

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 985 号	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		

(論文審査の結果の要旨)

侵襲性真菌感染症 (IFD) は、致命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、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、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。

その結果、吉川らは次の結論を得た。

- (1) MCFG 予防投与を 34-196 (中央値 68) 日間行った。
- (2) 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%)。
- (3) 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。
- (4) MCFG の血漿濃度は、平均トラフ値が $3.04 \pm 1.21 \mu\text{g/mL}$ (569 検体)、平均ピーク値が $9.63 \pm 3.62 \mu\text{g/mL}$ (44 検体) で、トラフ値とピーク値は中等度に相関した ($R^2=0.466$)。
- (5) 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。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 $10.21 \mu\text{g/mL}$ 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 ($R^2=0.894$)。
- (6) 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。

今回の研究で、明らかな MCFG 関連有害事象は認められず、IFD 予防成功率は過去の報告や当科の過去の成績と比較して同等もしくは優れていた。また、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 投与が小児 HSCT 患者に対して安全性および忍容性が高い有効な IFD 予防法であることを示したことは移植患者の治療成績の向上に繋がる重要な知見と思われ、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。