カンジダ血流感染症に対するミカファンギンの投与量と有効性に関する検討

菅原隆文,^{*,a} 村上礼隆,^a 植竹宣江,^a 松本俊治,^a
宮森伸一,^a 岡本良一,^b 開 浩一^a

Relationship between the Effectiveness and Dose of Micafungin
in the Treatment of Candidemia

Takafumi Sugawara,^{*,a} Noritaka Murakami,^a Nobue Uetake,^a Shunji Matsumoto,^a
Shinichi Miyamori,^a Ryouichi Okamoto,^b and Kouichi Hiraki^a

^aDepartment of Pharmacy, Hiroshima City Hospital; and ^bDepartment of Primary Physician's Office,
Hiroshima City Hospital; 7-33 Motomachi, Naka-ku, Hiroshima 730-8518, Japan.

(Received September 23, 2013; Accepted November 6, 2013)

The Guidelines for Management of Deep-seated Mycoses 2007 recommend the use of micafungin as a first-line agent for the treatment of candidemia. On the package insert, the recommended dose of micafungin is 50 mg/d. However, the Guidelines recommend a micafungin dose of 100–150 mg/d. In the present study, we evaluated the relationship between the effectiveness and dose of micafungin in 42 patients with candidemia who underwent treatment with micafungin. We found that the efficacy rate of micafungin at a dose of 50 mg/d was 40%, whereas that at ≥ 100 mg/d was 87.5%. Moreover, the treatment was more effective in patients who received ≥ 100 mg/d of micafungin as compared to those who received 50 mg/d of micafungin. Furthermore, we assessed the efficacy of micafungin according to the *Candida* species. Among all patients, the efficacy rate of micafungin was found to be lower in patients infected by *Candida parapsilosis* as compared to those infected by other *Candida* species. However, among the patients who received ≥ 100 mg/d of micafungin, the efficacy rate in patients infected by *Candida parapsilosis* was equivalent to that of patients who were infected by other *Candida* species. Thus, based on the results of the present study, the optimal micafungin dose for the treatment of candidemia appears to range from 100 to 150 mg/d, as recommended by the Guidelines.

Key words—candidemia; micafungin; *Candida* species; minimum inhibitory concentration

緒 言

カンジダ血流感染症（以下、カンジダ血症）は血管内留置カテーテルが挿入されている患者やステロイド、抗菌薬投与中の患者に発症し易い¹⁾とされ、*Candida* 属は院内で発生する血流感染症の起因菌となることが多い。²⁾ 一般に、カンジダ血症を生じた患者の死亡率は高く、カンジダ血症患者に対する抗真菌薬の投与開始までの時間がその死亡率に大きく影響していると報告されている。³⁾ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007（以下、ガイドライン）では、カンジダ血症に対し、ミカファンギン

（micafungin; MCFG）は、ホスフルコナゾール（fos-fluconazole; F-FLCZ）と並び、第一選択薬として推奨されている。⁴⁾ MCFG は F-FLCZ と比較し、投与初期のローディングドーズが不要であることや、主たる排泄経路が糞中排泄である⁵⁾ため、腎機能障害患者においても比較的使用し易い薬剤であり、汎用されている。

MCFG の添付文書において、「通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして 50 mg（力価）を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1 日 300 mg（力価）を上限とする」と記載されている。⁶⁾ 一方、ガイドラインでは、カンジダ血症に対する推奨投与量は 100–150 mg/d となっており、その投与量については 50–300 mg/d と幅広い用量が規定され、実際に処方される投与量は症例により様々である。また、

The authors declare no conflict of interest.

^a広島市立広島市民病院薬剤部、^b広島市立広島市民病院総合診療科

*e-mail: t.as@city-hosp.naka.hiroshima.jp

糞中排泄を主たる排泄経路とする薬剤であることから、用量依存的な肝機能への影響や高用量投与時の安全性に関しても懸念される。一般に、カンジダ血症を生じる症例の多くは全身状態が不良であり、抗真菌薬の有効性は患者転帰に影響を及ぼす可能性があるため、MCFGの投与量と有効性の関連性を検討することは重要であると考えられる。また、過去のMCFG投与量と有効性に関する報告は、Shorrらの*Candida glabrata*及び*Candida krusei*に関する報告⁷⁾やOtaらの報告⁸⁾等に限られている。そこでわれわれは、カンジダ血症に対して投与されたMCFGの投与量と有効性の関連性及び肝機能検査値への影響に関する評価を行ったので報告する。

方 法

1. 対象 2006年8月-2013年7月に広島市立広島市民病院において、血液培養検査より*Candida*属が検出され、MCFGが投与開始となった症例のうち、投与量が50 mg/d未満の小児、投与期間が3日未満の症例、及び抗真菌薬の治療効果判定のための血液培養検査を行っていない症例を除いた42例を対象とした。

2. 調査内容 対象42例について、MCFGの投与量、投与期間、有効性、同定された*Candida*属の菌種及びMCFGに対する最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration; MIC)値、投与前後の肝機能検査値等について診療録情報を後方視的に調査した。なお、投与期間中にMCFGの増量が行われ、増量後3日以上経過後に治療効果判定のための血液培養検査(以下、追跡培養検査)が行われた場合は、増量後の投与量について評価した。

3. 有効性評価 有効性の評価は3日以上MCFG投与後、追跡培養検査より*Candida*属の陰性化が確認された症例を有効と評価し、同一の*Candida*属が追跡培養検査より検出された場合は無効と評価した。

4. 肝機能検査値への影響 MCFG投与により、肝機能検査値への用量依存的な影響があるかを探索する目的で、アスパラギン酸アミノ基転移酵素(aspartate aminotransferase; AST)値、アラニンアミノ基転移酵素(alanine aminotransferase; ALT)値、アルカリフォスファターゼ(alkaline phosphatase; ALP)値、総ビリルビン(total bilirubin; T-

bil)値について、有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events ver 4.0; CTCAE ver 4.0)⁹⁾に従ってGradeによる評価を行った。MCFG投与前の各検査値がGrade 2未満であった症例に関して、MCFG投与中の各検査値の最高値がGrade 2以上に悪化した場合、検査値に悪化ありと評価した。なお、当院のAST基準値は13以上33 IU/L以下、ALT基準値は8以上42 IU/L以下、ALP基準値は115以上359 IU/L以下、T-bil基準値は0.3以上1.2 mg/dL以下となっている。

5. 統計解析 2群間比較について、カテゴリーデータの場合はFisher's exact testを、数的データの場合はMann-Whitney *U* testを用いて統計解析を行い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。なお、統計解析はStat Mate ver.4.01で行った。

6. 倫理的配慮 本研究は、広島市立広島市民病院倫理委員会の承認を得て、個人情報保護に配慮し行った(受付番号: 25-46)。

結 果

1. 患者背景 対象42例の患者背景をTable 1に示す。

2. MCFGの投与量別有効性と投与期間 MCFGが投与された42例のうち有効であった症例は32例(76.2%)であった。MCFGの投与量別有効率をFig. 1に示す。ガイドラインで推奨されている100-150 mg/d以上が投与された32例では、添付文書の投与量である50 mg/dが投与された10例と比較して、有効率が高い結果となった($p = 0.008$, Fisher's exact test)。100 mg/dと150 mg/dを比較したところ、有効率に差はみられなかった($p = 0.319$, Fisher's exact test)。また、追跡培養検査までのMCFG投与期間についてTable 2に示す。有効例と無効例での投与期間に差はみられなかった。

3. *Candida*菌種別のMCFGの有効性とMIC値 42例のうち、3例からは2種の*Candida*属が検出されたため、総同定菌数は45例であった。同定された各菌種に対するMCFGの投与量別有効率についてTable 3に示す。また、MCFGに対する各菌種のMIC値についてTable 4に示す。*Candida parapsilosis*では、他の菌種に比べて、MIC値が高く、有効率が低い傾向がみられた。

4. 肝機能検査値への影響 MCFG投与中の

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic		Micafungin dose		<i>p</i>
		50 mg/d (<i>n</i> =10)	≥ 100 mg/d (<i>n</i> =32)	
Demographics				
Gender	male/female	6/ 4	23/ 9	0.751
Age (years)		71.5±13.0 ^e	72.0±16.0	0.848
Body weight (kg)		46.6±15.5	53.3±14.9	0.525
Central venous catheter	with/without	8/ 2	21/11	0.641
Laboratory data				
AST (IU/L)		40.5±32.8	36.5±44.7	0.871
ALT (IU/L)		31.5±33.6	42.5±47.8	>0.999
ALP (IU/L)		420±113.1	421±372.1	0.941
T-bil (mg/dL)		0.50±0.13	0.60±5.81	0.169
SCr ^a (mg/dL)		1.30±0.59	1.11±1.79	0.965
Co-morbidities				
Malignancy	Yes/No	6/ 4	15/17	0.717
Cancer chemotherapy ^b	Yes/No	1/ 9	9/23	0.454
Recent surgery ^c	Yes/No	5/ 5	14/18	0.986
Neutropenia ^d	Yes/No	0/10	1/31	0.534
Diabetes mellitus	Yes/No	3/ 7	12/20	0.957
Dialysis	Yes/No	0/10	4/28	0.577

^a Serum creatinine concentration. ^b Cancer chemotherapy of the past three months. ^c Surgical history of the past three months.

^d Neutropenia was defined as an absolute neutrophil count of less than 1000/ μ L. ^e Values are presented as means±S.D.

Fig. 1. The Efficacy Rate of Micafungin

Table 2. Duration of Micafungin Administration

Micafungin dose	Duration of therapy (d)		<i>p</i> ^a
	Effective	Failure	
50 mg/d	7.0±1.7 ^b	9.0±3.3	0.197
≥100 mg/d	9.0±8.7	8.5±2.9	0.511
total	8.0±8.4	9.0±3.2	0.767

^a Mann-Whitney *U* test. ^b Values are presented as means±S.D. (unit: d).

Table 3. The Efficacy Rate of Micafungin for *Candida* Species

	Micafungin dose (mg/d)				total
	50	100	150	300	
<i>Candida albicans</i>	2/4 (50.0%)	3/3 (100.0%)	10/12 (83.3%)	2/2 (100.0%)	17/21 (81.0%)
<i>Candida parapsilosis</i>	1/5 (20.0%)	2/2 (100.0%)	3/ 4 (75.0%)	1/1 (100.0%)	7/12 (58.3%)
<i>Candida glabrata</i>	2/3 (66.7%)	5/5 (100.0%)	1/ 2 (50.0%)		8/10 (80.0%)
<i>Candida tropicalis</i>			1/ 1 (100.0%)		1/ 1 (100.0%)
<i>Candida krusei</i>			1/ 1 (100.0%)		1/ 1 (100.0%)

各検査値悪化の発現率について Table 5 に示す。MCFG 投与量の違いにより、各検査値悪化の発現頻度は大きく変わらず、用量依存的な各検査値への

影響はみられなかった。各検査値の悪化を理由に MCFG の投与を中止する症例はなかった。また、2 例において MCFG 投与に関連すると考えられる

AST 値, ALT 値悪化のため, グリチルリチン酸製剤の投与が行われ, そのうち 1 例で MCFG の投与量を初期投与量の 300 mg/d から 200 mg/d, 50 mg/d へ漸減されていた. 2 例とも MCFG 投与中に Grade 0 に改善していた. 各検査値に悪化がみられた症例について, その後の検査値の推移を Table 6 に示す. 各検査値に悪化がみられた症例の多くは, 一過性の検査値悪化であり, MCFG 投与中に改善をみとめる症例が複数みられた. なお, 対象 42 例のうち AST 値 9 例, ALT 値 5 例, ALP 値 4 例, T-bil 値 5 例で MCFG 投与前より, CTCAE ver4.0 による評価で Grade 2 以上であったため, 検査値評価から除外した. また, AST 値 1 例, ALT 値 1 例, ALP 値 8 例, T-bil 値 2 例で, MCFG 投与中の検査値の測定が行われていなかったため検査値評価から除外した.

Table 4. Susceptibility of *Candida* Species to Micafungin

	MIC (μ g/mL)						
	<0.06	0.06	0.125	0.5	1	2	4
<i>Candida albicans</i>	18	3					
<i>Candida parapsilosis</i>	1			5	3	3	
<i>Candida glabrata</i>	9	1					
<i>Candida tropicalis</i>		1					
<i>Candida krusei</i>			1				

Table 5. Effects on Laboratory Data

Laboratory adverse events	Micafungin dose (mg/d)				total
	50	100	150	300	
AST increase	2/7 (28.6%)	3/8 (37.5%)	4/15 (26.7%)	2/2 (100.0%)	11/32 (34.4%)
ALT increase	2/8 (25.0%)	4/9 (44.4%)	3/17 (17.6%)	1/2 (50.0%)	10/36 (27.8%)
ALP increase	2/7 (28.6%)	2/6 (33.3%)	2/15 (13.3%)	0/2	6/30 (20.0%)
T-bil increase	1/8 (12.5%)	2/9 (22.2%)	2/16 (12.5%)	0/2	5/35 (14.3%)

Table 6. Changes in Laboratory Data

	Improvement during treatment ^a	Improvement after treatment ^b	No improvement ^c	Unknown ^d
AST increase	7	2	1	1
ALT increase	7	3		
ALP increase	4	1	1	
T-bil increase	3		2	

^a Improvement of laboratory data during micafungin administration. ^b Improvement of laboratory data after micafungin administration. ^c No improvement of laboratory data after micafungin administration. ^d Unknown because of change in hospital.

考 察

カンジダ血症を含めた深在性真菌症は, 適切な抗真菌薬投与が遅れた場合, その死亡率が上昇すると言われている.³⁾ 国内のガイドライン⁴⁾において, MCFG, F-FLCZ はカンジダ血症に対する第一選択薬として位置づけられているが, 起因为菌が *non-albicans Candida* の場合や腎機能障害を伴う症例などでは, MCFG が初期治療薬として選択される場合が多い. しかし, その投与量についてはガイドラインと添付文書で乖離がみられ, また, その投与量の違いによる有効性の比較についての報告は少ない.

今回われわれは, カンジダ血症患者に対する MCFG の投与量別の有効性について検討した. 深在性真菌症に対する抗真菌薬の効果判定については, 臨床症状, 末梢白血球数 (white blood cell; WBC), C-reactive protein (CRP), β -D-グルカン等の推移を評価し効果判定を行うのが本来の評価方法である. しかし, カンジダ血症を生じる患者の多くは担当患者や免疫能の低下した患者であり, カンジダ血症のみならず, 細菌感染を併発していることが多い. そのため, WBC, CRP, 体温などの評価についてはカンジダ血症以外の要因により変動する可能性がある. また, 米国感染症学会のガイドライン¹⁰⁾におけるカンジダ血症の治療指針が血液培養検査からの菌の陰性化を確認後, 2 週間抗真菌薬投与を行

うこととされているのを受け、今回の調査では血液培養検査からの菌の陰性化を有効性評価の定義とした。その結果、添付文書の投与量である 50 mg/d での投与は、ガイドラインで推奨されている 100 mg/d 以上の投与と比較し、有効率が低かった。また、追跡培養検査までの MCFG 投与期間に関しては、50 mg/d 投与症例、100 mg/d 以上投与症例ともに有効例と無効例で差はみられず、今回の結果では投与期間による有効性への影響はみられなかった。今回は 75 mg/d の投与症例はなかったため、75 mg/d の有効性については不明であるが、成人のカンジダ血症に対しては、添付文書に記載されている 50 mg/d の投与では不十分であり、ガイドラインで推奨される 100 mg/d 以上の投与が必要であると考えられた。また、*Candida* 属の菌種別有効率では、*Candida parapsilosis* において、他の菌種と比較して有効率が低い傾向がみられた。*Candida parapsilosis* は MCFG に対する MIC 値がやや高い傾向を示す¹¹⁾とされ、今回の結果においても同様の傾向がみられた。今回の検討では、50 mg/d 投与 10 例のうち、*Candida parapsilosis* を起因菌とする症例が 5 例を占めた。そのため、100 mg/d 以上投与された症例と比較して、50 mg/d の有効率が低くなった可能性も考えられる。しかし、実際の診療現場では、早期に検査結果が判明する β -D-グルカン値などを指標としてカンジダ血症が疑われる症例については、*Candida* 属の検出・同定を待たずにエンピリカルに抗真菌薬投与が開始される。*Candida parapsilosis* は、*Candida albicans* について血液培養検査から多く検出される *Candida* 属であると報告¹¹⁾されており、カンジダ血症を疑いエンピリカルに抗真菌薬を開始する際は *Candida parapsilosis* による菌血症も十分考慮しなくてはならない。米国感染症学会のガイドラインにおいて、非好中球減少症患者のカンジダ血症の治療は、キャンディン系薬又はフルコナゾール (fluconazole; FLCZ) による治療が推奨されているが、*Candida parapsilosis* については、FLCZ による治療を推奨している。¹⁰⁾ 今回の結果では、症例数は少ないものの、*Candida parapsilosis* に対して 50 mg/d の MCFG 投与では 5 例のうち 1 例のみ有効であった。一方、100 mg/d 以上の投与が行われた症例では 7 例中 6 例有効であり、他の *Candida* 菌種と同等の有効率であった。

このことから、カンジダ血症の疑われる症例で MCFG をエンピリカルに投与する場合、起因菌が *Candida parapsilosis* であることも想定して有効性を期待するには、100 mg/d 以上の MCFG 投与が必要であると考えられた。

MCFG は糞中排泄薬剤であるとされ、肝機能への用量依存的な影響が懸念される。今回われわれは、投与量別の AST 値、ALT 値、ALP 値、T-bil 値への影響を検討した。その結果、MCFG は各検査値への用量依存的な影響はみられなかったものの、AST 値で約 35%、ALT 値で約 30%、ALP 値で約 20%、T-bil 値で約 15% の症例で Grade 2 の検査値悪化がみられた。この結果は、国内臨床試験時の結果¹²⁾と比較してやや高い傾向となっていた。悪化がみられた各検査値のその後の推移を調査したところ、一過性の検査値悪化で、MCFG 投与中に検査値の改善をみとめる症例が大半を占めていた。カンジダ血症を生じる患者の多くは全身状態が不良であり、MCFG 以外の薬剤が複数併用されていることが多い。今回の結果における各検査値の悪化は、MCFG 投与に起因する可能性もあるが、MCFG 投与中に検査値の改善をみとめる症例も複数あることから、MCFG 以外の薬剤による影響や患者の全身状態悪化に伴う肝機能の変化なども影響したものと推察された。今回の症例において、各検査値悪化のために MCFG 投与を中止する症例はみられなかったが、主治医による診断で、MCFG 投与に関連すると考えられた AST 値、ALT 値の悪化がみられた 2 症例でグリチルリチン酸製剤の投与が行われていた。そのうち 1 例は MCFG の減量を行い、Grade 0 まで改善し、もう 1 例では減量せず改善を得た。減量を行い改善した 1 例では、初期投与量が 300 mg/d と高用量であり、AST 値、ALT 値の上昇を認めたため、50 mg/d への減量を行ったところ、検査値の改善を認めた。今回の調査では 300 mg/d の投与症例は 3 例のみであったが、300 mg/d といった高用量投与時は、MCFG による AST 値、ALT 値への影響が出現する可能性があり、そのような場合は MCFG の減量も考慮する必要があると考えられた。以上から、300 mg/d の投与症例は少数であったため、その肝機能検査値への影響は不確かであるが、150 mg/d までの投与であれば肝機能検査値への用量依存的な影響は少ないと考えられた。

以上の結果から、カンジダ血症に対する MCFG の投与量は添付文書で規定されている 50 mg/d では用量不足であり、ガイドラインで推奨されている 100–150 mg/d の投与が必要である。一般に MCFG に低感受性とされる *Candida parapsilosis* に関しても、100 mg/d 以上の投与では有効性が高まることが示唆され、カンジダ血症が疑われる症例ではエンピリカルに 100 mg/d 以上の MCFG 投与が推奨されると考えられた。また、MCFG はガイドラインで推奨されている 100–150 mg/d の投与では、AST 値、ALT 値、T-bil 値、ALP 値への影響は 50 mg/d と同程度であり、各検査値への用量依存的な影響は少なく、安全に投与可能な薬剤であると考えられた。

REFERENCES

- 1) Wey S. B., Mori M., Pfarrer M. A., Woolson R. F., Wenzel R. P., *Arch. Intern. Med.*, **149**, 2349–2353 (1989).
- 2) Edmond M. B., Wallace S. E., McClish D. K., Pfarrer M. A., Jones R. N., Wenzel R. P., *Clin. Infect. Dis.*, **29**, 239–244 (1999).
- 3) Morrell M., Fraser V. J., Kollef M. H., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **49**, 3640–3645 (2005).
- 4) Committee for Guideline for Management of Deep-seated Mycoses, “Guidelines for Management of Deep-seated Mycoses 2007,” Kyowa Kikaku Ltd., Tokyo, 2007, pp. 16–17.
- 5) Ikeda F., *Jpn. J. Med. Mycol.*, **46**, 217–222 (2005).
- 6) Package Insert, “Funguard for 50 mg Infusion,” Astellas Pharma Inc.
- 7) Shorr A. F., Wu C., Kothari S., *J. Antimicrob. Chemother.*, **66**, 375–380 (2011).
- 8) Ota Y., Tatsuno K., Okugawa S., Yanagimoto S., Kitazawa T., Fukushima A., Tsukada K., Koike K., *J. Infect. Chemother.*, **13**, 208–212 (2007).
- 9) Japan Clinical Oncology Group, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0: http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20130409.xls, cited 8 August, 2013.
- 10) Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D., Benjamin D. K. Jr., Calandra T. F., Edwards J. E. Jr., Filler S. G., Fisher J. F., Kullberg B. J., Ostrosky-Zeichner L., Reboli A. C., Rex J. H., Walsh T. J., Sobel J. D., *Clin. Infect. Dis.*, **48**, 503–535 (2009).
- 11) Takakura S., Fujihara N., Saito T., Kudo T., Iinuma Y., Ichiyama S., *J. Antimicrob. Chemother.*, **53**, 283–289 (2004).
- 12) Kohno S., Masaoka T., Yamaguchi H., Mori T., Urabe A., Ito A., Niki Y., Ikemoto H., *Scand. J. Infect. Dis.*, **36**, 372–379 (2004).