

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

山岸由佳・三嶋廣繁

愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

(2010年9月1日受付)

2008年1月から2009年6月に愛知医科大学病院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41例について、臨床背景と、有効性、安全性について後方視的に検討をおこなった。

L-AMBは重症例で使用されていることが判明し、死亡により治療継続できない症例が31.7%みられた。

L-AMBは第2選択薬としての投与例が56.1% (23/41)で、前投与抗真菌薬が無効の場合が48.8% (20/41)であった。第1選択薬として投与された例は43.9% (18/41)で、(1) *Cryptococcus* 感染症例1例、(2) severe sepsis または septic shock の症例7例、(3) バイオフィーム形成が疑われる人工異物抜去不能症例2例、(4) step-down therapy を実施した症例6例、(5) 発熱性好中球減少症において経験的投与を強力に実施した症例2例であった。

投与前後で血清カリウム値 ($p=0.10$)、血清クレアチニン値 ($p=0.05$) に関しては有意な変化は認められなかった。投与開始時クレアチニン値は、 1.31 ± 1.30 (平均 $\pm$ S.D.) (分布範囲: 0.13~5.36) mg/dL であった。L-AMB 投与前から透析を実施していた症例が7.3% (3例)、L-AMB 投与開始後に新たに透析が必要となった症例は認めなかった。L-AMB 投与例における最高血清クレアチニン値が、正常→異常が29.3% (12/41)、異常値→異常値が24.4% (10/41) であった。投与前が異常値であった場合にL-AMB投与した場合の変動について十分に検討された報告はなく、自験例は貴重な検討と思われる。抗微生物薬で腎機能へ影響を与える薬剤併用例は51.2% (21/41) と高率であったことは、L-AMB 使用例では他の細菌合併症が多いことを示している。クレアチニンの変動に関しては、L-AMB の投与期間にかかわらず、症例によって変動する症例とまったく変動をきたさない症例を認めた。L-AMB 投与開始時の血清カリウム値は 4.1 ± 0.8 (平均 $\pm$ S.D.) mEq/L、フロセミドなどの利尿薬併用例は31.7% (13/41)、投与期間中最低血清カリウム値は 3.4 ± 0.9 (平均 $\pm$ S.D.) (分布範囲: 1.9~6.2) mEq/L、L-AMB 投与中カリウム補充例は34.1% (14/41)、補充カリウム総投与量は131.25 mEqであった。なお、低カリウムが原因で死亡した症例は認めなかった。

L-AMBは、殺真菌的作用を有する唯一の抗真菌薬である特性を生かした投与を考慮する一方で、重症例に用いる場合は併用薬や腎機能、カリウム値などを慎重にモニタリングし対応しながら投与することで投与継続し得ることが示唆された。

日本でも2006年にポリエンマクロライド系抗真菌薬のアムホテリシンB脂質製剤 (liposomal amphotericin B: L-AMB, 以下L-AMBと略す) が承認され、臨床現場での使用が可能になった。L-AMBの主有効成分であるアムホテリシンB自体は、日本では1960年代に発売され、効果の高い深在性真菌症治療薬として位置付けられている。日本では、最近まで、深在性真菌症治療では、キャンディン系抗真菌薬やアゾール系抗真菌薬が主流であったが、アムホテリシンBは、アゾール系薬剤が効果を示さないムコールなどの接合菌やアゾール系薬剤に抵抗性を示すアスペルギルス属などにも有効であるといった特徴を持つ上に、現在使用されている抗真菌薬の中で、ほとんどすべての真菌に対して、唯一、殺菌的に効果を示す薬剤でもある。しかし、一方で、アムホテリシンBは、腎機能障害や低カリウム血症、点滴注射中の発熱、悪寒、嘔気・嘔吐など強い副作用を有しているため、投与後の患者の状態を常に観察し、副作用の程度を見ながら投与量の調節をする必要があるなど、使いにくい薬剤とされていた。L-AMBは、従来のアムホテリシンBの強い抗真菌活性を生かしたまま、副作用軽減を図る目的で開発されたドラッグデリバリーシステム (DDS) 製剤である。具体的には、アムホテリシンBをリポソーム (脂質二分子膜) 内に封入することで、血管透過性が亢進した感染病巣への移行は維持したまま、毛細血管からの漏出や組織細胞への移行を制限し、腎機能障害を軽減する。また、点滴注射中の悪寒や発熱など急性副作用も、従来のアムホテリシンB製剤に比べて半減したという報告もある¹⁾。また、リポソームに封入したDDS製剤であることから血中滞留性に優れている。

日本で発表されたガイドラインである「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」²⁾では、L-AMBは、主に、侵襲性カンジダ症の標的治療薬第2選択薬として、侵襲性アスペルギルス症の

経験的治療薬、および標的治療の第2選択薬として位置づけられてきた。また、L-AMBは、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) に対しても適応を有している。

今回、我々は、臨床現場におけるL-AMBの使用実態を調査し、L-AMBの適正使用のためにその位置づけを明らかにすべく、実際のL-AMB使用例について、L-AMBによる有害事象を中心として、臨床効果も含めて後方視的に調査した。

I. 対象と方法

(1) 対象

2008年1月から2009年6月に愛知医科大学病院で、L-AMBが投与された41例を対象とした。1回の入院でL-AMBを複数期間投与していた場合は、投与目的が同じ場合は同一症例とし、投与時疾患など投与目的が異なる場合は、それぞれを1症例とした。また、同一症例が複数回入院してL-AMBを投与した場合は、各入院それぞれを1症例とした。

(2) 検討方法

患者背景、臨床検査値について、診療録から、後方視的に検討した。

(3) 検討項目

それぞれの症例で、性別、年齢、体重、最終転帰、診療科、基礎疾患の有無、深在性真菌症のリスク因子の有無、投与開始時の体温、抗真菌薬の第一選択、第二選択の分類、L-AMB投与目的、L-AMBの臨床効果、L-AMB投与中止理由、L-AMBの投与期間と総投与量、L-AMB投与開始時の β -D-グルカン値、真菌感染症の病態を調査した。深在性真菌症のリスク因子は、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」²⁾および、PfALLERら³⁾のカンジダ血症のリスク因子を参考に、術後

14日以内、3日以上の先行する抗菌薬投与と投与された抗菌薬、低アルブミン血症（アルブミン値 3.0 mg/dL 以下）、14日以上ステロイド投与、放射線療法、移植、抗腫瘍薬投与、48時間以上の人工呼吸管理または気管切開、血液透析、熱傷、医療器具留置について、それぞれの有無を調査した。

真菌検査を施行した症例について、検出真菌と検出部位（血液、IVH カテーテル先、尿、痰、髄液、便、ドレーン）をそれぞれ調査した。

検査値は、白血球数、血小板値、CRP (C-reactive protein) 値、AST (aspartate aminotransferase)、ALT (alanine aminotransferase)、ALP (alkaline phosphatase)、総ビリルビン値、について、それぞれ L-AMB 投与開始時と終了時の値を調査した。また、血清カリウム値、クレアチニン値について調査した。

血清カリウム値は、投与中カリウム値の推移、投与期間中の最低カリウム値と Grade 分類、カリウム投与例の有無と総投与量、フロセミド併用例を調査した。低カリウム血症の Grade 分類は、有害事象共通用語規準 v3.0⁴⁾に基づき、Grade 1（血清カリウム 3.0 mEq/L 以上、3.5 mEq/L 未満）、Grade 3（血清カリウム値 2.5 mEq/L 以上、3.0 mEq/L 未満）、Grade 4（血清カリウム値 2.5 mEq/L 未満）、Grade 5（低カリウム血症による死亡）とした。高カリウム血症は血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上とした。

クレアチニン値は、自施設の基準値が、男性 0.6 mg/dL 以上 1.1 mg/dL 未満、女性 0.4 mg/dL 以上 0.8 mg/dL 未満であることから、1.1 mg/dL 以上を異常値とした。L-AMB 投与前、投与中クレアチニン値の推移、投与期間中最高クレアチニン値、投与終了時クレアチニン値、透析の有無、抗微生物薬のうち腎機能へ影響を与える薬剤の併用例を調査した。

また、微生物学的検討が実施された症例につい

て、検出真菌と検出部位を調査した。

(4) 真菌学的検査方法

真菌の同定は、アピ 20C オクサノグラム (bio-Merieux Japan Ltd., 東京) を用い、添付文書に記載された方法を遵守して実施した。感受性検査は、ASTY (極東製薬, 東京) を用い、添付文書に記載された方法を遵守して行った。

(5) 統計学的解析

統計学的解析は、t-検定（間隔尺度）あるいは Fisher の直接確率計算法、Wilcoxon 符号順位検定（分類尺度）を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。なお、データの解析は PRISM ver 5.01[®] を用いて行った。

II. 結果

患者背景を Table 1 に示す。

男性 65.9% (27 例)、女性 34.1% (14 例) と男性に多い傾向を認めた。年齢分布は 64.9 ± 19.4 (5~88) 歳であった。

診療科の内訳は、血液内科 22.0% (9 例)、腎臓内科 14.6% (6 例)、泌尿器科 12.2% (5 例)、脳外科 19.0% (4 例)、呼吸器内科 7.3% (3 例)、消化器内科 7.3% (3 例)、膠原病内科 7.3% (3 例) の順に多く、全 13 診療科であった。

最終転帰は、生存 15 例、死亡 26 例であった。

L-AMB 投与時の体重は 50.6 ± 12.3 (16~85) kg であった。

L-AMB 投与日数は 14.4 ± 14.6 (1~78) 日、投与量は $2.5 \sim 3$ mg/kg/day、総投与量は $1,866 \pm 2,102$ (125~11,700) mg であった。

L-AMB 投与開始時の体温は、 37.9 ± 0.9 (36.4 ± 39.6) °C であった。

L-AMB 投与開始時 β -D-グルカン値を測定した 34 例中 21 例 (61.8%) が陽性であった。

Table 1. Patient profile used liposomal amphotericin B.

Variable / categories		Number of patients n=41 (%)
Diagnosis (Invasive fungal infection)		
Definitive diagnosed cases	Candidemia	10 (24.4)
	Fungemia caused by <i>Trichosporon</i> species	1 (2.4)
	Meningitis caused by <i>Candida</i> species	2 (4.9)*
	Meningitis caused by <i>Cryptococcus</i> species	1 (2.4)
	Peritonitis caused by <i>Candida</i> species	1 (2.4)
Clinical diagnosed cases	IPA (invasive pulmonary aspergillosis)	3 (7.3)
	Urinary tract infection caused by <i>Candida</i> species	5 (12.2)
Probable cases	Invasive fungal infection suspected	15 (36.6)
Febrile neutropenia		4 (9.8)
Gender	Male	27 (65.9)
	Female	14 (34.1)
Age (year)	0 to 15	1 (2.4)
	16 to 90	40 (97.6)
	Mean±SD	64.9±19.4
Body weight (kg)	Mean±SD	50.6±12.3
Underlying disease	Absent	0
	Present †	41 (100)
	Cardiovascular disease	17 (41.5)
	Hematological disease	10 (24.4)
	Diabetes mellitus	9 (22.0)
	Collagen disease	8 (19.5)
	Solid organ malignant tumor	7 (17.1)
	Chronic renal failure	6 (14.6)
	Benign respiratory disease	6 (14.6)
	Cerebrovascular disease	5 (12.2)
	Hydrocephalus	3 (7.3)
	Neurological disease	3 (7.3)

Table 1. (Continued).

Underlying disease	Liver dysfunction	2 (4.9)
	Bone and/or joint disease	2 (4.9)
	Peritonitis	1 (2.4)
	Alimentary system disease	1 (2.4)
Duration of treatment (days)	Mean $\pm$ SD	14.4 $\pm$ 14.6
	Minimum $\sim$ maximum	1 $\sim$ 78
Total dosage (mg)	Mean $\pm$ SD	1,866 $\pm$ 2,102
	Minimum $\sim$ maximum	125 $\sim$ 11,700
Risk factor of invasive fungal infection	Absent	0
	Present ‡	41 (100)
	Administration of antibiotics over 3 days	39 (95.1)
	Hypoalbuminemia	37 (90.2)
	Medical device	
	Intravenous hyperalimentation catheter	30 (73.2)
	Urinary tract catheter	21 (51.2)
	Nephrostomy	1 (2.4)
	Abdominal cavity catheter	1 (2.4)
	Basivertebral drain	1 (2.4)
	Stent-graft	1 (2.4)
	Prosthetic valves	1 (2.4)
	Ventriculoperitoneal shunt	1 (2.4)
	Cerebral ventricles drain	1 (2.4)
	Administration steroid over 14 days	13 (31.7)
	Post-operation within 14 days	10 (24.4)
	Ventilated over 48 hours or tracheostomy	9 (22.0)
	Carcinostatic	8 (19.5)
	Persistent neutropenia	5 (12.2)
	Transplantation	3 (7.3)
	Dialysis	3 (7.3)
	Burn	2 (4.9)

Table 1. (Continued).

Fever before initial administration (°C)	Mean±SD	37.9±0.9
	Minimum~maximum	36.4~39.6
beta-D glucan before initial administration	Data not available	7 (17.1)
	≤20	13 (31.7)
	>20, ≤300	15 (36.6)
	>300	6 (14.6)
Sepsis	Present	10 (24.4)

*: 1 patient had meningitis caused by *Cryptococcus* and *Candida* species.

†: Some patients had more than 1 underlying disease.

‡: Some patients had more than 1 risk factor of invasive fungal infection.

基礎疾患（重複あり）は、循環器疾患41.5%（17例）、血液疾患24.4%（10例）、糖尿病22.0%（9例）、膠原病19.5%（8例）、固形腫瘍17.1%（7例）の順に多かった（Table 1）。

深在性真菌症のリスク因子（重複あり）は、先行する抗菌薬投与3日以上 of 症例が39例（95%）と最多で、続いて低アルブミン血症が37例（90%）であった（Table 1）。

L-AMB 投与開始時の血清アルブミン値は 2.5 ± 0.6 (0.9~3.9) mg/dL であった。

医療器具留置例はIVH 73.2%（30例）、尿路カテーテル51.2%（21例）の順に多かった。

また、先行する抗菌薬投与3日以上 of 症例の投与抗菌薬内訳は、キノロン系薬などの広域抗菌薬、グリコペプチド系薬などの抗MRSA薬の頻度が高くなっていた（Fig. 1）。

L-AMB 投与目的は、第2選択薬としての投与例が56.1%（23/41）で、(1) 前投与抗真菌薬が無効の場合20例、(2) 原因真菌に対する他の薬剤のMIC値が高い場合1例、(3) FN時の予防投与の場合2例であった。第1選択薬として投与された例は43.9%（18/41）で、(1) *Cryptococcus* 感染症例1例、(2) severe sepsisまたはseptic shockの症例7例、(3) バイオフィーム形成が疑われる人工異物

抜去不能症例2例、(4) step-down therapyを実施した症例6例、(5) FN時の経験的投与を強力に実施した症例2例であった。

第2選択薬として投与された症例の先行投与抗真菌薬は、ミカファンギン (MCFG) 7例、ホスフルコナゾール (F-FLCZ) 4例、フルコナゾール (FLCZ) 2例、イトラコナゾール (ITCZ) 3例、ボリコナゾール (VRCZ) 2例であった。

L-AMB と他の抗真菌薬との併用例は認めなかった。

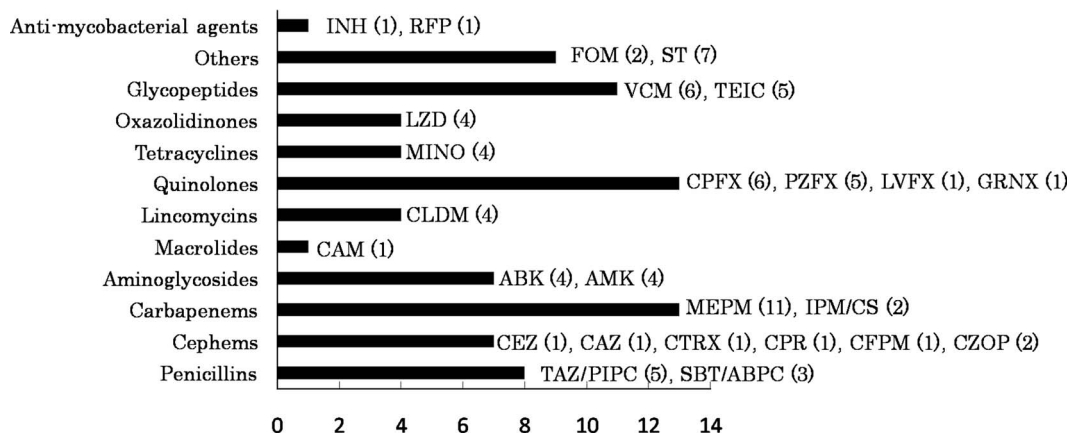
抗真菌薬投与開始時の病型は、確定診断例36.6%（15例）（うち1例重複あり）、臨床診断例19.5%（8例）、深在性真菌症疑い例36.6%（15例）、FN 9.8%（4例）であった。確定診断例では真菌血症が73.3%（11例/15例）と最多であった（Table 1）。

検出真菌と検出部位は、血液11、喀痰7、IVHカテ先5の順であった。（Table 2）。

L-AMB の有効性の評価は、死亡13例や有害事象のため評価不能な症例などが多かったことから16例での検討となったが、臨床的に有効と判断されたのは75.0%（12/16）、無効が25.0%（4/16）であった。

有効例12例のうち確定診断例は *Candida* 血症1

Fig. 1. Administration of antibiotics over 3 days*.



INH: isoniazid, RFP: rifampicin, FOM: fosfomycin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, LZD: linezolid, MINO: minocycline, CPFX: ciprofloxacin, PZFX: pazufloxacin, LVFX: levofloxacin, GRNX: garenoxacin, CLDM: clindamycin, CAM: clarithromycin, ABK: arbekacin, AMK: amikacin, MEPM: meropenem, IPM/CS : imipenem/cilastatin, CEZ: cefazolin, CAZ: ceftazidime, CTRX: ceftriaxone, CPR: cefpirome, CFPM: cefepime, CZOP: cefozopran, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

*: Some patients administrated more than 1 antibiotics.

Table 2. Isolated fungi and isolated specimen*.

	Blood	IVH catheter tip	Urine	Sputum	Cerebrospinal fluid	Feces	Abdominal cavity drainage
<i>Candida albicans</i>	5	3	1	7	0	2	1
<i>Candida glabrata</i>	1	0	1	0	0	1	0
<i>Candida parapsilosis</i>	2	0	0	0	1	0	0
<i>Candida guilliermondii</i>	1	2	0	0	0	0	0
<i>Candida tropicalis</i>	1	0	2	0	1	0	0
<i>Trichosporon asahii</i>	1	0	2	0	0	0	0
<i>Cryptococcus</i> species	0	0	0	0	1	0	0

IVH: Intravenous hyperalimentation

*: Some patients had more than 1 isolation

Table 3. The type of invasive fungal infection and reasons of stopping antifungal therapy with liposomal amphotericin B.

	Improved clinical symptoms	Death	Not effective	Renal failure	Continuous hypopotasium	Liver dysfunction	Drug eruption suspected	Rejected more antifungal therapy	Unknown	Total
Definitive diagnosed cases	1	4	1	3	0	1	0	0	0	10
Fungemia caused by <i>Trichosporon</i> species	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Meningitis caused by <i>Candida</i> species	0	0	0	0	1	0	0	1*	0	2
Meningitis caused by <i>Cryptococcus</i> species	0	0	0	0	0	0	0	1*	0	1
Peritonitis caused by <i>Candida</i> species	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Clinical diagnosed cases	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3
IPA (invasive pulmonary aspergillosis)										
Urinary tract infection caused by <i>Candida</i> species	4	0	0	1	0	0	0	0	0	5
Probable cases										
Invasive fungal infection suspected	4	6	1	0	1	0	1	0	2	15
Febrile neutropenia	1	1	1	0	0	0	0	0	1	4
Total	12	13	4	4	2	1	1	2*	3	42*

*: 1 patient had meningitis caused by *Cryptococcus* and *Candida* species.

例, *Candida* 腹膜炎 1 例, 臨床的診断例は, invasive pulmonary aspergillosis (IPA) 1 例, 尿路感染症 4 例であった。

無効例 4 例のうち 1 例は *Candida albicans* が原因の真菌血症で, L-AMB 投与中にもかかわらず *C. albicans* 血症が持続した。投与量は 2.5 mg/kg/日で, L-AMB に感性株であった。1 例は臨床的診断 IPA であったがアスペルギルス抗原が上昇したため無効と判断した。1 例は β -D-グルカン値陽性かつ *Candida* colonization 複数箇所検出された疑い例であったが, L-AMB 投与にもかかわらず β -D-グルカン値が上昇し 1 週間で無効と判断した。1 例は FN に対する予防投与であったが, L-AMB の投与にもかかわらず高熱が続き無効と判断された。

L-AMB 投与中止理由は, 臨床症状改善のため 29.3% (12 例), 死亡のため 31.7% (13 例), 無効と判断されたため 9.8% (4 例), 腎障害のため 9.8% (4 例), 低カリウム血症持続のため 4.9% (2 例), 肝機能障害のため 2.4% (1 例), 薬疹が疑われたため 2.4% (1 例), 治療継続拒否のため 2.4% (1 例), 不明 7.3% (3 例) であった (Table 3)。

L-AMB 投与前後の検査値の変動は, 白血球数

および CRP 値は改善傾向にあった。(白血球数; $p=0.05$, CRP 値; $p=0.09$)。血小板数低下例が散見されたが統計学的に有意な低下は認められなかった ($p=0.10$)。肝胆道系酵素に有意な上昇は見られなかった (AST; $p=0.56$, ALT; $p=0.14$, ALP; $p=0.92$, 総ビリルビン値; $p=0.67$)。

血清カリウム値は, 投与開始時血清カリウム値は 4.1 ± 0.8 (2.1~5.7) mEq/L, 投与終了時血清カリウム値は 3.8 ± 0.8 (2.4~5.6) mEq/L で, L-AMB 投与前後で有意な低下は認めなかった ($p=0.10$)。フロセミドなどの利尿薬併用例 31.7% (13 例), 投与期間中最低血清カリウム値 3.4 ± 0.9 (1.9~6.2) mEq/L で, 投与前と投与期間中最低血清カリウム値は有意な減少を認めた ($p<0.0001$) (Fig. 2)。L-AMB 投与前と投与期間中最低カリウム値の変動は, 前値のみの測定が 14.6% (6/41), 高値→高値が 2.4% (1/41), 正常→正常が 31.7% (13/41) 例, 高値→低値 2.4% (1/41), 正常→低値 41.5% (16/41), 低値→低値 9.8% (4/41) であった (Table 4)。L-AMB 投与中のカリウム補充例は 34.1% (14 例) で, 補充したカリウム総投与量は 131.25 mEq であった。甘草含有製剤併用例は認めなかった。L-AMB 投与期間中の血清カリウム値の最低

Fig. 2. Serum potassium before administration liposomal amphotericin B and minimum value during using liposomal amphotericin B.

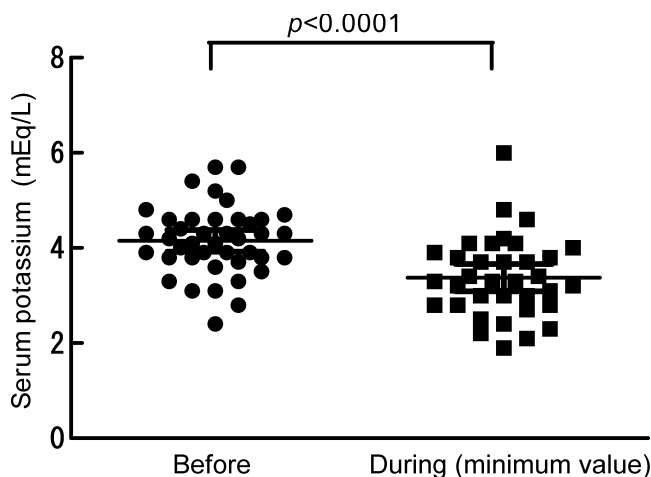


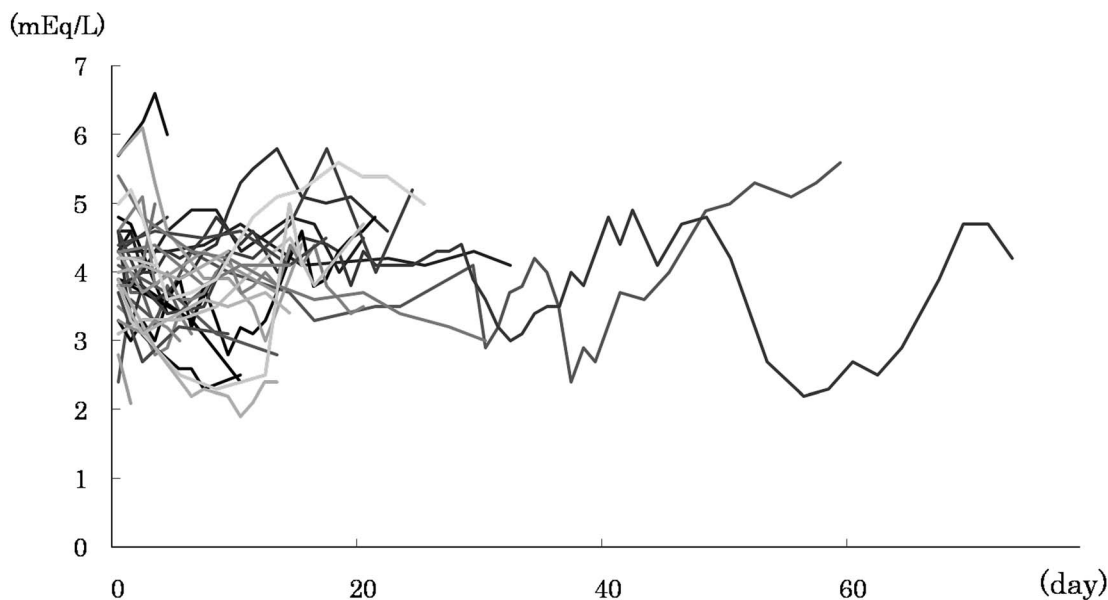
Table 4. Serum potassium characteristics administered liposomal amphotericin B.

Variable / category		Number of patients n=41 (%)
Serum potassium level before initial administration (mEq/L)	Mean±SD	4.1±0.8
Concomitant furosemide		13 (31.7)
Minimum serum potassium during administration L-AMB	Mean±SD	3.4±0.9
	minimum～ maximum	1.9～6.2
Replenish potassium during administration L-AMB		14 (34.1)
Total replenished potassium during administration L-AMB (mEq)		131.25
Change of (minimum) serum potassium level from before initial administration to during administration		
Not data of after administration available		6 (14.6)
High→high		1 (2.4)
Normal→normal		13 (31.7)
High→low		1 (2.4)
Normal→low		16 (41.5)
Low→low		4 (9.8)
Classification of hypopotassium during treatment		51.2% (21/41)
Grade 1 ($3.0 \leq K < 3.5$)		11 (26.8)
Grade 3 ($2.5 \leq K < 3.0$)		4 (9.8)
Grade 4 ($K < 2.5$)		6 (14.6)
Grade 5 (death caused by hypopotassium)		0

値が3.5未満であった21例について、L-AMB投与期間中の最低カリウム値のGrade分類⁴⁾は、Grade 1 ($3.0 \text{ mEq/L} \leq K < 3.5 \text{ mEq/L}$) 26.8% (11例)、Grade 3 ($2.5 \text{ mEq/L} \leq K < 3.0 \text{ mEq/L}$) 9.8% (4例)、Grade 4 ($K < 2.5 \text{ mEq/L}$) 14.6% (6例)で、

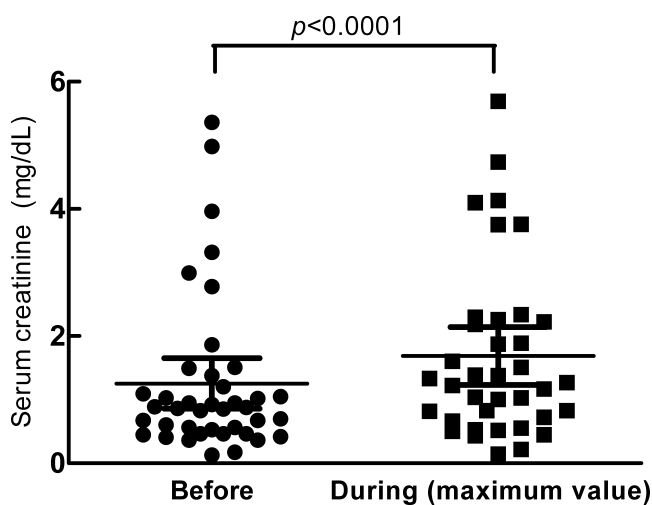
低カリウム血症による死亡例は0例であった。血清カリウム値の推移を投与日数全体でみると、投与継続とともに低下傾向がみられたが、特に長期投与例では変動がみられカリウム補充されていた (Fig. 3)。L-AMB投与中に血清マグネシウムを測

Fig. 3. The change of serum potassium during administration of liposomal amphotericin B*.



*: Prototted available clinical laboratory data. This transverse axis doesn't show the days of real administration.

Fig. 4. Serum creatinine before administration liposomal amphotericin B and maximum value during using liposomal amphotericin B.



定した症例は認めなかった。

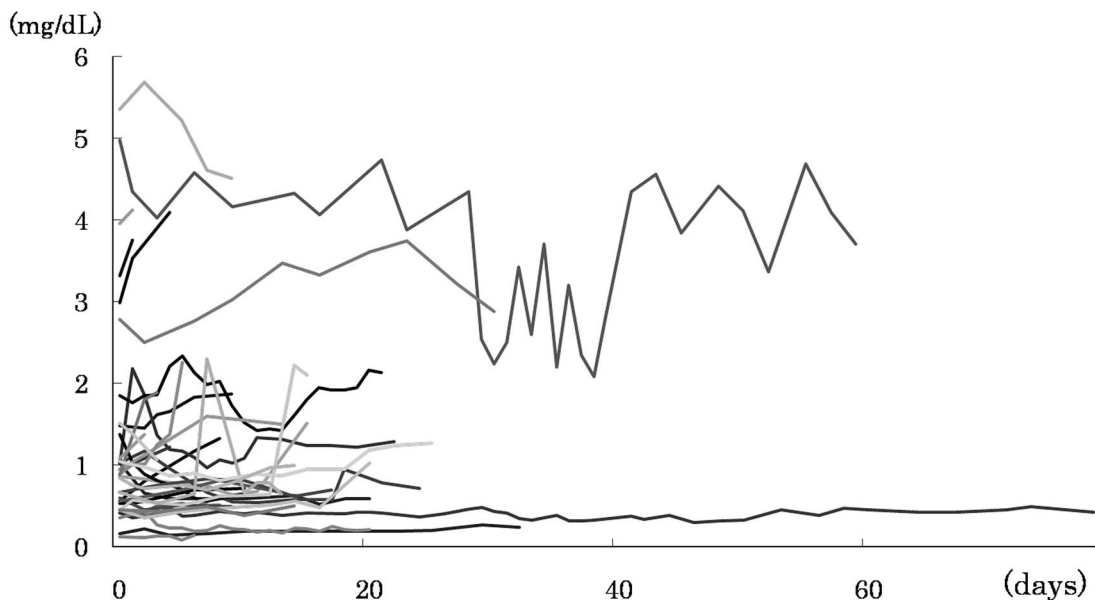
血清クレアチニン値の変動は、投与開始時クレアチニン値は 1.31 ± 1.30 (0.13~5.36) mg/dL、投与

終了時クレアチニン値は 1.39 ± 1.19 (0.15~4.56) mg/dLで、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 ($p=0.05$)。投与

Table 5. Serum creatinine characteristics administered liposomal amphotericin B.

Variable / category		Number of patients n=41 (%)
Serum creatinine level before	Mean±SD	1.31±1.30
initial administration (mg/dL)	Minimum~maximum	0.13~5.36
Dialysis	Present	3 (7.3)
Concomitant antimicrobial agents influenced renal function	Present	21 (51.2)
Maximum serum creatinine level	Mean±SD	1.7±1.4
during administration	Minimum~maximum	0.15~5.69
Change of (maximum) serum creatinine level from before initial administration to during administration		
Normal→normal		18 (43.9)
<0%		2 (4.9)
≥0%, <+20%		10 (24.4)
≥+20%, <+40%		4 (9.8)
≥+40%, <+60%		1 (2.4)
≥+60%, <+80%		1 (2.4)
≥+80%		0
Normal→abnormal		12 (29.3)
<0%		0
≥0%, <+20%		1 (2.4)
≥+20%, <+40%		4 (9.8)
≥+40%, <+60%		0
≥+60%, <+80%		2 (4.9)
≥+80%		5 (12.2)
Abnormal→normal		1 (2.4)
Abnormal→abnormal		10 (24.4)
<0%		2 (4.9)
≥0%, <+20%		3 (7.3)
≥+20%, <+40%		4 (9.8)
≥+40%, <+60%		0
≥+60%, <+80%		0
≥+80%		1 (2.4)

Fig. 5. The change of serum creatinine during administration of liposomal amphotericin B*.



*: Prototyped available clinical laboratory data. This transverse axis doesn't show the days of real administration.

期間中最高血清クレアチニン値は 1.7 ± 1.4 (0.15~5.69) mg/dL で、投与前と投与期間中最高血清クレアチニン値は有意な増加を認めた ($p < 0.0001$) (Fig. 4)。L-AMB 投与前と投与期間中最高クレアチニン値の変動は、正常→正常が 18 例、正常→異常 12 例、異常→正常 1 例、異常→異常 10 例であった (Table 5)。抗微生物薬で腎機能へ影響を与える薬剤併用例は 51.2% (21 例) であった。クレアチニンの変動は、長期投与、短期投与にかかわらず、症例によって変動する症例とまったく変動をきたさない症例を認めた (Fig. 5)。投与前から透析例が 7.3% (3 例)、L-AMB 投与開始後に新たに透析が必要となった症例は認めなかった。

III. 考察

今回の検討では、循環器疾患 17 例、血液疾患

10 例が多く、固形癌は 7 例と少なかったが、これは当院の入院症例の特徴と考えられた。深在性真菌症のリスク因子として先行する抗菌薬投与、デバイス留置が多く、これまでの報告^{2,3)}と同様であったが、低アルブミン血症が 90.2% (37/41) にみられ、真菌の腸管等からの translocation の誘因となっている可能性が示唆された。

現在日本で使用されている深在性真菌症ガイドライン²⁾において、侵襲性カンジダ症に対しては、L-AMB は、主に第 2 選択薬として位置づけられているが、自験例のように severe sepsis や septic shock の症例 (8 例) や、播種性血管内凝固 (DIC) 合併例 (10 例) などの場合には、L-AMB のもつ殺真菌作用を期待して第 1 選択薬として投与されていることが判明し、今後、各種ガイドライン等における L-AMB の位置づけを見直す必要性が示唆された。

今回のL-AMBの有効性の検討では、L-AMB投与開始から有効性評価まで確認できた症例が非常に少なかったため、今後も症例を蓄積して検討する予定である。

L-AMBの有害事象には、悪寒、嘔吐、腎毒性、低カリウム血症、低血圧、高血圧、頻脈、低酸素血症などが知られている¹⁾。L-AMBは、アムホテリシンB (AMPH-B) をリポソーム化することで薬剤が有する有害事象を低減しえた薬剤である⁵⁾。腎障害は、以前の製剤であるアムホテリシンBのデオキシコール酸製剤 (d-AMPH-B) (0.6 mg/kg/day) (n=344) と、リポソーム化した製剤であるL-AMB (3 mg/kg/day) (n=343) の比較試験⁶⁾では、血清クレアチニン値が治療開始前の検査値の2倍以上と定義された腎毒性の発現頻度は、d-AMPH-B群よりもL-AMB群が有意に少なかった ($p<0.001$)。しかし、それでもL-AMBのクレアチニン上昇の発現頻度は、ベースラインの1.5倍を超える頻度が29.4%、2倍を超える頻度が18.7%、3倍を超える頻度が8.2%であり⁶⁾、腎毒性は低いとはいえない。腎毒性を有する併用薬として、抗菌薬 (アミノ配糖体系薬など)、免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムスなど)、抗ウイルス薬 (フォスカルネット、ガンシクロビルなど) とL-AMBの併用例では、腎毒性の発現頻度は有意に高まるという報告⁶⁾があることから、L-AMB投与の際は併用薬に注意が必要である。モニタリングは、血中クレアチニンのみならず血中カリウム値や血中マグネシウム値の測定も必要である。これらの低下を回避することで低カリウム血症、低マグネシウム血症そのものによる重篤な有害事象を回避できるだけでなく、糸球体濾過量の減少の回避につながる。また、L-AMB投与時の腎機能障害を予防あるいは軽減するための方法として、十分な補液投与を行うなど尿量の確保が有用である⁷⁾。

また、L-AMBは肝臓などの細網内皮系組織で

の貯留性が高いため、非常に長く体内に存在し、血中濃度半減期、24時間よりも後の γ 相は約150時間となっている^{8,9)}。このように血中での滞留性も高いという薬物動態的特徴があるため、L-AMBを投与中止あるいは終了した後も、低カリウム血症が遷延することがあり、投与を終えたあとも暫くは血中カリウムの値の推移に注意が必要である。今回の検討でL-AMB投与期間中の最低カリウム値のGrade分類は、Grade 1 ($3.0 \text{ mEq/L} \leq K < 3.5 \text{ mEq/L}$) 26.8% (11例)、Grade 3 ($2.5 \text{ mEq/L} \leq K < 3.0 \text{ mEq/L}$) 9.8% (4例)、Grade 4 ($K < 2.5 \text{ mEq/L}$) 14.6% (6例) で、L-AMB投与全体の51.2% (21/41) と高頻度に認めた。国内第II相臨床試験での低カリウム血症発現頻度は27.1%であり、また井山ら (2010年)¹⁰⁾は21.9% (7/32)、浜田ら (2010年)¹¹⁾は24.0% (6/25) と報告しているがこれらの報告と比較すると当院での発現頻度は高い。これは、フロセミドなどの利尿薬併用例が31.7%であったことも要因の一つとして考えられた。また、L-AMB投与前と、投与期間中の最低血清カリウム値の変動は、正常→低値が41.5%であったが、高値→低値を1例認めており、L-AMBによるカリウム低下の影響には注意と慎重な対応が必要と思われる。また、一方で、高値→高値を1例認めたが、これはもともと腎不全があるために、L-AMBによるカリウム低下の影響と腎不全によるカリウム上昇の影響が相殺され、腎不全によるカリウム上昇が勝ったためと推察された。自験例のように、L-AMB投与前から腎機能が不良な症例においては低カリウム血症のみならず、L-AMBによる腎機能悪化による高カリウム血症にも注意が必要と思われる。低カリウム血症を引き起こす薬剤として、血清カリウムを排泄する作用を有する副腎皮質ホルモンや、ループ利尿剤、サイアザイド系利尿薬があり、L-AMBとの同時使用は低カリウム血症や腎障害を増悪させる可能性がある。しかし、これらの薬剤は深在性真

菌症の症例では併用される頻度も低くないため、電解質などのモニタリングを頻繁に行うことで多くの場合は対応可能である。長期投与例では2相性に血清カリウム値が低下された症例を経験したが、頻回のモニタリングと適切なカリウム補充で対応可能であった。

クレアチニン値は、L-AMB投与前が 1.31 ± 1.30 (0.13~5.36) mg/dL、異常値であった症例が26.8% (11例) を占めた。今回の検討では、L-AMB投与日数や採血ポイントによる影響を考慮していないが、L-AMB投与前と、投与期間中の最高血清クレアチニン値の変動が、正常→正常の18例は、0%以上20%未満の増加が55.6% (10/18) と最多であったのに対し、正常→異常の12例は、+80%以上の増加が41.7% (5/12)、20%以上40%未満の増加が33.3% (4/12) と、増加割合が高い特徴を認めた。異常→異常の10例は、20%以上40%未満が4例、0%以上20%未満が3例で増加傾向は正常→異常と比較すると緩やかであった。しかし、1例で増加率が82%の症例を認めており、L-AMB

投与前の腎機能が低い症例における変動には十分注意が必要であると思われる。クレアチニンの変動は、投与期間にかかわらず、症例によって変動する症例とまったく変動をきたさない症例を認めた。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、国内第Ⅱ相試験で39.8%、井山ら (2010年) の検討で12.5%と報告されているが、投与前が異常値であった場合にL-AMB投与した場合の変動について十分に検討された報告はなく、自験例は貴重な検討と思われる。また、抗微生物薬で腎機能へ影響を与える薬剤併用例は51.2% (21例) と高率であったことも、当院のL-AMB使用例の特徴と考えられる。L-AMB投与前から透析中であつたり、血清クレアチニン値が高値であった症例の検討がされた報告はなく、今回の検討は貴重と思われる。今後のデータの蓄積が望まれる。今回の検討から、血清クレアチニン値が投与開始前から高値であってもL-AMB投与を控える必要はなく、慎重なモニタリングと十分な輸液で投与が維持できると考えられる。

Table 6. The recommended criteria of liposomal amphotericin B in Aichi Medical University Hospital.

Second regimen (Second line)
(1) If previous antifungal therapy was not effective (as “salvage treatment”)
(2) If MIC level of other antifungal agents against causative fungi was high (as “target therapy”)
(3) Aggressive prophylactic-empiric therapy for the patients with febrile neutropenia
First regimen (First line)
(1) For cryptococcal infection
(2) Severe sepsis and/or septic shock
(3) Patients who cannot remove medical device and might have biofilm formation
(4) If need step-down therapy, especially against compromised host
(5) Compromised host with chronic disseminated candidiasis, central nervous system candidiasis, bone and/or joint candidiasis, endocarditis caused by <i>Candida</i> species, and so on
(6) Aggressive prophylactic-empiric therapy for the patients with febrile neutropenia

深在性真菌症の診断・治療を考える場合、個人防衛の側面、集団防衛の側面、社会防衛の側面の3つの側面から考えることも重要であり、個人防衛の側面では、殺真菌的作用を有するL-AMBの位置づけ (step-down therapy)、透析症例を含めた腎障害症例における抗真菌薬の選択 (L-AMBの使用について、シクロデキストリン含有抗真菌薬投与について) を再考することなどが該当する。集団防衛の側面とは、ブレイクスルーをおこさない抗真菌薬の (antifungal-heterogeneity) 使用と、真菌の薬剤感受性 (アンチバイオグラム) の把握、社会防衛の側面として、医療経済性を考慮して経口薬へのスイッチを取り入れることなどが該当する。殺真菌作用を有するL-AMBを、今後どのような位置づけで使用するかにについて、今回の結果から、L-AMBは重症例で使用されていることが判明し、死亡により治療継続できない症例が31.7%もみられたことを考慮すると、septic shockの症例、バイオフィーム留置例、深在性真菌症のうち、感染性心内膜炎、中枢神経系感染症、骨感染症、また、原因真菌が、*Candida glabrata*や*Candida krusei*の場合が選択されると考える。このような考えに基づいて、当院では、L-AMB投与推奨基準を設けている (Table 6)。

今回の検討でL-AMBは重症例で使用されていることが判明し、死亡により治療継続できない症例が31.7%もみられた。また、真菌血症が31.7%、セプシス合併が24.4%みられたこと、最終死亡例が63.4%であったことは、重症例において、第2選択薬としてではなく、唯一の殺真菌的抗真菌薬であることを勘案すると、重症例である場合こそ、L-AMBを選択することも必要なのではないかとはいえるかもしれない。リスクや重症度の低い症例では、有害事象も少ないのは当然であるが、深在性真菌症症例の場合は、腎機能悪化症例や透析患者においても選択せざるを得ない症例があり、リスクや重症度を考えたL-AMB投与のタイミング

が患者救命につながる一步とも言える。L-AMBの腎毒性に注意する必要はあるが、単に腎機能だけにとらわれるのではなく、重症例では、step-down therapyの概念を導入して、短期間でも殺菌作用の強いL-AMBを使用するなどの考え方も必要である。また、カリウムの変動には留意する必要があるが、カリウム低下例では初期段階から、カリウムの補充も考慮する必要がある。このような考えに立脚すると、日本の深在性真菌症治療のガイドラインにおいても、米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) が2009年に発表した「カンジダ症治療の実践的臨床ガイドライン：米国感染症学会による2009年改訂版」¹²⁾において取り入れられているstep-down therapyの概念も取り入れる必要があると考える。

文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) PFALLER, M. A. & D. J. DIEKEMA: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin. Microbiol. Rev.* 20: 133~163, 2007
- 4) 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版. 2004年10月27日
- 5) ADLER-MOORE, J. & R. T. PROFFITT: Ambisome: liposomal formation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *J. Antimicrob. Chemother.* 49 (Suppl. 1): 21~30, 2002
- 6) 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

- 7) BRANCH, R. A.: Prevention of amphotericin B induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch. Intern. Med.* 148: 2389~2394, 1988
- 8) BEKERSKY, I.; R. M. FIELDING, D. E. DRESSLER, *et al.*: Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 828~833, 2002
- 9) BEKERSKY, I.; R. M. FIELDING, D. E. DRESSLER, *et al.*: Plasma protein binding of amphotericin B and pharmacokinetics of bound versus unbound amphotericin B after administration of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 834~840, 2002
- 10) 井山 論, 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
- 11) 浜田幸宏, 小松 彰, 瀬戸良教, 他: Liposomal-Amphotericin Bの有効性および安全性の検討。感染症学雑誌 84: 193~198, 2010
- 12) PAPPAS, P. G.; C. A. KAUFFMAN, D. ANDES, *et al.*: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48: 503~535, 2009

Retrospective investigation on the cases treated with liposomal amphotericin B

YUKA YAMAGISHI and HIROSHIGE MIKAMO

Department of Infection Control and Prevention,
Aichi Medical University Graduate School of Medicine

We have retrospectively investigated clinical profile, efficacy, and safety in 41 patients who were treated with liposomal amphotericin B (L-AMB) in Aichi Medical University Hospital between January 2008 and June 2009.

It turned out that L-AMB was used for severe infectious diseases and 31.7% cases discontinued L-AMB therapy because of death.

L-AMB was administered as the second-line therapy in 56.1% (23/41), and was not effective in 48.8% (20/41). L-AMB was administered as the first-line therapy in 43.9% (18/41); (1) 1 for cryptococcal infection, (2) 7 for severe sepsis or septic shock, (3) 2 for the case which cannot remove medical device and might have biofilm formation, (4) 6 for the induction of step-down therapy concept, (5) 2 for febrile neutropenic patients who have needed aggressive empiric therapy.

There was no significant difference in serum potassium level ($p=0.10$) and serum creatinine level ($p=0.05$) between pretreatment and posttreatment with L-AMB. The serum creatinine level before initial treatment with L-AMB was 1.31 ± 1.30 mg/dL. The patients for 7.3% (3 cases) had dialyzed before initial treatment with L-AMB, however, there was no case who need dialysis after administration of L-AMB. As for the highest creatinine level in L-AMB administered cases, 29.3% (12/41) and 24.4% (10/41) were normal to abnormal, and abnormal to abnormal, respectively. This is the first investigational report when the serum creatinine level before initial administration of L-AMB had been abnormal. The other antimicrobial agents, which might have influenced renal function, were administered to 51.2% cases (21/41). That means the cases administered L-AMB might have other bacterial infections. As for the serum creatinine level, we observed the changing cases

and the cases which did not cause the change at all regardless of the administering period of L-AMB. The serum potassium level before initial administration of L-AMB was 4.1 ± 0.8 mEq/L, concomitant use of furosemide *etc.* was 31.7% (13/41), the lowest serum potassium level was 3.4 ± 0.9 (1.9–6.2) mEq/L in during using L-AMB, the serum potassium was 34.1% (14/41) in replenish potassium during administration of L-AMB, and the total replenished potassium was 131.25 mEq. We did not observe the case who had died because of the low potassium.

Since L-AMB was the only fungicidal drug, when we use L-AMB for the serious infectious diseases to make the best use of the characteristic, we have to pay attention to the concomitant medication, renal function and the serum potassium level.