

●原 著

慢性壊死性肺アスペルギルス症におけるボリコナゾール

血中濃度測定の有用性の検討

萩原 恵里	椎原 淳	松嶋 敦	榎本 崇宏
田川 暁大	関根 朗雅	土屋 典子	馬場 智尚
篠原 岳	遠藤 高広	十河 容子	西平 隆一
小松 茂	加藤 晃史	小倉 高志	高橋 宏

要旨：呼吸器疾患を基礎疾患に有する慢性壊死性肺アスペルギルス症患者 18 例に使用したボリコナゾールの血中濃度を測定し、測定の意義と有用性について検討した。トラフ値の平均値は $2.2\mu\text{g/ml}$ であり、注射剤と内服剤の間に明らかな血中濃度の差は認めず、投与量とトラフ値の相関係数も弱く個人間のばらつきが大きかった。ピーク値も測定しえたのは 9 例で、ピーク値の上昇率についても注射剤と内服剤での差は認めなかった。一過性視覚異常を来した 6 例の平均トラフ値はそれ以外の 12 例に比して有意に高かった。肝機能障害により投与中止した 3 例は全例がトラフ値 $4.0\mu\text{g/ml}$ 以上の高値であった。臨床的な有効性は、血中濃度が低値でも有効な例も認められたが、無効例は全例トラフ値が $1.4\mu\text{g/ml}$ 未満またはピーク値 $2.8\mu\text{g/ml}$ 未満であった。本剤の血中濃度は個人差が大きいというに、副作用や有効性と関係があると思われ、測定の有用性は高いと思われる。

キーワード：慢性壊死性肺アスペルギルス症、ボリコナゾール、血中濃度モニタリング

Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, Voriconazole, Therapeutic drug monitoring

緒 言

比較的新しいアゾール系抗真菌薬であるボリコナゾール (VRCZ) は、呼吸器領域において 2007 年の我が国の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン¹⁾および米国感染症学会のガイドライン²⁾の中で侵襲性および慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) の第一選択薬とされており、呼吸器科での使用頻度は増加している³⁾。近年一般抗菌薬では、PK/PD 理論に基づいて臨床効果と関連する体内動態の指標を基に投与法や投与量を決定するようになってきているが、抗真菌薬では体内動態の指標の選択を含め未だ十分に検討されていない。アゾール系では一般に AUC/MIC が最も効果と関連するといわれている⁴⁾が臨床データは少なく、VRCZ においても同様の状況である。また、VRCZ の代謝速度は CYP2C19 の遺伝子多型により異なり、日本人では代謝の遅延する、いわゆる poor metabolizer の頻度が約 19% と高いため、血中濃度が予想以上に上昇する可能性に注意する必要があるとされる⁵⁾。しかし、血中濃度の臨床的解釈に

ついても未だ臨床情報の蓄積が十分とはいえず、明確な基準は定まっていはいない。今回我々は、慢性呼吸器疾患を有する CNPA 患者に使用した VRCZ の血中濃度を測定し、その臨床的意義について検討した。

対象と方法

2007 年 8 月から 2008 年 3 月までの 8 カ月間に、当院で慢性呼吸器疾患に続発した CNPA と診断されて VRCZ を使用し血中濃度を測定した患者 18 例を対象とし、後ろ向きに解析した。

CNPA の診断は、2007 年の我が国の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン¹⁾に基づいて行った。アスペルギルス・ガラクトマンナン抗原はプラテリア・アスペルギルス ELISA 法にて、アスペルギルス抗体はオクタロニー法にて測定した。

VRCZ 内服・静注直前のトラフ値と、内服 1~2 時間後または静注 1 時間後のピーク値を、投与開始 5 日以上経た後に測定した⁵⁾。ほとんどの症例は投与開始 1 週間以上経た後に測定された。血中濃度測定検査は保険収載前であったため同意を得て採血し、血漿を冷凍保存のちファイザー社に依頼して測定した。VRCZ の有効性は投与開始約 2~4 週間後に判定され、咳嗽・発熱・喀痰などの臨床症状の改善または放射線学的改善の得られた

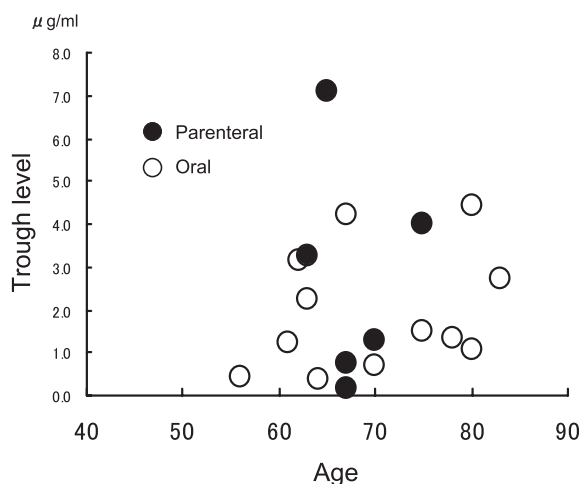


Fig. 1 Age and plasma voriconazole trough levels.

ものを有効とした。

統計学的検討は、相関係数はSpearmanの相関係数を用い、2群間の有意差はノンパラメトリック検定(Mann-Whitneyのu検定)を用いて解析した。

結 果

患者背景は、男性16例・女性2例、年齢は53歳から80歳で中央値67歳(男性68歳・女性64歳)であった。基礎疾患としての呼吸器疾患は、肺結核後遺症9例・肺気腫5例・間質性肺炎3例・気管支拡張症1例であり、間質性肺炎の3例はいずれも経口ステロイドの投与を受けていた。糖尿病の合併は4例に認めたが、いずれも食事療法または経口剤のみでコントロール良好であり、肝機能障害を有するものはいなかった。診断時のアスペルギルス・ガラクトマンナン抗原陽性例は18例中10例、アスペルギルス抗体陽性例は測定した12例中10例であり、真菌培養陽性例は6例であった。培養陽性例から分離された菌は全例 *A. fumigatus* であった。VRCZの投与経路は12例が経口剤・6例が注射剤で、投与量の中央値は300mg/日(150~600mg)であった。VRCZの血中濃度に影響を与える相互作用を有すると明記されている薬剤の併用はいずれの症例においても認めなかった。

慢性呼吸器疾患を有するCNPA患者18例のVRCZトラフ値を年齢別に示す(Fig. 1)。トラフ値の平均値は2.2µg/ml、中央値は1.4µg/mlであり、年齢との相関はなく広域に分布した。経口剤と注射剤で明らかな差は認めなかった。また、VRCZ投与量とトラフ値の関係も相関は弱く(Fig. 2)、1回投与量・1日投与量との相関いずれについても相関係数は0.4未満であり、血中濃度は個人間のばらつきが大きいことが示された。

トラフ値だけでなくピーク値も測定しえた9例についてトラフ値との関係をFig. 3に示す。ピーク値を測定し

えた症例のトラフ値の平均は1.5µg/mlであったのに対し、ピーク値の平均値は3.2µg/ml、中央値は2.7µg/mlであり、ピーク値もトラフ値と同様に広域に分布していた。トラフ値からの上昇はいずれの例でも確認され、経口剤(5例)と注射剤(4例)での上昇率の差は認めなかった。各症例のトラフ値とピーク値の相関係数は0.67($p < 0.05$)と高く、同一症例内でトラフ値とピーク値は比較的強く相関することが示された。

Fig. 4に副作用と血中濃度との関係を示す。18例中一過性視覚異常を来した例は6例であった。視覚障害のなかった12例の平均トラフ値は1.3µg/mlであったのに対し、視覚障害を来した6例の平均トラフ値は3.2µg/mlであり、統計学的に有意に高値であった。また、正常値の概ね3倍以上の肝障害によりVRCZを中止した例は3例認められた。肝障害により中止した3例は全例が4.0µg/ml以上であり、肝障害を来さなかったか軽微であった群に比して有意に高値であった。肝障害を来さなかった群にも1例のみ4.0以上の例を認めたがそれ以外は全例4.0µg/ml未満であった。

有効性と血中濃度の関係についても検討した(Fig. 5)。有効性を判定しえたのは17例で、うち4例が無効と判定された。無効例は有効例に比して有意にトラフ値が低値であり、また全例が1.4µg/ml未満であった。しかし、有効例でも1.4µg/ml未満のものも5例認めた。ピーク値は例数が少ないため統計学的有意差は得られなかったが、無効例では全例2.8µg/ml未満であった。

考 察

アゾール系抗真菌薬であるVRCZはAUC/MICが臨床効果と相関する可能性が高いとされる⁴⁾が、ヒトでのデータは十分ではなく、また臨床現場でAUC/MICを測定・計算するのは事実上困難である⁶⁾。今回我々は、その代替になると思われるVRCZの血中濃度を測定しその臨床的意義を検討した。

臨床試験段階では、血液悪性腫瘍患者などを対象に複数の深在性真菌症に対し血中濃度測定が多数例で行われ報告されている⁷⁾が、今回は、慢性呼吸器疾患を有するCNPA患者を対象を限定し検討を行ったため、真菌症が単一であるだけでなく免疫状態などの患者背景も比較的均一である。

今回の検討では、CNPA患者に使用したVRCZのトラフ値は年齢には関係なく、1回投与量や1日投与量とも強い相関はなく、個人間のばらつきが大きかった。同様の結果は海外の臨床研究でも得られており⁸⁾、血中濃度の規定因子は、年齢や投与量よりも個人差が大きいということを示しており、臨床現場での血中濃度の予測が困難であることを意味している。今回CYP2C19の多型

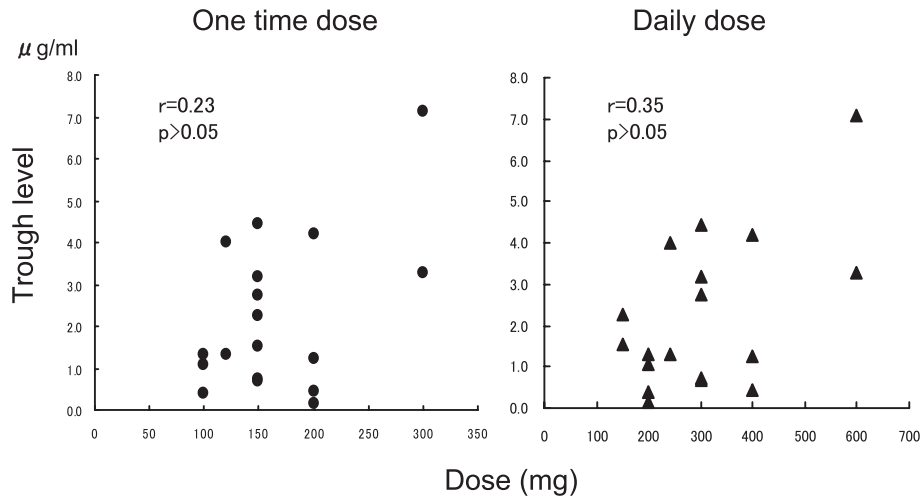


Fig. 2 Correlation between voriconazole dose and plasma trough level. Correlation coefficients and p values are indicated.

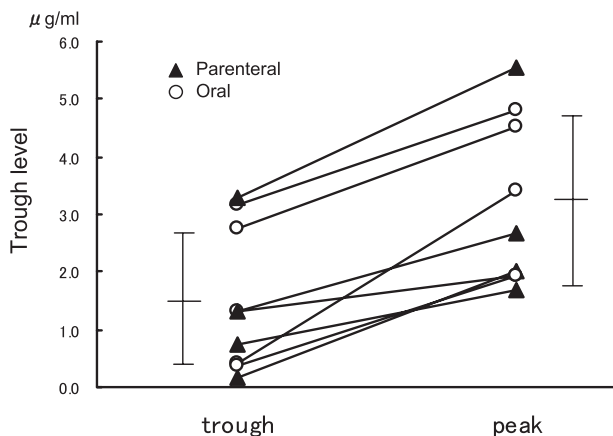


Fig. 3 Trough and peak voriconazole level in each individual. The bars show averages $\pm$ standard deviation.

については検討していないが、同遺伝子多型が関与しているととも各個人の生理機能なども関係し、年齢や投与量からは予測しえないその個人特有の血中濃度を生むものと思われる。

一方、同一症例内でのトラフ値とピーク値は相関が強いことが示された。本来トラフ値よりもピーク値が有用な指標となる場面でも、外来診療で正確なピーク値を狙って採血することが困難な場合にはトラフ値で代用できる可能性も示唆される。しかし今回の検討では、内服の場合は多くが外来採血のため、ピーク値の採血にあたり内服1～2時間後とまでしか時間を特定できず、正確なピーク値がモニターできていない可能性もある。ピーク値の評価には今後さらなる臨床的検討が必要である。

副作用と血中濃度の関係は、結果に示したとおり肝障害・視覚異常の両者において血中濃度との関係が認めら

れた。特に肝障害で中止した3例はいずれもトラフ値が4.0 μ g/ml以上であり、4 μ g/ml以上の場合には肝障害の発現に留意する必要があると考えられる。一方視覚異常では、発現した群と発現しなかった群とでトラフ値に重なりがあり、ある濃度以上で発現しやすいというカットオフ値はなかった。しかし、発現した群のほうが統計学的に有意差をもってトラフ値が高値であり、一定の関係はあるものと思われる。視覚異常は担当医がかなり詳しく問診しないと訴えが明らかにならない例もあり、関係を明らかにするには慎重を要するが、今回の検討でも眼症状はいずれも一過性であり重篤ではなく、肝機能ほど留意する必要はないと思われる。

海外の論文では肝障害や視覚異常と血中濃度には相関があるとの報告が多い⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾が、我が国の臨床試験段階では血中濃度と副作用の関係は認められなかった⁷⁾。今回の結果は我が国の臨床試験時の成績とは異なっており、海外の結果に準ずるものであるが、治験時の患者背景が主として血液疾患患者であり真菌症も多岐にわたっていたのに対し、今回の検討では慢性呼吸器疾患を背景としたCNPA患者という比較的均一の集団であることが関係していると思われる。

有効性と血中濃度の関係の検討は、本来ピーク値が適していると思われるが、今回の検討ではピーク値を測定しえたのが9例のみであり統計学的有意差が出にくかったため、トラフ値についても同様に検討した。我が国の臨床試験段階では有効性と血中濃度との間に一定の傾向はなかったが、今回の検討では無効例は血中濃度の低い例に集中していた。副作用の結果と同様、今回は患者背景や真菌症が同一であることがこの結果の相違に関係していると思われる。血中濃度が低値であっても有効な例もあり、一概に血中濃度が低いと効果が低いとも言えな

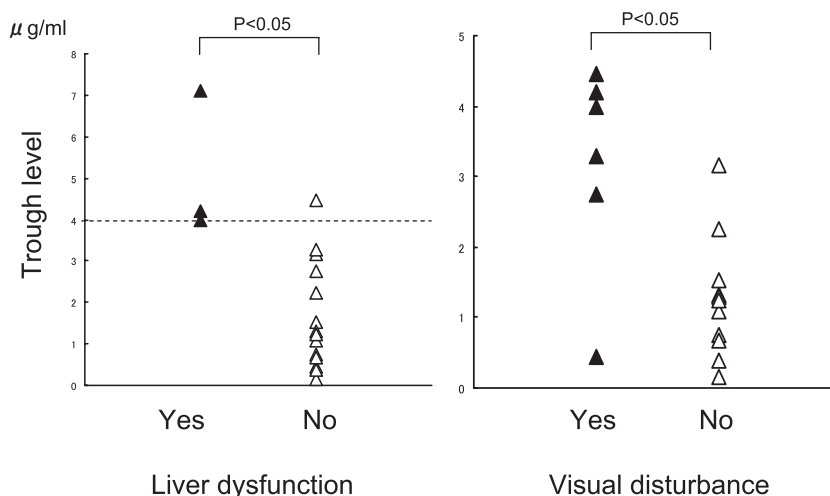


Fig. 4 Adverse events and trough levels of voriconazole. All who discontinued the drug due to liver dysfunction had plasma trough levels higher than 4.0 $\mu\text{g/ml}$ (dotted line).

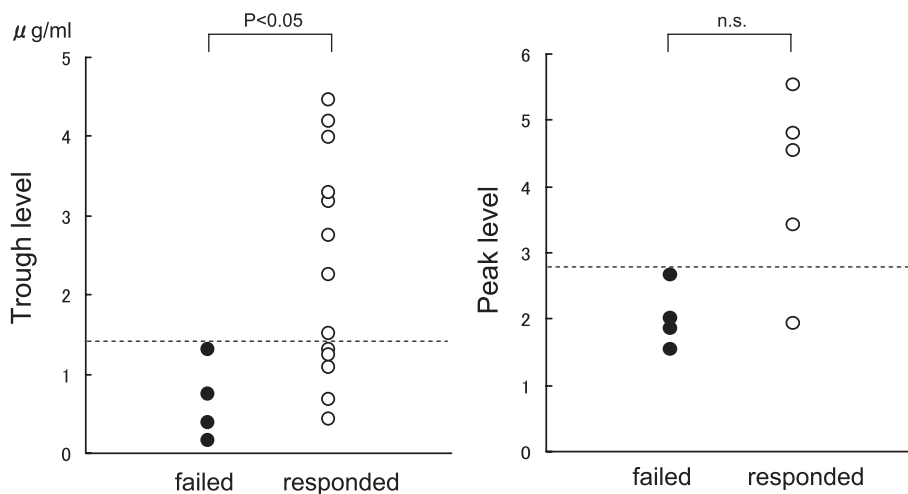


Fig. 5 Effectiveness of voriconazole therapy and plasma drug level. All who failed to respond to the treatment had a trough level lower than 1.4 $\mu\text{g/ml}$ (dotted line in the left panel) with a peak level lower than 2.8 $\mu\text{g/ml}$ (dotted line in the right panel).

いが、トラフ値 $1.4\mu\text{g/ml}$ 以上またはピーク値 $2.8\mu\text{g/ml}$ 以上の症例での無効例は 1 例も認めなかった。海外の文献では、トラフ値 $1\mu\text{g/ml}$ 以下¹⁰⁾あるいは $2.05\mu\text{g/ml}$ 未満で無効例が増加した¹¹⁾との報告がある。血中濃度は同一症例内では投与量増量とともに非線形性に上昇することが知られており⁵⁾、臨床効果が少なく血中濃度も低い場合には、他剤に変更する選択肢だけでなく増量することも考慮されるべきではないかと考えられる。一方、血中濃度が低いのに有効だった症例では、一般に本薬剤の組織内濃度が血中濃度よりも高く分布することと関係していると思われる。血中濃度が低い症例でも十分な組織内濃度が保てる場合には有効性が期待できる可能性がある。

以上、今回の結果から VRCZ 血中濃度測定は、慢性

呼吸器疾患を有する CNPA に対する VRCZ 治療の安全性および有効性両方の評価に有用である可能性が高く、さらなる臨床情報の集積が望まれる。

引用文献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 協和企画, 東京, 2007.
- 2) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327—360.
- 3) 萩原恵里, 関根朗雅, 佐藤友英, 他. ボリコナゾールにて治療した慢性壊死性アスペルギルス症 45 例

- の臨床的検討. 日呼吸会誌 2008; 46: 846—849.
- 4) 吉田耕一郎, 小司久志, 二本芳人. 深在性真菌症と抗真菌薬の適正使用. 日薬理誌 2007; 130: 52—56.
 - 5) Wood N. Voriconazole の薬物動態. 日化療会誌 2005; 53 (S-2): 16—23.
 - 6) Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 17—25.
 - 7) 二本芳人, 吉田 稔, 島田 馨, 他. 深在性真菌症に対する voriconazole の臨床試験. 日化療会誌 2005; 53 (S-2): 32—50.
 - 8) Triffo S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid sub-therapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. Cancer 2007; 109: 1532—1535.
 - 9) Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, et al. Investigation of the potential relationship between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. J Clin Pharmacol 2006; 46: 235—243.
 - 10) Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. Clin Infect Dis 2008; 46: 201—211.
 - 11) Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1570—1572.

Abstract

Usefulness of monitoring plasma voriconazole concentration in patients with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis

Eri Hagiwara, Jun Shiihara, Atsushi Matsushima, Takahiro Enomoto, Akihiro Tagawa, Akimasa Sekine, Noriko Tsuchiya, Tomohisa Baba, Takeshi Shinohara, Takahiro Endo, Yoko Sogo, Ryuichi Nishihira, Shigeru Komatsu, Terufumi Kato, Takashi Ogura and Hiroshi Takahashi

Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

We investigated the significance and the usefulness of monitoring plasma voriconazole levels in patients with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis associated with underlying chronic respiratory diseases. The average trough level was 2.2 μ g/ml and there was no correlation between trough levels and voriconazole doses. Orally administered drug showed no significant difference in trough or peak levels compared with parenteral injection. Six cases with visual adverse events had significantly higher nadirs compared to those without visual disturbance. All three cases who discontinued the drug due to liver dysfunction had plasma trough levels higher than 4.0 μ g/ml. Those who failed to respond to the treatment had trough levels lower than 1.4 μ g/ml or peak levels lower than 2.8 μ g/ml, while some cases with plasma level lower than those levels responded well. Since plasma voriconazole level has a large inter-patient variability, drug monitoring may be beneficial to evaluate the drug efficacy and safety in each individual.