

## 発熱性好中球減少症患者に対する経験的抗真菌薬治療の 抗真菌スペクトル別の有効性に関するメタアナリシス

入口慎史,<sup>\*,a</sup> 今井 徹,<sup>b</sup> 田中昌代,<sup>a</sup> 田沼道也,<sup>a</sup> 折井孝男,<sup>a,c</sup> 加藤敏明<sup>a</sup>

### Meta-analysis on the Influence of Antifungal Spectrum on Effectiveness of Empirical Antifungal Therapy for Febrile Neutropenia

Jinshi Irikuchi,<sup>\*,a</sup> Toru Imai,<sup>b</sup> Masayo Tanaka,<sup>a</sup> Mitiya Tanuma,<sup>a</sup> Takao Orii,<sup>a,c</sup> and Toshiaki Kato<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, NTT Medical Center Tokyo; 5-9-22 Higashi-Gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141-8625, Japan; <sup>b</sup>Department of Pharmacy, Nihon University Itabashi Hospital; 30-1 Oyaguchikami-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan; and <sup>c</sup>Department of Pharmacy, Kawakita General Hospital; 1-7-3 Asagayakita, Suginami-ku, Tokyo 166-0001, Japan.

(Received August 11, 2016; Accepted May 31, 2017)

We conducted a meta-analysis to investigate the influence of antifungal spectrum on the effectiveness and adverse events of empirical antifungal therapy for febrile neutropenia. We searched PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), and identified randomized controlled trials reporting mortality, efficacy, adverse events, and hepatic and renal dysfunction. Five trials assessed the efficacy and adverse events of agents with antifungal spectrum covering and those not covering *Aspergillus*. There were no differences in mortality [risk ratio (RR); 0.79, 95% confidence interval (CI); 0.60–1.02], efficacy ratio (RR; 1.01, 95% CI; 0.91–1.12), adverse event ratio (RR; 0.23, 95% CI; 0.04–1.23), and hepatic dysfunction ratio (RR; 0.81, 95% CI; 0.59–1.12) between two groups. Antifungals with no activity against *Aspergillus* were associated with lower renal dysfunction ratio (RR; 0.27, 95% CI; 0.10–0.71). Five trials compared agents with antifungal spectrum covering versus those not covering *Mucor*. There were no difference in mortality (RR; 1.24, 95% CI; 0.98–1.57), efficacy ratio (RR; 1.09, 95% CI; 0.91–1.30), and hepatic dysfunction ratio (RR; 0.98, 95% CI; 0.66–1.45) between two groups. Antifungals with no activity against *Mucor* were associated with lower adverse event ratio (RR; 0.60, 95% CI; 0.47–0.77) and renal dysfunction ratio (RR; 0.25, 95% CI; 0.13–0.49). Presence or absence of activity against *Aspergillus* or *Mucor* is not associated with mortality or efficacy ratio. Amphotericin B with activity against *Aspergillus* and *Mucor* has a higher adverse event ratio. Depending on the case, selection of antifungal drugs considering efficacy and side effects is necessary.

**Key words**—empirical antifungal therapy; febrile neutropenia; meta-analysis; antifungal activity

## 緒 言

近年、がん罹患数の増加、それに伴う化学療法の複雑化により、免疫不全状態の患者が増加している。特に好中球減少時の発熱は発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia; FN) と定義され、早期に適切な治療を行わないと致死的な転帰を辿ることが報告されている。<sup>1)</sup> FN では特異的な臨床症状が乏しく、感染源の特定が困難な場合が多いため、はじめにグラム陰性桿菌を対象とした広域抗菌薬の投与が

開始される。さらに、広域抗菌薬投与開始後 4–7 日持続する発熱、7 日間以上の好中球減少期間が予測される場合には抗真菌薬の投与が推奨されている。<sup>2)</sup> 免疫不全を呈する白血病患者の死亡例における真菌感染症罹患数を調査した報告では、重篤な深在性真菌症の原因菌としてカンジダ属、アスペルギルス属、ムコール属が上位を占めており、<sup>3)</sup> それらに抗真菌活性を示す抗真菌薬の投与を考慮する必要がある。深在性真菌症及び FN のガイドラインでは、<sup>2,4)</sup> 抗真菌薬の系統別の有効性比較に基づき、<sup>5,6)</sup> アムホテリシン B、アゾール系抗真菌薬、カンディン系抗真菌薬が推奨されている。これらの薬剤は一部のカンジダ属を除き、基本的にカンジダ属にスペクトルを有している。しかし、アゾール系に属

<sup>a</sup>NTT 東日本関東病院薬剤部、<sup>b</sup>日本大学医学部附属板橋病院薬剤部、<sup>c</sup>河北総合病院薬剤部

\*e-mail: jinshi.irikuchi@east.ntt.co.jp

するボリコナゾールとフルコナゾールでは、ボリコナゾールはアスペルギルス属に対するスペクトルを有するが、フルコナゾールはスペクトルがないなど同系統の薬剤においても抗真菌活性は異なる。また、アムホテリシン B はムコール属にもスペクトルを有する。このように現在ガイドラインで推奨されている抗真菌薬は様々なスペクトルを有している。しかし、近年 FN に対して投与された抗真菌薬がその病原菌に対して無効であるために引き起こされるブレイクスルー感染症が報告され問題となっている。具体的にはボリコナゾール投与中のムコール症の発症はブレイクスルー感染症であることが報告されており、重篤な転帰を辿る。<sup>7,8)</sup>したがって系統別の比較でなく、スペクトル別に FN に対する抗真菌薬の効果を解析する必要があると考えるが、スペクトルの違いによる比較はほとんど行われていない。そこで本研究ではより有効な抗真菌薬の選択を行うことを目的に、メタアナリシスの手法を用いて FN に対する経験的抗真菌薬治療について抗真菌薬のスペクトル別に有効性と安全性を検討した。

## 方 法

**1. 文献検索** 1966 年 1 月-2015 年 5 月の期間の臨床研究論文を、データベースとして PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) を用い、「neutropenia」, 「empiric」, 「antifungal」を検索語として調査した。電子データベースの検索に加えて、論文を網羅的に収集するために採用した論文の参考論文もハンドサーチし確認した。

**2. 採用基準** 発熱性好中球減少症患者に対して異なった種類の抗真菌薬の経験的治療を比較したランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) を対象とし、死亡率、有効率、副作用発現率が抽出できる論文を採用した。発熱性好中球減少症患者が対象患者であるかどうかは、タイトルから判断し、タイトルから判断不可能なものは抄録を確認し、採用基準に合致するかどうかを確認した。小児のみを対象とした論文、言語が英語ではない論文は除外した。論文採用は 2 名が独立して行った。採用結果が異なる場合は、合議を行って 2 名の合意が得られた結果を採用した。Cohen の  $\kappa$  係数により評価者の一致率の信頼性を求めた。<sup>9)</sup>

Table 1. Spectra of Activity of Antifungal Agents

		<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Mucor</i>
azole	KCZ	○	×	×
	FLCZ	○	×	×
	ITCZ	○	○	×
	VRCZ	○	○	×
echinocandin	CPFG	○	○	×
polyene	AMPH-B	○	○	○
	L-AMB	○	○	○

○: active, ×: not active. KCZ: ketoconazole, FLCZ: fluconazole, ITCZ: itraconazole, VRCZ: voriconazole, CPFG: caspofungin, AMPH-B: amphotericin B, L-AMB: amphotericin B lipid complex.

**3. データ抽出と質の評価** 被験者数、各薬剤投与群の死亡率、有効率、副作用発現率、抗真菌薬の投与量、予防投与の有無、試験デザインについて採用された論文よりデータを抽出した。死亡率は各文献で定義されているデータ、有効率は各文献で定義されている複合エンドポイントによる治療成功率を抽出した。副作用発現率は検査値異常や投与時の有害事象などにより抗真菌薬投与中止に至ったデータ及び肝障害、腎障害の発現率を抽出した。採用された論文は Jadad score<sup>10)</sup> により質を評価した。各アウトカムの出版バイアスについては、対象となる論文が 10 報以上の場合に Funnel Plot<sup>11)</sup> を用いて評価した。論文の質と出版バイアスの評価は 2 名が独立して行った。評価の結果が異なる場合は、合議を行って 2 名の合意が得られた結果を採用した。Cohen の  $\kappa$  係数により評価者の一致率の信頼性を求めた。<sup>9)</sup>

**4. 統計解析** 採択された論文から抗真菌スペクトル別 (Table 1)<sup>12)</sup> に有効性、副作用発現率について論文を統合し解析を行った。なお、現在 FN に推奨されている抗真菌薬はカンジタ属にはスペクトルを有するため、解析はアスペルギルス属、ムコール属に対するスペクトルの有無に分けて行った。結果の異質性については Cochrane  $Q$  検定と  $I^2$  統計量を算出し評価した。 $p < 0.10$  又は  $I^2 > 50\%$  を統計学的に異質性ありとした。異質性を認めない場合は Mantel-Haenszel 法を使った fixed effect model を用い、異質性を認めた場合には random effect model を用いて文献を統合した。なお、異質性が認められた項目に関しては患者背景がアウトカムに与える影響を検討するためサブグループ解析を行った。統合

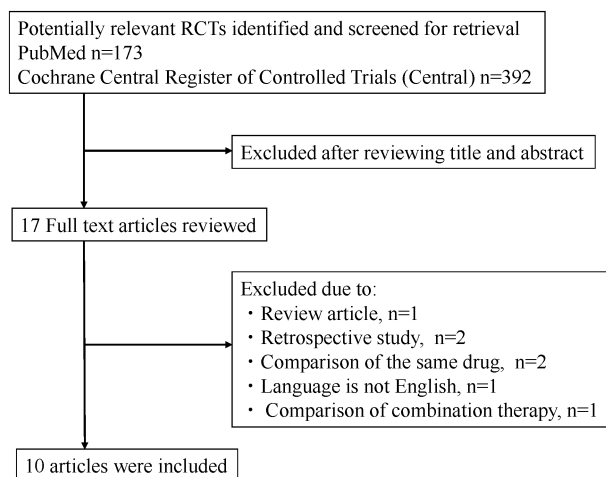


Fig. 1. Process of Identifying Eligible Randomized Controlled Trials (RCT)

された死亡率と副作用発現率の結果は Weighted Mean Difference (WMD) 又は、リスク比 (risk ratio; RR) と 95% 信頼区間 [95% confidence interval (CI)] で評価した。統計解析ソフトは Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen) を用い、有意水準は 5% で検定した。

## 結 果

**1. 検索結果** 「neutropenia」, 「empiric」, 「antifungal」のキーワードで検索した結果、PubMed では 173 件、The Cochrane Network Register of Trials (current) では 392 件の報告が得られた。それらの論文から採用基準に合致し、除外基準に該当するものを除いた結果、最終的に 10 報の論文が得られた (Fig. 1)。これらの論文の参考文献についてハンドサーチしたが、採用基準に合致する論文はなかった。それぞれの論文の症例数、抗真菌薬の予防投与の割合、intention-to-treat (ITT)、Jadad score を Table 2 に示した。論文の質の評価については、Jadad score が 3 点以上の質の高い論文は 7 報であった。その他 3 報は 2 点以下の質の低い論文であった。Jadad score が 2 点以下の論文はいずれも盲検化されていなかった。なお論文採用の  $\kappa$  係数は 0.79、質の評価についての  $\kappa$  係数は 0.83 であり、評価者の一致率はともに高値であった。

## 2. 解析結果

**2-1. アスペルギルス属に対する抗真菌スペクトルの有無による有効性の比較** アスペルギルス属に対する抗真菌スペクトルの有無で死亡率及び有効率を検討している論文は 5 報であった。比較検討している抗真菌薬の内訳は、アスペルギルス属にスペクトルのある群はアムホテリシン B、スペクトルのない群はケトコナゾール、フルコナゾールであった。死亡率及び有効率は Cochrane  $Q$  検定で異質性が棄却されたため、fixed-effects model を用いて解析した。その結果、アスペルギルス属へのスペクトルの有無により死亡率に有意な差は認められなかった (RR; 0.79, 95% CI; 0.60–1.02) [Fig. 2(a)]。また、有効率においても、アスペルギルス属へのスペクトルの有無による差は認められなかった (RR; 1.01, 95% CI; 0.91–1.12) [Fig. 2(b)]。

**2-2. アスペルギルス属に対する抗真菌スペクトルの有無による副作用発現率の比較** アスペルギルス属に対する抗真菌スペクトルの有無で副作用、肝障害、腎障害の発現率を検討している論文は 5 報であった。比較検討している抗真菌薬の内訳は、アスペルギルス属にスペクトルのある群はアムホテリシン B、スペクトルのない群はケトコナゾール、フルコナゾールであった。副作用及び腎障害は Cochrane  $Q$  検定で異質性が認められたため、random effect model を採用した。また、肝障害は Cochrane  $Q$  検定で異質性が棄却されたため、fixed-effects model を採用した。アスペルギルス属に対するスペクトルの有無により副作用発現率に有意な差は認められなかった (RR; 0.23, 95% CI; 0.04–1.23) [Fig. 3(a)]。また、肝障害の発現率に有意な差は認められなかった (RR; 0.81, 95% CI; 0.59–1.12) [Fig. 3(b)]。一方、腎障害の発現率はアスペルギルスにスペクトルがない群が有意に低かった (RR; 0.27, 95% CI; 0.10–0.71) [Fig. 3(c)]。

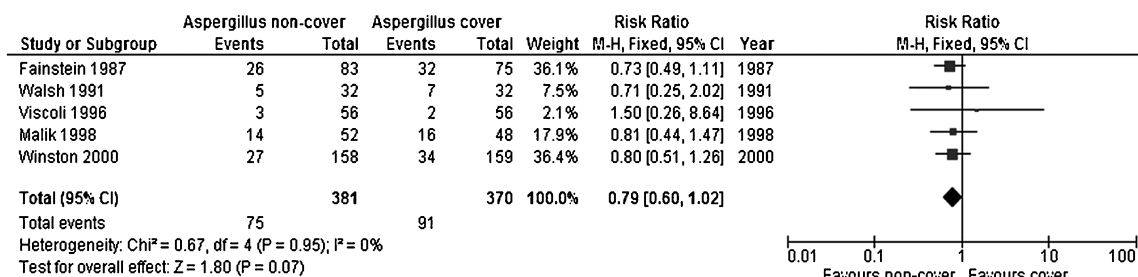
**2-3. ムコール属に対する抗真菌スペクトルの有無による有効性の比較** ムコール属に対する抗真菌スペクトルの有無で死亡率及び有効率を検討している論文は 5 報であった。比較検討している抗真菌薬の内訳は、ムコール属にスペクトルのある群はアムホテリシン B、スペクトルのない群はイトラコナゾール、ボリコナゾール、カスポファンギンであった。死亡率は Cochrane  $Q$  検定で異質性が棄却され

Table 2. Descriptions of Randomized Controlled Trials Included in the Meta-analysis

Reference	Intervention							Therapy outcome	Hepatic dysfunction	Renal dysfunction	
	Group 1			Group 2							
	Drug, Dose	Number of participants	Antifungal prophylaxis (%)	Drug, Dose	Number of participants	Antifungal prophylaxis (%)	ITT				Jadad score
Fainstein, 1987 <sup>(13)</sup>	KCZ, 800 mg/d	83	No	AMPH-B, 0.6–1 mg/kg/d	75	No	N	3	All clinical and microbiologic signs and symptoms of infection had been eradicated	30% increase of transaminase or alkaline phosphatase	25% increase serum creatinine
Walsh, 1991 <sup>(14)</sup>	KCZ, 800 mg/d	32	No	AMPH-B, 0.5 mg/kg/d	32	No	N	2	Survival	200% increase of transaminase	35 $\mu$ mol/L increase serum creatinine
Viscoli, 1996 <sup>(15)</sup>	FLCZ, 6 mg/kg/d	56	59%	AMPH-B, 0.8 mg/kg/d	56	57%	ITT	3	Defervescence <38°C and survival 30 d from randomisation	150% increase of transaminase	0.5 mg/dL increase of serum creatinine or 50% reduction of creatinine clearance
Malik, 1998 <sup>(6)</sup>	FLCZ, 400 mg/d	52	No	AMPH-B, 0.5 mg/kg/d	48	No	N	2	Defervescence (oral temperature of 37.6°C or less throughout the remaining period of neutropenia)	200% increase of transaminase or alkaline phosphatase	0.5 mg/dL increase serum creatinine
Winston, 2000 <sup>(7)</sup>	FLCZ, 400 mg/d	158	No	AMPH-B, 0.5 mg/kg/d	159	No	ITT	2	The patient was afebrile, had no clinical or microbiological evidence of fungal infection, and did not require study termination due to lack of efficacy, drug toxicity, or death	200% increase of transaminase, alkaline phosphatase, or bilirubin	0.4 mg/dL increase serum creatinine
Boogaerts, 2001 <sup>(18)</sup>	ITCZ, 200 mg/d	179	74%	AMPH-B, 0.7–1 mg/kg/d	181	77%	N	3	Afebrile and recovered from neutropenia	Increase of bilirubin	2-fold increase of serum creatinine
Walsh, 2002 <sup>(6)</sup>	VRCZ, 3 mg/kg/d	435	54%	L-AMB, 3 mg/kg/d	436	59%	m-ITT	3	The patient did not have a breakthrough fungal infection, survived for seven days beyond the end of therapy, did not discontinue therapy, had resolution of fever during the period of neutropenia, and was successfully treated for any fungal infection.	150% increase of bilirubin	1.5-fold increase of serum creatinine
Walsh, 2004 <sup>(19)</sup>	CPFG, 50 mg/d	556	56.30%	L-AMB, 3 mg/kg/d	539	56.40%	m-ITT	5	Favorable over all response as determined by five component end point <sup>a</sup>	Increase of bilirubin	2-fold increase of serum creatinine or 1 mg/dL increase of serum creatinine
Schuler, 2007 <sup>(5)</sup>	ITCZ, 200 mg/d	81	1.20%	AMPH-B, 0.7–1 mg/kg/d	81	2.50%	N	3	Patients who have received 10 d of study dedication and remained afebrile for at least 2 consecutive days, not being classified into the failure <sup>b</sup> or unevaluable <sup>c</sup> category	Increase of bilirubin	2-fold increase of serum creatinine, 1 mg/dL increase of serum creatinine, or 50% reduction of creatinine clearance
Groll, 2010 <sup>(20)</sup>	CPFG, 50 mg/d	18	unknown	L-AMB, 3 mg/kg/d	20	unknown	m-ITT	2	No discontinuation for toxicity and absence of breakthrough invasive infection at the end of treatment plus absence of invasive infection and survival through day 14 post-the end of treatment	Grade 1 (NCI-CTCAE version 2.0) in bilirubin	Grade 1 (NCI-CTCAE version 2.0) in serum creatinine

KCZ: ketoconazole, FLCZ: fluconazole, ITCZ: itraconazole, VRCZ: voriconazole, CPFG: caspofungin, AMPH-B: amphotericin B, L-AMB: amphotericin B lipid complex, ITT: intention to treat, m-ITT: modified intention to treat. The Jadad score is a method to assess the quality of clinical trials. <sup>a</sup> Successful treatment of any baseline fungal infection, absence of any breakthrough fungal infection during therapy or with seven days after the completion of therapy, survival for seven days after the completion of therapy no premature discontinuation of study therapy because of drug related toxicity or lack of efficacy, resolution of fever (defined as temperature below 38°C for at least 48 h). <sup>b</sup> Documented deep fungal infection or highly suggestive CT scan, with progressive infiltrates, death due to fungal infection, persistent fever on day 28, deterioration signs and symptoms potentially attributable to deep fungal infection, empirical antifungal regimen changed by investigator. <sup>c</sup> Treatment duration <3 d except when due to poor tolerance, death not due to fungal infection, clinically and microbiologically documented bacterial or viral infection alone responsible for the fever.

## (a) Mortality



## (b) Efficacy ratio

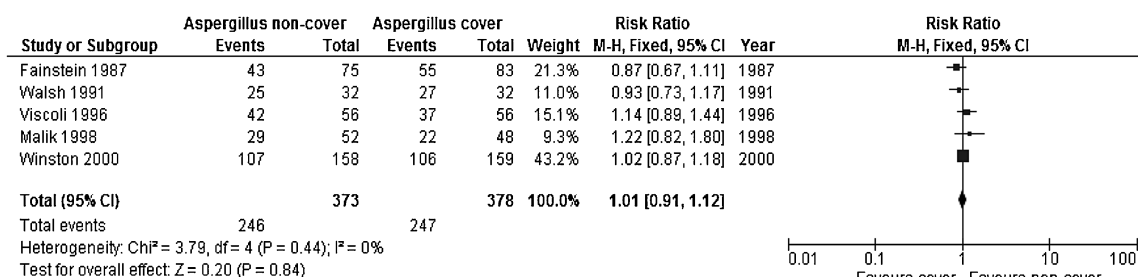
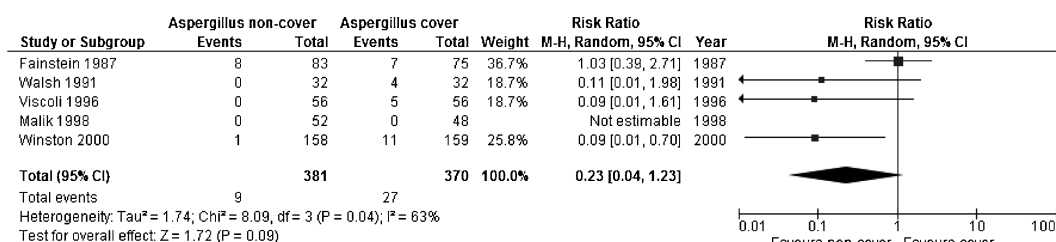
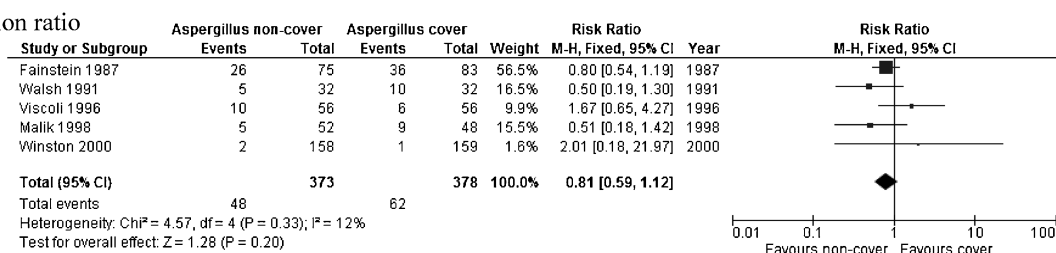


Fig. 2. Forest Plots for Mortality (a) and Efficacy Ratio (b) of Antifungal Spectrum Covering *versus* Not Covering *Aspergillus* (a) and (b): Risk ratios are pooled using a fixed effect model by the Mantel Haenszel method.

## (a) Adverse event



## (b) Hepatic dysfunction ratio



## (c) Renal dysfunction ratio

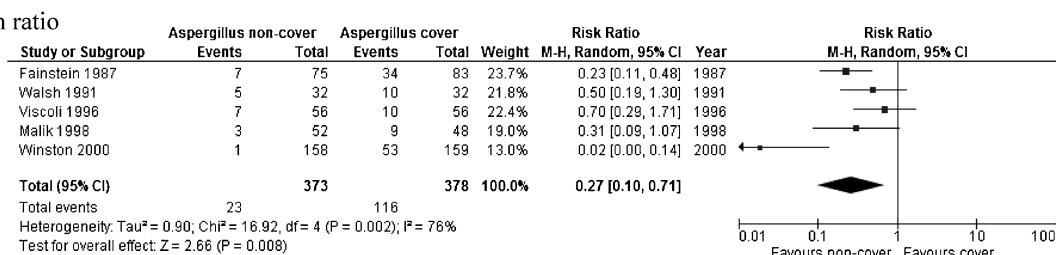
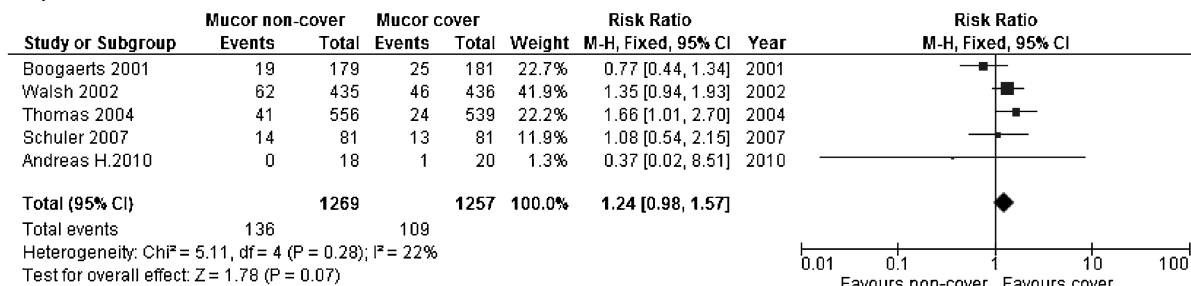


Fig. 3. Forest Plots for Adverse Event Ratio (a), Hepatic Dysfunction Ratio (b), and Renal Dysfunction ratio (c) of Antifungal Spectrum Covering *versus* Not Covering *Aspergillus*

(a) and (c): Risk ratios are pooled using a random effects model by the Mantel Haenszel method. (b): Risk ratios are pooled using a fixed effect model by using the Mantel Haenszel method.

## (a) Mortality



## (b) Efficacy ratio

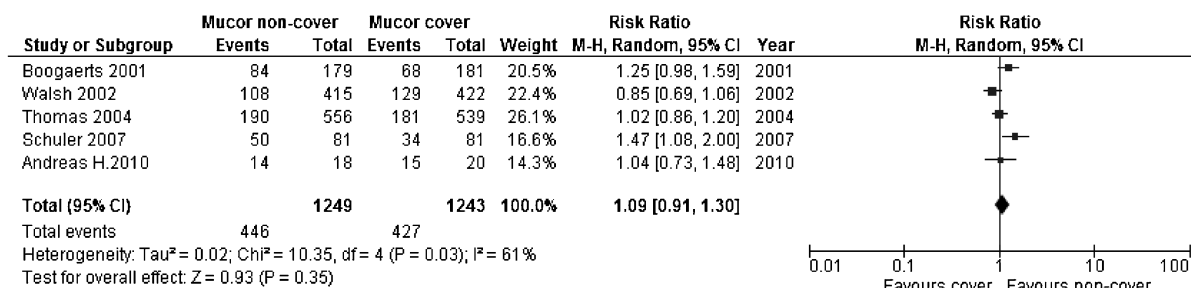


Fig. 4. Forest Plots for Mortality (a) and Efficacy Ratio (b) of Antifungal Spectrum Covering versus Not Covering *Mucor*  
(a) and (b): Risk ratios are pooled using a fixed effect model by the Mantel Haenszel method.

たため、fixed-effects modelを採用した。有効率はCochrane *Q* 検定で異質性が認められたため、random effect modelを採用した。ムコール属へのスペクトルの有無により死亡率に有意な差は認められなかった (RR; 1.24, 95% CI; 0.98–1.57) [Fig. 4(a)]。また、有効率においても、ムコール属へのスペクトルの有無による差は認められなかった (RR; 1.09, 95% CI; 0.91–1.30) [Fig. 4(b)]。

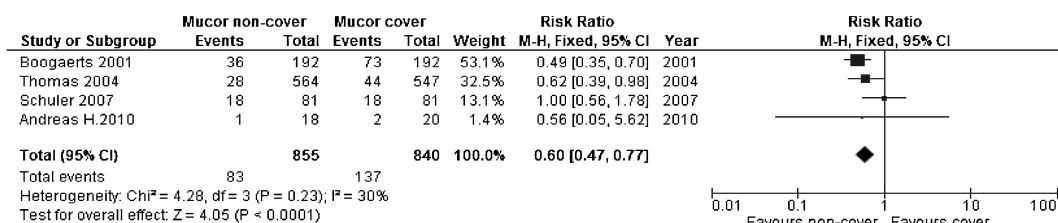
**2-4. ムコール属に対する抗真菌スペクトルの有無による副作用発現率の比較** ムコール属への抗真菌スペクトルの有無で副作用、肝障害、腎障害の発現率を検討している論文は5報であった。比較検討している抗真菌薬の内訳は、ムコール属にスペクトルのある群はアムホテリシン B、スペクトルのない群はイトラコナゾール、ボリコナゾール、カスポファンギンであった。副作用はCochrane *Q* 検定で異質性が棄却されたため、fixed-effects modelを採用した。また、肝障害、腎障害はCochrane *Q* 検定で異質性が認められたため、random effect modelを採用した。ムコール属に対するスペクトルの有無により副作用発現率を比較した結果、ムコール属にスペクトルのない群が副作用発現率は低かった

(RR; 0.60, 95% CI; 0.47–0.77) [Fig. 5(a)]。肝障害の発現率はムコール属へのスペクトルの有無で差は認められなかった (RR; 0.98, 95% CI; 0.66–1.45) [Fig. 5(b)]。腎障害の発現率はムコール属へのスペクトルがない群が有意に低かった (RR; 0.25, 95% CI; 0.13–0.49) [Fig. 5(c)]。

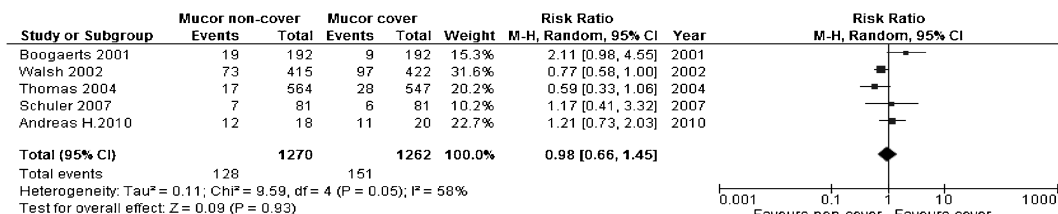
**3. 出版バイアス** ムコール属へのスペクトルの有無による有効率、死亡率及び肝障害、腎障害の発現率の比較において対象論文が5報であったため、Funnel Plotを作成しての出版バイアスの評価は行わなかった。

**4. 感度分析** アスペルギルス属に対する抗真菌スペクトルの有無による副作用、腎障害発現率、ムコール属に対する抗真菌スペクトルの有無による有効性、肝障害、腎障害発現率において異質性を認めた。抗真菌薬の有効性や副作用発現は患者の重症度や併用薬により影響を受けることが報告されていること、<sup>21)</sup> FN患者では好中球減少期間が重症度の指標となることが報告されており、<sup>1)</sup> 好中球減少期間は抗真菌薬の投与が継続されるため、抗真菌薬の投与期間と重症度に関連性があると考えられる。また、FN患者ではアミノグリコシド (AG) 系抗菌

## (a) Adverse event



## (b) Hepatic dysfunction ratio



## (c) Renal dysfunction ratio

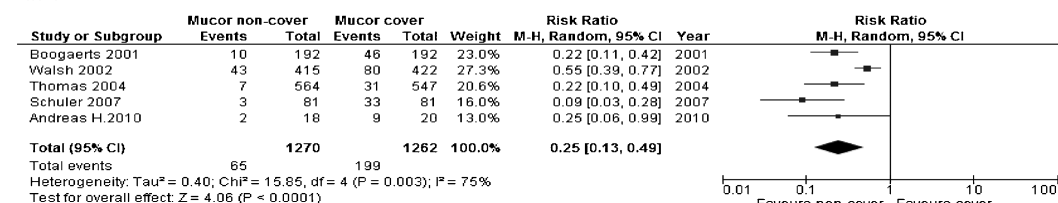


Fig. 5. Forest Plots for Adverse Event Ratio (a), Hepatic Dysfunction Ratio (b), and Renal Dysfunction Ratio (c) of Antifungal Spectrum Covering *versus* Not Covering *Mucor*

(a): Risk ratios are pooled using a fixed effect model by the Mantel Haenszel method. (b) and (c): Risk ratios are pooled using a random effects model by the Mantel Haenszel method.

薬を併用した場合に、腎障害の発現率が高くなることが報告されている。<sup>22)</sup> これらの知見よりサブグループ解析として抗真菌薬の投与期間が10日以上である論文、AG系抗菌薬を併用していない論文に限定し、結果の統合を行った (Table 3)。抗真菌薬の投与期間が10日以上である論文での統合では、アスペルギルス属に対する抗真菌スペクトルの有無による副作用発現率 [RR; 0.10 (0.01, 0.77)]、ムコール属に対する抗真菌スペクトルの有無による死亡率 [RR; 1.46 (1.09, 1.94)]、肝障害発現率 [RR; 0.73 (0.57, 0.94)] が異質性なく、統計的有意差を認めた。AG系抗菌薬併用なしの論文の統合では、ムコール属に対する抗真菌スペクトルの有無による副作用発現率 [RR; 0.60 (0.47, 0.77)]、腎障害発現率 [RR; 0.19 (0.12, 0.30)] が異質性なく、統計的有意差を認めた。なおAG系抗菌薬を併用なしの論文におけるアスペルギルス属に対する抗真菌スペクトルの有無による副作用発現率、投与期間が10日以上である論文におけるムコール属に対する抗真菌スペクトルの有無による副作用発現率は対象論文が1

報のみで統合することができなかった。

## 考 察

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン<sup>2)</sup>やFNのガイドライン<sup>4)</sup>では、FNにおける経験的抗真菌薬治療はアムホテリシンB、アゾール系、カンディン系抗真菌薬が推奨されている。しかし、これらの抗真菌薬のなかで第一に選択すべき薬剤についてはまだ明らかになっていない。そこで本研究では、FNに対する抗真菌スペクトル別の経験的抗真菌薬治療の有効性と副作用について検討を行った。さらに、有効性や副作用発現率に影響を及ぼすと考えられた抗真菌薬の投与期間とAG系抗菌薬の併用の有無別にサブグループ解析を行った。その結果、アスペルギルス属及びムコール属へのスペクトルを有するアムホテリシンBとスペクトルのない抗真菌薬では有効性に差は認められなかったが、アムホテリシンBは副作用発現率が高いことが明らかとなった。

アスペルギルス属は好中球減少や細胞性免疫不全

Table 3. Results of Sensitive Analysis

	Administration period $\geq 10$ d			No administration of aminoglycoside antibiotic		
	Risk ratio (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	No. studies	Risk ratio (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	No. studies
<i>Covering versus not covering Aspergillus</i>						
Mortality	0.89 (0.37, 2.15)	0	2	0.88 (0.50, 1.56)	0	2
Efficacy ratio	1.05 (0.88, 1.24)	32	2	1.17 (0.94, 1.44)	0	2
Adverse event	0.10 (0.01, 0.77)	0	2	not applicable		2
Hepatic dysfunction ratio	0.94 (0.49, 1.78)	68	2	0.96 (0.50, 1.87)	64	2
Renal dysfunction ratio	0.60 (0.31, 1.15)	0	2	0.52 (0.24, 1.13)	10	2
<i>Covering versus not covering Mucor</i>						
Mortality	1.46 (1.09, 1.94)	0	2	1.16 (0.85, 1.60)	36	4
Efficacy ratio	0.94 (0.79, 1.12)	39	2	1.16 (0.98, 1.37)	43	4
Adverse event	not applicable		1	0.60 (0.47, 0.77)	30	4
Hepatic dysfunction ratio	0.73 (0.57, 0.94)	0	2	1.11 (0.65, 1.91)	59	4
Renal dysfunction ratio	0.37 (0.15, 0.91)	76	2	0.19 (0.12, 0.30)	0	4

などの易感染性宿主において侵襲性アスペルギルス症などを引き起こす。<sup>2)</sup> 侵襲性アスペルギルス症の主な感染臓器は肺であるが、急速に進行し全身に播種することがあり死亡率が高いことから、<sup>23)</sup> 早期に適切な治療を行う必要がある。そこで、本研究ではアスペルギルス属へのスペクトルの有無による有効性と副作用の違いについて検討を行った。その結果、アスペルギルス属へのスペクトルの有無により死亡率と有効率ともに違いは認められなかった。FNにおいてはカンジダ属、アスペルギルス属、ムコール属が原因真菌として考慮すべきとされている。その中でも、フルコナゾールの予防投与のない急性白血病又は自家骨髄移植の患者において、深在性真菌症の確定診断例 22 例のうち、カンジダ属 20 例、アスペルギルス属 1 例、同定不能 1 例とカンジダ属が最も多く検出されることが報告されている。<sup>24)</sup> つまり、本検討で比較したアスペルギルス属にスペクトルのあるアムホテリシン B、スペクトルのないケトコナゾール、フルコナゾールはともにカンジダ属にスペクトルを有しており、治療効果に差を認めなかったことが考えられる。その一方で、近年真菌症の高リスク患者に対してはフルコナゾールなどの予防抗真菌薬投与が推奨されており、<sup>1,4)</sup> 予防投与によりカンジダ属は減少し、アスペルギルス属やムコール属が増加していることが報告がされている。<sup>3,25)</sup> アスペルギルス属へのスペクトルの有無での比較検討において、解析対象論文では抗真菌薬の予防投与が行われているもの 1 報のみであり、現在

までに FN に対する経験的抗真菌薬治療と予防抗真菌薬を含めた RCT は行われていないため、この点については今後の検討課題と考える。

次にアスペルギルス属へのスペクトルの有無による副作用、肝障害、腎障害の発現率の違いについて検討を行った。その結果、副作用及び肝障害の発現率はアスペルギルス属へのスペクトルの有無による違いは認められなかったが、腎障害の発現率はアスペルギルス属へのスペクトルを有するアムホテリシン B が有意に高かった。アムホテリシン B は輸入細動脈の収縮により糸球体濾過量が減少し、<sup>26)</sup> 腎障害が発現することが報告されており、<sup>2)</sup> 本研究の結果とも一致する。しかし、腎障害の発現率において異質性が認められており、AG 系抗真菌薬併用の文献を除外したサブグループ解析では差が認められていないことから、AG 系抗真菌薬の併用が影響を及ぼしている可能性があると考えられる。

ムコール属はアスペルギルス属と同様に、好中球減少などの易感染性宿主において問題となる真菌であり、胞子の吸入により感染が成立し、気道や副鼻腔などに感染する。<sup>27)</sup> 治療が遅れることにより、死亡率が約 2 倍になることが報告されており、<sup>28)</sup> FN 患者においては注意すべき真菌である。そのため、ムコール属へのスペクトルの有無による有効性と副作用の違いについても検討を行った。ムコール症にはアゾール系、キャンディン系抗真菌薬は無効であり、アムホテリシン B が治療薬として使用される。<sup>2,29)</sup> 本研究においても、ムコール属にスペクト



ルのある群はアムホテリシン B、スペクトルのない群はアゾール系、カンディン系抗真菌薬であり、両群を比較した結果、ムコール属のスペクトルの有無により死亡率と有効率に違いは認められなかった。ムコール属はわが国での剖検例によると発現頻度は 5%と報告されており、<sup>25)</sup> カンジダ属やアスペルギルス属と比較し、検出頻度が高くないことから、本研究ではサンプルサイズが小さく、検出力が足りないことにより差が認められなかったことが考えられる。また、抗真菌薬の投与期間が 10 日以上である文献でのサブグループ解析では、ムコール属のスペクトルを有する群で、有意に死亡率が改善していることから、抗真菌薬の投与が長期間必要となる症例では治療成績に寄与する可能性が示唆された。

一方、ムコール属へのスペクトルの有無による副作用、肝障害、腎障害の発現率の違いについて検討を行った結果、ムコール属へのスペクトルを有するアムホテリシン B が副作用と腎障害の発現率が有意に高かった。ムコール属へのスペクトルの有無での解析対象となった論文ではアムホテリシン B デオキシコール酸塩と脂質製剤であるリボソーマルアムホテリシン B の 2 種類の製剤が含まれている。このリボソーマルアムホテリシン B は、通常のアムホテリシン B より腎障害の発現率が低いことが報告されている。<sup>30)</sup> そこで、リボソーマルアムホテリシン B のみでのサブグループ解析を行ったが、リボソーマルアムホテリシン B のみの解析においても、ムコール属へのスペクトルのない抗真菌薬と比較して腎障害の発現率は有意に高かった (data not shown)。腎障害発現率においては異質性が認められたが、AG 系抗真菌薬を使用してない文献でのサブグループ解析では、異質性を認めなかった。このことから、腎障害発現率において異質性が認められたのは、AG 系抗真菌薬併用の影響を受けたことが 1 つの要因であると考えられる。

アスペルギルス属やムコール属にスペクトルを有するアムホテリシン B とスペクトルのない抗真菌薬を比較した結果、有効性に差は認められなかった。一方、腎障害発現率はアムホテリシン B で有意に高かった。FN 患者は抗真菌薬以外にも抗悪性腫瘍剤など腎障害を引き起こす可能性のある薬剤を多数使用することから、副作用の少ない薬剤を使用することは治療を継続していく上で重要である。

Kaskel らはカスポファンギンとリボソーマルアムホテリシン B について、腎障害による入院期間延長に伴う費用について検討を行い、リボソーマルアムホテリシン B はカスポファンギンと比較し、入院期間が平均 0.48 日延長し、費用として 298 ユーロ増加することを報告している。<sup>31)</sup> このように費用対効果の点においてもアムホテリシン B 以外の薬剤の使用が有利であることが示唆されている。さらに、Groll らは、カスポファンギンとリボソーマルアムホテリシン B では投与終了時と投与終了後 14 日目でのブレイクスルー感染症の有無や死亡率において差が認められなかったと報告している。<sup>20)</sup> われわれの結果と様々な報告より FN に対する経験的抗真菌薬治療では、ムコール属までをカバーするアムホテリシン B ではなく、腎障害の発現率の低いアゾール系やカンディン系抗真菌薬を使用することがよいと考えられる。しかし、ミカファンギンとボリコナゾールを比較した RCT では、有効性は同等であったが、副作用による投与中断はミカファンギンの方が低かったとの報告もあり、<sup>32)</sup> 今回対象論文にほとんど含まれていなかったカンディン系抗真菌薬については、今後更なる検討が望まれる。また、解析対象となった論文の質については Jadad score で評価し、その結果 3 点以上の文献が 7 報、2 点以下が 3 報であった。

本研究の限界として、副作用の検討において異質性を認めていることが挙げられる。異質性について検討するために、対象患者の重症度と関連があると考えられる抗真菌薬の投与期間や副作用発現率へ影響を及ぼす可能性のある AG 系抗真菌薬の併用の有無によるサブグループ解析を行ったが、FN 患者では化学療法や併用薬などの患者背景が論文毎に異なっており、FN 患者の特性を考慮すると研究に均一性を持たせるのは限界があると考えられる。副作用による投与中止の基準、肝障害、腎障害において各論文での基準が一定でないことも、異質性と関連があると考えられる。また Winston ら<sup>17)</sup> が述べているように、真菌感染が確定診断に至った場合には適切な抗真菌薬への切り替えが必要となることから、FN 患者に対する経験的抗真菌薬の研究は盲検化が困難である。Jadad score が 2 点以下の論文が多く含まれていることから、情報バイアスが生じている可能性が考えられる。副作用発現率において

は本研究で採用となった論文に明確な投与中止基準の記載がなく、バイアスが存在する可能性があるが、有効率や死亡率の評価はいずれも客観的なデータを基に行われており、その影響は比較的少ないものと考えられる。なお、出版バイアスについては対象論文が10報以上とならなかったため検討できなかった。さらに予防投与を含めた有効性・副作用については今後の検討課題である。

本研究では、FNに対する経験的抗真菌薬治療について抗真菌薬のスペクトル別に有効性と安全性について検討を行った。その結果アスペルギルス属やムコール属へのスペクトルの有無による有効性の違いは認められず、両真菌をカバーするアムホテリシンBは副作用発現率が高いということが明らかとなった。しかし、アスペルギルス属やムコール属をカバーするアムホテリシンBと比較し、アゾール系抗真菌薬の安全性は高いが、長期投与が必要となる重症例ではムコール属までカバーするアムホテリシンBの方が有効である可能性があるため、症例毎に有効性と副作用を考慮し、薬剤選択をする必要があると考えられる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

## REFERENCES

- Freifeld A. G., Bow E. J., Sepkowitz K. A., Boeckh M. J., Ito J. I., Mullen C. A., Raad I. I., Rolston K. V., Young J. A., Wingard J. R., *Clin. Infect. Dis.*, **52**, 427–431 (2011).
- Committee for Guideline for treatment of Deep-seated Mycoses, “Guidelines for Management of Deep-seated Mycoses 2014,” ed. by Mycosis Forum, Kyowa Kikaku Ltd. Tokyo, 2014, pp. 127–129.
- Togano T., Shibuya K., Kume H., *Med. Mycol. J.*, **53**, 53–58 (2012).
- Japanese Society of Medical Oncology, “Practical Guideline of Febrile Neutropenia,” ed. by Japanese Society of Medical Oncology, Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2012, pp. 1–70.
- Schuler U., Bammer S., Aulitzky W. E., Binder C., Böhme A., Egerer G., Sandherr M., Schwerdtfeger R., Silling G., Wandt H., Glas-macher A., Ehninger G., *Onkologie*, **30**, 185–191 (2007).
- Walsh T. J., Pappas P., Winston D. J., Lazarus H. M., Petersen F., Raffalli J., Yanovich S., Stiff P., Greenberg R., Donowitz G., Schuster M., Reboli A., Wingard J., Arndt C., Reinhardt J., Hadley S., Finberg R., Laverdière M., Perfect J., Garber G., Fioritoni G., Anaissie E., Lee J., National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **346**, 225–234 (2002).
- Siwek G. T., Dodgson K. J., de Magalhaes-Silverman M., Bartelt L. A., Kilborn S. B., Hoth P. L., Diekema D. J., Pfaller M. A., *Clin. Infect. Dis.*, **39**, 584–587 (2004).
- Kontoyiannis D. P., Lionakis M. S., Lewis R. E., Chamilos G., Healy M., Perego C., Safdar A., Kantarjian H., Champlin R., Walsh T. J., Raad I. I., *J. Infect. Dis.*, **191**, 1350–1360 (2005).
- Shrout P. E., *Stat. Methods Med. Res.*, **7**, 301–317 (1998).
- Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D. J. M., Gavaghan D. J., McQuay H. J., *Control. Clin. Trials*, **17**, 1–12 (1996).
- Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C., *BMJ*, **315**, 629–634 (1997).
- Kikuchi K., Hashimoto M., “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2015,” ed. by Gilbert D. N., Chambers H. F., Eliopoulos G. M., Saag M. S., Life Science Publishing Co., Ltd., Tokyo, 2015.
- Fainstein V., Bodey G. P., Elting L., Maksymiuk A., Keating M., McCredie K. B., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 11–15 (1987).
- Walsh T. J., Rubin M., Hathorn J., Gress J., Thalar M., Skelton J., McKnight J., Browne M., Marshall D., Cotton D., Hiemenz J., Longo D., Woley R., Pizzo P. A., *Arch Intern. Med.*, **151**, 765–770 (1991).
- Viscoli C., Castagnola E., Van Lint M. T., Moroni C., Garaventa A., Rossi M. R., Fanci R., Menichetti F., Caselli D., Giacchino M., Congiu M., *Eur. J. Cancer*, 814–820 (1996).
- Malik I. A., Moid I., Aziz Z., Khan S., Suleman M., *Am. J. Med.*, **105**, 478–483 (1998).
- Winston D. J., Hathorn J. W., Schuster M. G., Schiller G. J., Territo M. C., *Am. J.*

- Med.*, **108**, 282–289 (2000).
- 18) Boogaerts M., Winston D. J., Bow E. J., Garber G., Reboli A. C., Schwarzer A. P., Novitzky N., Boehme A., Chwetzoff E., De Beule K., *Ann. Intern. Med.*, **135**, 412–422 (2001).
- 19) Walsh T. J., Teppler H., Donowitz G. R., Maertens J. A., Baden L. R., Dmoszynska A., Cornely O. A., Bourque M. R., Lupinacci R. J., Sable C. A., dePauw B. E., *N. Engl. J. Med.*, **351**, 1391–1402 (2004).
- 20) Groll A. H., Silling G., Young C., Schwerdtfeger R., Ostermann H., Heinz W. J., Gerss J., Kolve H., Lanvers-Kaminsky C., Vieira Pinheiro J. P., Gammelin S., Cornely O. A., Wuerthwein G., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **54**, 4143–4149 (2010).
- 21) Lubner A. D., Maa L., Lam M., Guglielmo B. J., *J. Antimicrob. Chemother.*, **43**, 267–271 (1999).
- 22) Paul M., Dickstein Y., Schlesinger A., Grozinsky-Glasberg S., Soares-Weiser K., Leibovici L., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **29**, CD003038 (2013).
- 23) Lin S. J., Schranz J., Teutsch S. M., *Clin. Infect. Dis.*, **32**, 358–366 (2001).
- 24) Rotstein C., Bow E. J., Laverdiere M., Ioannou S., Carr D., Moghaddam N., *Clin. Infect. Dis.*, **28**, 331–340 (1999).
- 25) Kume H., Yamazaki T., Togano T., Abe M., Tanuma H., Kawana S., Okudaira M., *Med. Mycol. J.*, **52**, 117–127 (2011).
- 26) Sawaya B. P., Weihprecht H., Campbell W. R., Lorenz J. N., Webb R. C., Briggs J. P., Schnermann J., *J. Clin. Invest.*, **87**, 2097–2107 (1991).
- 27) Kontoyiannis D. P., Lewis R. E., *Blood*, **118**, 1216–1224 (2011).
- 28) Chamilos G., Lewis R. E., Kontoyiannis D. P., *Clin. Infect. Dis.*, **47**, 503–509 (2008).
- 29) Spellberg B., Walsh T. J., Kontoyiannis D. P., Edwards J. Jr., Ibrahim A. S., *Clin. Infect. Dis.*, **48**, 1743–1751 (2009).
- 30) Johnson P. C., Wheat L. J., Cloud G. A., Goldman M., Lancaster D., Bamberger D. M., Powderly W. G., Hafner R., Kauffman C. A., Dismukes W. E., U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, *Ann. Intern. Med.*, **137**, 105–109 (2002).
- 31) Kaskel P., Tuschy S., Wagner A., Bannert C., Cornely O. A., Glasmacher A., Lipp H. P., Ullmann A. J., *Ann. Hematol.*, **87**, 311–319 (2008).
- 32) Oyake T., Kowata S., Murai K., Ito S., Akagi T., Kubo K., Sawada K., Ishida Y., *Eur. J. Haematol.*, **96**, 602–609 (2016).