 患者においては、アゾール系抗真菌薬による IFD 予防が推奨されているが、副作用や免疫抑制薬との相互作用等の問題がある。ミカファンギン (MCFG) はキャンディン系の抗真菌薬で、HSCT 患者においては 1 mg/kg (上限 50 mg) / 日による予防投与が保険適応となっているが、小児患者における至適投与量等は明らかでない。本研究では、小児の同種 HSCT 患者に対する MCFG 2 mg/kg/日の予防投与の有効性、安全性および移植関連合併症や薬剤の MCFG 血中濃度に与える影響を評価した。</p> <p>〔対象と方法〕 当院で 2003 年～2011 年に初回同種 HSCT を施行された小児患者 38 例 (中央値 7.3 歳) を対象に、MCFG 2mg/kg/日 (1 回 1 時間) の点滴静注を移植 5 日以上前から開始した。投与終了は好中球数が 500/μL 以上に到達後、イトラコナゾールの経口予防内服が可能であること等を条件とした。安全性の評価には有害事象共通用語基準 (CTCAE) を用いた。IFD は、proven (確実)、probable (疑い)、possible (可能性あり) 例に分類した。高速液体クロマトグラフ法を用いて、13 例の血漿中 MCFG のトラフ濃度と 10 例のピーク濃度を測定した。</p> <p>〔結果〕 38 例の小児同種 HSCT 患者に対して、MCFG 2 mg/kg/日の予防投与を 34-196 (中央値 68) 日間行った。38 例中 25 例がグレード 2 以上の急性 GVHD を発症し、3 例が白血病再発で死亡した。MCFG 予防投与中に、2 例が probable または possible IFD を発症したが、抗真菌薬の変更で改善した。IFD 発症 2 例以外は MCFG の単独投与を完遂できた (94.7%)。MCFG による急性輸注反応は認められなかった。MCFG の投与中に AST、ALT、Cr 値の上昇は認められず、T-Bil 値のみわずかに上昇した。MCFG の血漿濃度は、平均トラフ値が 3.04\pm1.21 μg/mL (569 検体)、平均ピーク値が 9.63\pm3.62 μg/mL (44 検体) で、トラフ値とピーク値は中等度に相関した ($R^2=0.466$)。グレード 3 (肝ステージ 2) の急性移植片対宿主病 (GVHD) を発症した 1 例では、MCFG トラフ値が最高 10.21 μg/mL まで上昇したが、副作用としての頻度の高い頭痛、関節痛、不眠、発疹はみられなかった。この症例において MCFG トラフ値の上昇は T-Bil 値の上昇と強く相関した ($R^2=0.894$)。タクロリムスの血中濃度は MCFG のトラフ値に影響を及ぼさなかった ($R^2=0.040$)。また、シクロホスファミドによる移植前処置、ステロイドによる生着症候群や急性 GVHD に対する治療は MCFG のトラフ値に影響しなかった。</p> <p>〔考察〕 MCFG 投与後に明らかな関連有害事象は認められず、probable/possible IFD を発症した 2 例を除く全例が 2 mg/kg/日の予防投与を完遂できた。2 mg/kg/日の MCFG 投与による IFD 予防の失敗率は 5.3%で、過去の小児 HSCT の報告 (4.3～24%) と比較すると、同等もしくは優れていた。当科で過去に行われたフルコナゾールやイトラコナゾールにより真菌症の予防投与を行った 28 例の失敗率は 8.3%で有意差はなかったが、IFD を発症した 2 例は致死あるいは重度の後遺症を残したことから、MCFG 2mg/kg/日投与法はより有効と考えられた。肝急性 GVHD による T.Bil 値の上昇に伴って MCFG トラフ値が著</p>	

明に上昇した例においても、MCFG 関連の有害事象が発現しなかった。さらに、MCFG はタクロリムス、シクロホスファミド、ステロイドなどの HSCT 関連薬剤との明らかな相互作用はなかった。以上より、2 mg/kg/日の MCFG 投与は小児 HSCT 患者に対して安全性および忍容性が高い有効な IFD 予防法と考えられた。