

慢性壊死性肺アスペルギルス症に対するアムホテリシン B 脂質製剤 4 時間投与の安全性の後方視的検討

矢寺和博¹⁾・山崎 啓¹⁾・神崎未奈子¹⁾・島内真基子¹⁾・川波敏則¹⁾・
長田周也¹⁾・鈴木 雄²⁾・徳山 晋³⁾・井上直征³⁾・西田千夏¹⁾・
石本裕士¹⁾・川尻龍典⁴⁾・栗屋幸一⁵⁾・津田 徹²⁾・迎 寛¹⁾

¹⁾ 産業医科大学医学部呼吸器内科学

²⁾ 霧ヶ丘つだ病院

³⁾ 九州労災病院内科

⁴⁾ 鞍手町立病院内科

⁵⁾ 北九州市立八幡病院内科

(2011 年 7 月 12 日 受付)

2007 年 1 月から 2011 年 4 月に産業医科大学病院および関連施設においてアムホテリシン B 脂質製剤 (liposomal amphotericin B: L-AMB) が投与された慢性壊死性肺アスペルギルス症 24 例において、L-AMB を 4 時間で点滴投与した群 (4 時間投与群) と、3 時間以下で点滴投与した群 (3 時間以下投与群) について、臨床背景および安全性について後方視的に比較検討を行った。

L-AMB 3 時間以下投与群と比較して、4 時間投与群は投与期間中における血清カリウム値の低下幅が有意に小さく、4 時間投与を行うことにより投与後の血清カリウム値の低下が抑えられる可能性が示唆された。また、血清クレアチニン値、AST 値、ALT 値、白血球数、血小板数の変動については両群に有意な差は認められなかった。

L-AMB の点滴時間と安全性について、特に血清カリウム値の変動について検討された報告はない。L-AMB は抗真菌薬の中でアスペルギルスに対して殺真菌的に作用する薬剤の一つであり、他にアムホテリシン B デオキシコール酸塩 (D-AMB) やポリコナゾールがある。臨床的に重症の真菌感染症例で用いられる場面も多く、患者の全身状態が悪いことが多いため、血清クレアチニン値や血清カリウム値の変動に十分注意して用いることが重要であるが、L-AMB の点滴投与時間を延長することにより投与中の血清カリウム値の低下を抑えることができる可能性が示唆された。

2006 年に本邦で承認された抗真菌薬であるアムホテリシン B 脂質製剤 (liposomal amphotericin B: L-AMB) は、ポリエチレンマクロライド系抗真菌薬であり、従来のアムホテリシン B の広いスペクトルと強い抗真菌活性を損なうことなく、副作用の

軽減のためリポソーム化した drug delivery system 製剤である。アムホテリシン B は 1960 年代に製品化された古い抗真菌薬であるが、ほとんどの抗真菌薬が無効なムコールなどの接合菌種やアゾール系抗真菌薬に抵抗性を示すアスペルギルス属な

どの真菌に対しても有効性を示し、現在本邦において使用可能な抗真菌薬の中では、ほとんどの真菌種に対して殺真菌的に作用する薬剤である。

ポリエーテル系薬剤であるアムホテリシンBは、真菌細胞膜のエルゴステロールと特異的に結合し、真菌の細胞膜を不安定化させることにより、殺菌的に抗真菌活性を発揮する。本薬剤のpharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) においては最大血中濃度 (Cmax) が重要なパラメーターである¹⁾。従って、1回の投与量を増やして最大血中濃度を上げる投与方法が有用であり、より短い時間に十分量のアムホテリシンBを投与できるL-AMBは、PK/PDの観点からも改良された薬剤といえる。

現在、本邦で使用可能な抗真菌薬のうち、L-AMBはアスペルギルスに対して殺真菌的に作用する薬剤の1つであり、他にアムホテリシンBデオキシコール酸塩 (D-AMB) やポリコナゾールなどがあるが、薬剤の特性や治療薬使用のタイミングも含めて、より適切な治療薬、治療方法の選択が重要であると考えられる。また、抗真菌薬における臨床データは、その多くが欧米からの情報であるが、人種差や患者背景の差異も考慮すると、本邦でのL-AMBに関する臨床データの蓄積、エビデンスの構築が必要である。

一方で、L-AMBの有害事象として、腎毒性、低カリウム血症、悪寒、嘔吐、低血圧、高血圧、頻脈などが知られている²⁾ため、適切な副作用のモニタリングや用量、投与調節が必要である。これらの副作用により薬剤自体の投与継続が困難となる症例も経験され、投与量を変えずに投与方法を最適化することにより十分量の薬剤の投与を可能とすることが重要である。一般的にポリエーテル系抗真菌薬は低カリウム血症などについては理論的には長時間投与の方が起こりにくいことが考えられ、実際にアムホテリシンBでは24時間投与により死亡率の上昇を伴わずに腎機能悪化の軽減が

認められた報告³⁾などがあるものの、L-AMBについては未だエビデンスが構築されていないのが現状である。

今回、我々は、L-AMB投与時間による副作用の発現の差異を明らかにする目的で、4時間投与群と3時間以下投与群において、血清カリウム値、血清クレアチニン値、AST (aspartate aminotransferase) 値、ALT (alanine aminotransferase) 値などの変動を中心として、L-AMBの安全性について後方視的に比較検討した。

I. 対象と方法

(1) 対象

2007年1月から2011年4月に産業医科大学病院および関連施設で、慢性壊死性肺アスペルギルス症に対してL-AMBが投与された24例を対象とした。

(2) 検討方法

患者背景、臨床検査値、臨床所見や胸部画像所見について、診療録から後方視的に検討した。

(3) 検討項目

L-AMB投与例を4時間投与群と3時間以下投与群に分け、年齢、性別、身長、体重、安全性、L-AMBの投与時間および投与期間について比較検討した。安全性については、下記検査値について検討した。

検査値は、白血球数、血小板数、AST値、ALT値について、それぞれL-AMB投与開始時、投与期間中および投与終了後について検討した。また、血清カリウム値についてはL-AMB投与開始時、投与期間中の最低値および投与終了後の値について、血清クレアチニン値についてはL-AMB投与開始時、L-AMB投与期間中の最高値および投与終了後の値について検討した。

Table 1. Patient characteristics in the present study.

Drip infusion (hrs.)	≤3 hours	4 hours	Total
No. of patients	15	9	24
Sex (male / female)	(11/4)	(7/2)	(18/6)
Age (yrs.) mean (range)	71.2 (41–94)	80.3 (62–92)	74.6 (41–94)
Body mass index (BMI) (kg/m ²) mean (range)	17.7 (13.8–20.8)	16.9 (12.6–19.9)	17.4 (12.6–20.8)
Dosage (mg) mean (range)	99.3 (50–150)	101 (75–150)	100 (50–150)
Duration of administration (days) mean (range)	11.0 (3–19)	10.6 (2–21)	10.8 (2–21)

(4) 統計学的解析

統計学的解析は、L-AMBの有効性については χ^2 検定を用い、その他の解析にはStudent t検定を用いた。P<0.05を統計学的に有意差ありとした。

II. 結果

患者背景をTable 1に示す。患者背景では、全体で24例 {男性18例 (75%), 女性6例 (25%)}, L-AMB 4時間投与群が9例 {男性7例 (77.8%), 女性2例 (22.2%)}, 3時間以下投与群が15例 {男性11例 (73.3%), 女性4例 (26.7%)} と、ともに男性に多い傾向であった。年齢については、全体の平均が74.6 (41~94) 歳、L-AMB 4時間投与群の平均が80.3 (62~92) 歳、3時間以下投与群の平均が71.2 (41~94) 歳であった。体重については、全体の平均が43.5 (27.2~60.0) kg、L-AMB 4時間投与群の平均が41.8 (27.2~50.3) kg、3時間以下投与群の平均が44.4 (37.0~60.0) kgであった。Body mass index (BMI) については、全体の平均が17.4 (12.6~20.8) kg/m²、L-AMB 4時間投与群の平均が16.9 (12.6~19.9) kg/m²、3時間以下投与群の平均が17.7 (13.8~20.8) kg/m²であった。

L-AMB投与量については、全体で平均100 (50~150) mg (2.26 mg/kg/日)、4時間投与群で平均101 (75~150) mg (2.42 mg/kg/日)、3時間

以下投与群で平均99.3 (50~150) mg (2.24 mg/kg/日) であった。

L-AMBの投与時間については、全体で平均2.7 (1~4) 時間、4時間投与群は全例4時間であり、3時間以下投与群が平均1.9 (1~3) 時間であった。

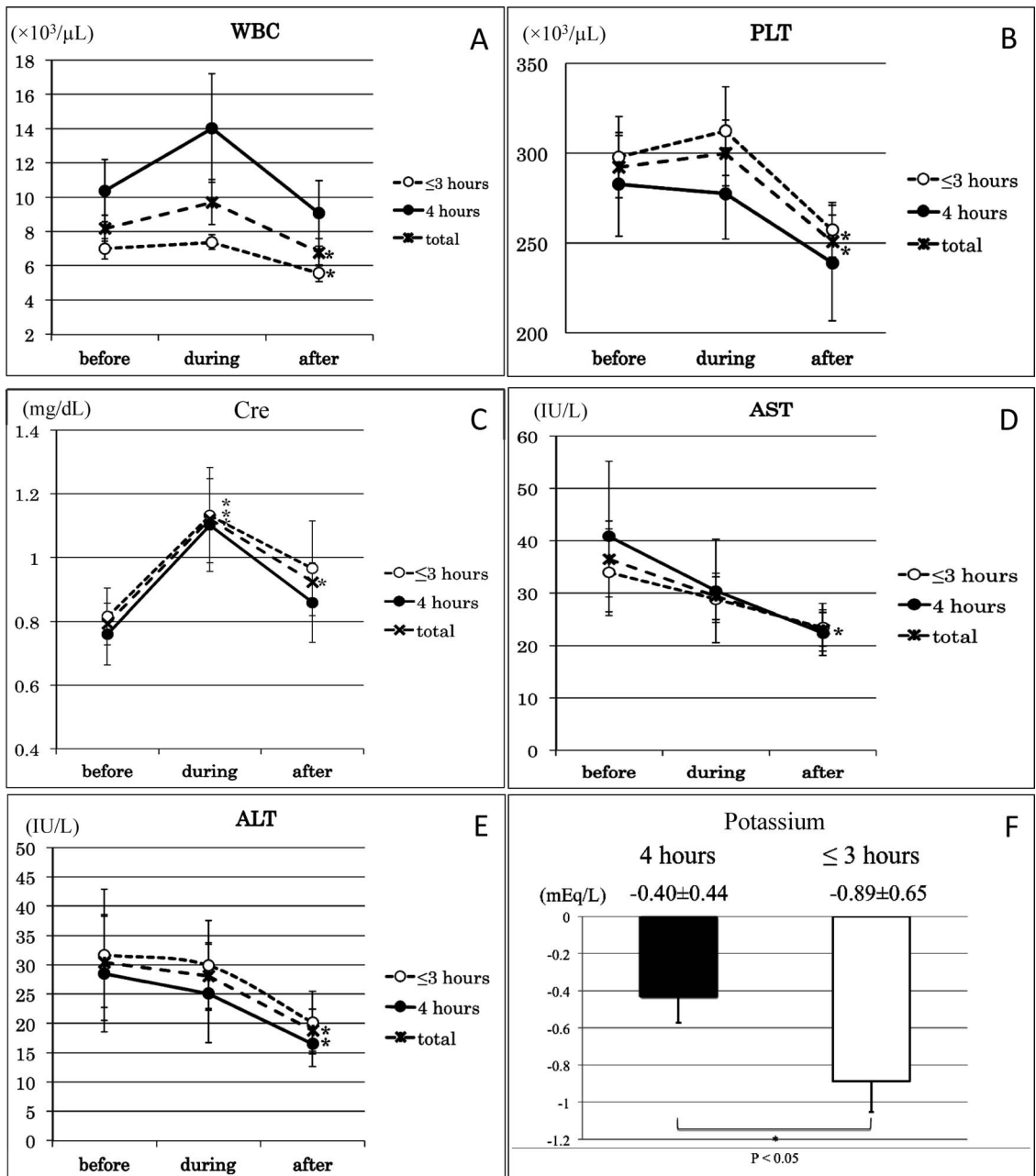
L-AMBの投与期間については、全体で平均10.8 (2~21) 日間、4時間投与群は平均10.6 (2~21) 日間であり、3時間以下投与群が平均11.0 (3~19) 日間であった。

最終転帰については、死亡例が両群ともに1例認められた。

L-AMB投与前後の検査値の変動について、白血球数 (Fig. 1A) については、全例群 (total) および3時間以下投与群 (≤3 hours) で投与前 (before) と比較して投与後 (after) 有意に低下したが、4時間投与群 (4 hours) では有意な差を認めなかった。血小板数 (Fig. 1B) については、全例群および3時間以下投与群で投与前と比較して投与後に有意に低下したが、4時間投与群では有意な差を認めなかった。

血清クレアチニン値については (Fig. 1C)、L-AMB投与前と比較して投与中の最高値について、全例群、4時間投与群と3時間以下投与群のすべての群で投与中に有意に上昇が認められたが、投与後では4時間投与群と3時間以下投与群では有意な差を認めなかった (P=0.45)。また、全例群では、投与後も投与前と比較して有意な上昇が認

Fig. 1. The change of white blood cell counts (A), platelet cell counts (B), serum creatinine (C), AST (D), ALT (E) before, during and after administration of liposomal amphotericin B. The change of serum potassium (F) during the administration of liposomal amphotericin B.



*: Statistically significant differences ($P < 0.05$) compared to the values before the administration of liposomal amphotericin B.

められたものの、すべての群で投与中と比較し投与前の値への回復傾向がみられた。

肝胆道系酵素については、AST値 (Fig. 1D) は全例群で投与前と比較して投与後には有意に低下したが、4時間投与群と3時間以下投与群では有意な差は認められなかった。また、ALT値 (Fig. 1E) は全例群および4時間投与群で投与前と比較して投与後には有意に低下したが、3時間以下投与群では有意な差は認められなかった。

血清カリウム値については、L-AMB 3時間以下投与群と比較して、4時間投与群では、L-AMB投与後の血清カリウム最低値の投与前値からの差が有意に少なかった (Fig. 1F)。また、L-AMB投与中の血清カリウム値の最低値について、L-AMB 4時間投与群と3時間以下投与群ではGrade分類⁴⁾による評価では、L-AMB 4時間投与群で血清カリウム値低下なしが4例 (44.4%)、Grade 1 (3.0~3.5 mEq/L) 4例 (44.4%)、Grade 3 (2.5~3.0 mEq/L) 0例 (0%)、Grade 4 (<2.5 mEq/L) 1例 (11.1%)、3時間以下投与群で血清カリウム値低下なしが5例 (33.3%)、Grade 1 (3.0~3.5 mEq/L) 6例 (40%)、Grade 3 (2.5~3.0 mEq/L) 3例 (20%)、Grade 4 (<2.5 mEq/L) 1例 (6.7%)であった。

III. 考察

アスペルギルス属は環境生息菌として広く分布しており、主に呼吸器に病巣を形成するが、その病態は多彩である。慢性型肺アスペルギルス症は、結核や非結核性抗酸菌症、肺気腫・肺囊胞性病変、肺線維症などの慢性呼吸器疾患を背景に形成された病的な気腔にアスペルギルスが腐生性に増殖し慢性進行性に病変を形成するものであり、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症が含まれる。これらは従来異なるカテゴリーに属する疾患として考えられていたが、互いに移

行する病型が認められることから、最近は同一の病態として扱われることが多い。

本邦では真菌感染症の疫学的な実態を把握する全国的なサーベイランスシステムがなく、発生動向は日本病理学会の病理剖検輯報による真菌検出例の年次推移によって類推されることが多く、アスペルギルス症の検出頻度について近年統計上では大きな変化は認められない。しかしながら、病理剖検輯報で報告されるアスペルギルス症の多くは侵襲性肺アスペルギルス症と播種性アスペルギルス症と考えられ、本邦で高齢化に伴い増加している慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や陳旧性肺結核症に合併しやすい肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症などの慢性肺アスペルギルス症例は死亡原因となりにくいいため統計には反映されにくいことが推察される。詳細な疫学的統計はないものの、近年では悪性疾患に対する全身化学療法や膠原病などを中心とした生物学的製剤などの普及による免疫抑制療法の受療者の増加により慢性肺アスペルギルス症の症例数の増加が危惧される。

2008年に発表された米国感染症学会 (Infectious Disease Society of America; IDSA) の「アスペルギルス症治療：米国感染症学会 (IDSA) の臨床診療ガイドライン (Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America)」⁵⁾では、L-AMBはアスペルギルス症全般についての初期治療薬の推奨ではあるが alternative として位置付けされている。L-AMBは1960年代に開発されたアムホテリシンBの広い抗真菌スペクトルや強い抗真菌活性を維持したまま、腎障害などの副作用の軽減を図るため開発され、アムホテリシンBをリポソーム (脂質二分子膜) 中に封入することで、アムホテリシンBの抗真菌活性を維持しつつ、生体細胞に対する傷害性を低下させている⁶⁾。さらにアムホテリシンBの副作用で問題となる腎臓への薬剤分布量

を低下させた drug delivery system 製剤であり、炎症部位の血管から漏出し、真菌の細胞膜のエルゴステロールに結合して抗真菌作用を発揮するなど優れた体内動態を有している⁶⁾。従来の D-AMB と比較して有効性については差を認めなかったが、腎毒性などの有害事象発現率は有意に L-AMB で少なかったと報告⁷⁾されている。

今回の検討では、L-AMB 3時間以下投与群と比較して、4時間投与群では投与中の血清カリウムの投与前値から最低値までの差（低下幅）が有意に小さく、4時間投与群で血清カリウム値の低下が軽減される結果となった。L-AMB についての投与直後の発熱、嘔気・嘔吐、胸痛などの急性の副作用 (acute infusion-related reactions: AIRRs) の報告については、AIRRs が生じた場合には一旦、投与を中断し、点滴速度を遅くすると症状が緩和する、との報告がなされているが⁸⁾、L-AMB において投与速度の違いによる腎機能障害や低カリウム血症などの副作用について検討された報告はない。アムホテリシン B 投与における4時間投与と45分投与による低カリウム血症やクレアチンクリアランスを検討した報告⁹⁾では投与時間により差はなかったとされるものの、検討症例数は7例と少ない。

アムホテリシン B による腎毒性については、近位尿細管上皮細胞膜のステロールと結合し、膜透過性亢進により細胞内成分を漏出させることで強く尿細管障害を引き起こし、重炭酸やアミノ酸の喪失により低カリウム血症や低マグネシウム血症をきたすと考えられる¹⁰⁾。また、腎輸入細動脈における腎血管収縮による腎血流低下の機序も考えられ、アムホテリシン B の静注数分後には、体循環血圧が維持されているにもかかわらず腎血流の低下により尿の生成が減少し、比較的血流の少ない腎髄質に対して大きく影響するためネフロン機能低下をきたし、アムホテリシン B の使用期間が長い場合は著明な腎不全をきたす¹⁰⁾。また、アム

ホテリシン B のデオキシコール酸塩部分がより腎毒性を持つと考えられ、これが D-AMB と L-AMB との腎毒性の差異であると考えられている¹⁰⁾。

L-AMB はより重症な真菌感染症例で使用されている¹¹⁾が、一般的に慢性壊死性肺アスペルギルス症に対する抗真菌薬治療では腎機能低下例などの症例でも選択せざるを得ないこともあり、L-AMB の腎毒性に十分注意する必要がある。また、L-AMB による血清カリウム値の低下についても十分留意する必要があるが、今回の検討では L-AMB を4時間投与にすることにより低カリウム血症の発現の頻度や重症度が抑えられる可能性が示唆された。

腎機能について、今回の検討では、全例、L-AMB 4時間投与群および3時間以下投与群のいずれの群においても L-AMB 投与中に一過性に血清クレアチニン値の上昇を認めたが、投与終了後には治療を行うことなく経過観察のみでほぼ投与前値への回復傾向を示した。国内第Ⅱ相試験では、前値の1.2倍を超える血清クレアチニン値の上昇を認めた症例は39.8%、他の報告¹²⁾では12.5%と報告されている。また、山岸ら¹¹⁾の検討でも、腎機能障害例での L-AMB 使用例の解析を行い、症例によりばらつきがあるものの、L-AMB 投与前後の血清クレアチニン値は有意な増加を認めなかった。これらのことから、腎機能異常については慎重な検査値のモニタリングや十分な輸液、電解質管理などにより、L-AMB が比較的安全に投与できると考えられた。また、L-AMB の肝機能に対する影響については、今回の検討では、L-AMB は肝機能についてはほとんど影響を与えないと考えられた。さらに、今回の検討では、全例の平均年齢が74.6歳と高齢者が多く、さらに全例の平均体重が43.5kg、平均BMI 17.4kg/m²と低体重の症例が多かったが、重篤な副作用は認めず、高齢者や低体重の症例についても、L-AMB は比較的安全に使用できると考えられた。

真菌感染症の重症例では、step-down therapyの概念から、殺真菌的な抗真菌薬であるL-AMBを短期間でも早期に導入して、抗真菌治療を行うという考え方も重要である。その際にはL-AMBの腎毒性や低カリウム血症に注意する必要があるが、今回の検討によりL-AMBを4時間投与にすることで投与後の低カリウム血症の発現の頻度や重症度が抑えられる可能性が示唆された。

文献

- 1) WIEDERHOLD, N. P.; V. H. TAM, J. CHI, *et al.*: Pharmacodynamic activity of amphotericin B deoxycholate is associated with peak plasma concentrations in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 469~473, 2006
- 2) MOEN, M. D.; K. A. LYSENG-WILLIAMSON & L. J. SCOTT: Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs* 69: 361~392, 2009
- 3) ERIKSSON, U.; B. SEIFERT & A. SCHAFFNER: Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 h: randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 322: 579~582, 2001
- 4) 有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版, 2004年10月27日
- 5) WALSH, T. J.; E. J. ANAÏSSIE & D. W. DENNING: Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 46: 327~360, 2008
- 6) 柳原克紀, 河野 茂: 呼吸器感染症治療における DDS の現況. *Drug Delivery System* 23: 448~453, 2008
- 7) WALSH, T. J.; R. W. FINBERG, C. ARNDT, *et al.*: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 340: 764~771, 1999
- 8) MAUREEN, M. R.; L. D. NELSON & T. A. KNUDSEN: Triad of acute infusion-related reactions associated with liposomal amphotericin B: analysis of clinical and epidemiological characteristics. *Clin. Infect. Dis.* 36: 1213~1220, 2003
- 9) ELLIS, M. E.; A. A. AL-HOLAIL & H. M. CLINK: Double-blind randomized study of the effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 172~179, 1992
- 10) LANIADO-LABORÍN, R. & M. N. CABRALES-VARGAS: Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev. Iberoam. Micol.* 26: 223~227, 2009
- 11) 山岸由佳, 三嶋廣繁: アムホテリシンB脂質製剤が使用された症例の後方視的検討. *Jpn. J. Antibiotics* 63: 347~364, 2010
- 12) 井山 諭, 村瀬和幸, 佐藤 勉, 他: 当科におけるリポソーマルアムホテリシンBの使用評価. *感染症学雑誌* 84: 182~186, 2010

Retrospective analysis of the safety of four hours administration of liposomal amphotericin B in patients with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis

KAZUHIRO YATERA¹⁾, KEI YAMASAKI¹⁾, MINAKO KOZAKI¹⁾, MAKIKO SHIMAUCHI¹⁾,
TOSHINORI KAWANAMI¹⁾, SHUYA NAGATA¹⁾, YU SUZUKI²⁾, SUSUMU TOKUYAMA³⁾,
NAOMASA INOUE³⁾, CHINATSU NISHIDA¹⁾, HIROSHI ISHIMOTO¹⁾,
TATSUNORI KAWAJIRI⁴⁾, YUKIKAZU AWAYA⁵⁾,
TORU TSUDA²⁾ and HIROSHI MUKAE¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, University of
Occupational and Environmental Health, Japan

²⁾ Kirigaoka Tsuda Hospital

³⁾ Department of Internal Medicine, Kyushu Rosai Hospital

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Kurate Municipal Hospital

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Kitakyushu Municipal
Yahata Hospital

We have retrospectively analyzed the safety of 4 hours administration of liposomal amphotericin B (L-AMB) compared to less than or equal to 3 hours administration in patients with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA).

The elevation of serum creatinine in the group with 4 hours administration of L-AMB in patients with CNPA was equal to the group with shorter administration time (less than or equal to three hours). During the administration of L-AMB, the group with 4 hours administration of L-AMB had significantly a safer profile in relation to hypokalemia during L-AMB treatment than the group with shorter administration time. Additionally, white cell counts, platelet counts, serum creatinine, AST, ALT were not significantly different between L-AMB 4 hours administration group and less than or equal to 3 hours administration group.

As the group with 4 hours administration of L-AMB had significantly a safer profile in relation to hypokalemia during L-AMB treatment, this modality can be one of the safer ways in the treatment of CNPA. As L-AMB is one of the fungicidal agents, 4 hours administration of L-AMB can be an optimal way of treating CNPA.