

〈症例報告〉

生体肺移植後に発症した肺アスペルギルス症に対して抗真菌薬 Liposomal amphotericin B吸入療法が奏功した一例

藤田昌樹¹⁾・柳澤 純²⁾・平塚昌文²⁾・白石武史²⁾・平野涼介¹⁾・

松本武格¹⁾・白石素公¹⁾・岩崎昭憲²⁾・渡辺憲太郎¹⁾

¹⁾ 福岡大学病院呼吸器内科

²⁾ 福岡大学医学部呼吸器・乳腺内分泌・小児外科

(2012年12月25日受付)

症例は33歳女性。リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis: LAM) のため、2年前に生体右肺移植術を施行された。20xx-1年にスクリーニング目的に胸部CTを施行したところ、右肺に結節陰影を認めた。気管支内視鏡検査の結果、粘液栓を認め、同部位より *Aspergillus* spp. が検出された。Micafungin (MCFG) 静注と Itraconazole (ITCZ) 経口投与後に改善を認めたため、MCFGを投与終了しITCZ投与を継続していた。20xx年6月に嘔吐のため受診し、ウイルス性腸炎を疑い入院となった。消化器症状は入院後改善するも、胸部CTを施行したところ、右肺にすりガラス陰影が出現していた。細菌性肺炎を疑い、抗菌薬投与を行うも、悪化を示した。気管支内視鏡検査の結果、同部位より *Aspergillus* spp. が検出された。また、気管支内腔に痂皮を伴う潰瘍を認め、同部からも *Aspergillus* spp. が検出された。ITCZ経口に加えMCFG静注の投与を行い、その後、Liposomal amphotericin B (L-AMB) 吸入療法に変更し、改善が得られ、副作用も認めなかった。現在、ITCZ経口およびAmphotericin B deoxycholate (D-AMB) 吸入療法を継続しながら経過観察中である。抗真菌薬L-AMB吸入療法は肺アスペルギルス症治療のオプションとして使用できることが示唆された。

肺アスペルギルス症は血液疾患や臓器移植後などの免疫抑制状態や、肺の構造破壊のある患者で発症リスクが高く、また一度発症すると治療に難渋する場合が多い¹⁾。我々は今回、肺移植後患者に発症した肺アスペルギルス症に対して抗真菌薬全身投与に加え、抗真菌薬Liposomal amphotericin B (L-AMB) 吸入療法を試み、良好な経過を得た症例を経験したので報告する。

症例

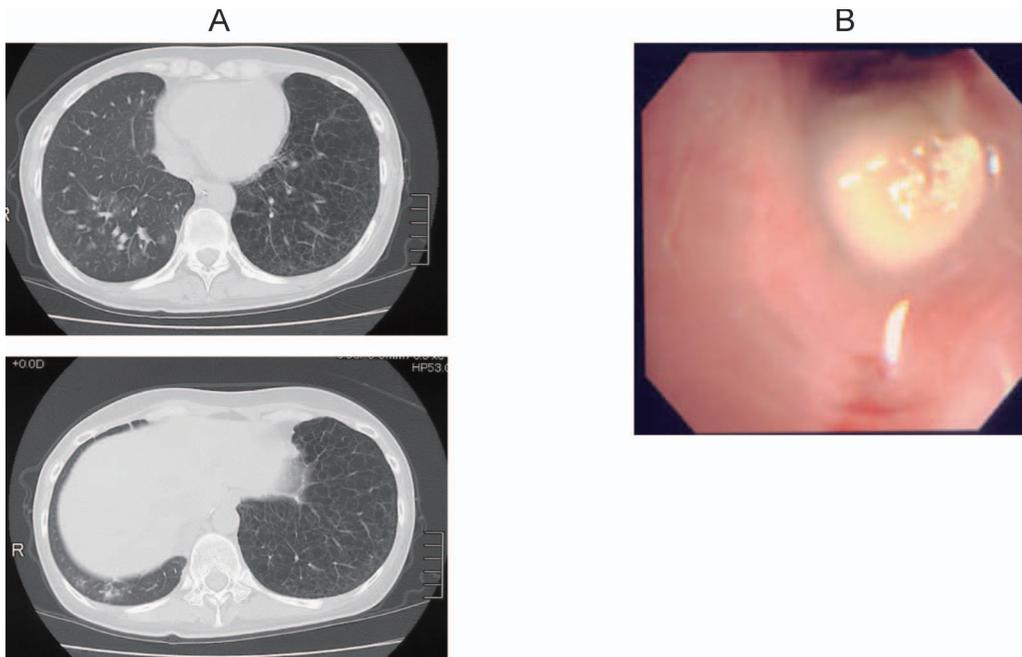
33歳女性

既往歴 14歳 肺炎、 26歳 特発性血小板減少性紫斑病、気管支喘息

現病歴 26歳妊娠時にリンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis: LAM) を発症した。

図1. 発症時胸部CT (A) および気管支内視鏡所見 (B)

(A) 胸部CT上右下葉にすりガラス陰影を認める。(B) 気管支内腔に痂皮を伴う潰瘍を認めた。



偽閉経療法などの内科的治療に抵抗性を示し、呼吸不全が進行したため、20xx-2年8月LAMに対し生体右肺移植を施行され、その後、免疫抑制剤を投与しながら、経過観察されていた。20xx-1年12月にスクリーニング目的に胸部CTを施行したところ、右肺下葉(S6, S10)に浸潤影を認めた。また、気管支内視鏡検査の結果、粘液栓を認め、同部位より *Aspergillus* spp. が検出されたため肺炎アスペルギルス症と診断し、Micafungin (MCFG) 静注 (150mg/日) と Itraconazole (ITCZ) 経口 (200mg/日) を投与し改善した。その後も予防を目的にITCZ投与を継続していた。20xx年5月には、細菌性肺炎を発症したが、抗菌薬投与により改善し、退院となった。20xx年6月7日嘔気・嘔吐が出現し、ウイルス性腸炎を疑い入院となった。消化器症状は入院後改善するも、移植肺の状況確認目的で胸部CTを施行したところ、右肺にすりガラス陰影が出現していた (図1A)。細菌性

肺炎を疑い、抗菌薬投与を行うもすりガラス陰影は悪化を示した。気管支内視鏡検査の結果、同部位より *Aspergillus* spp. が検出された。また、気管支内腔に痂皮を伴う潰瘍を認め、同部からも *Aspergillus* spp. が検出された (図1B)。6月16日より継続投与していたITCZ経口に加えMCFG静注150mg/日の投与を15日間行ったが、陰影の改善がみられないため、7月1日よりMCFGからL-AMB吸入療法に変更した。吸入療法は、まず副作用が生じないか確認するために少量で開始し、7月6日よりMONFORTEらが報告した治療量に変更した²⁾。具体的には、L-AMB 50mgを蒸留水12mlで溶解し、最初は1回6mlを週2回のペースで吸入を行った。気管支攣縮などの副作用が生じないことを確認後、連日1日2回へと吸入の頻度を増やした。吸入には超音波ネブライザー ネスコソニック® UN-511 (アルフレッサファーマ株式会社, 大阪) を用い、吸入薬剤が完全になくな

図2. 改善時胸部CT (A) および気管支内視鏡所見 (B)

治療により (A) 胸部CTおよび (B) 気管支内視鏡所見とも改善が得られた。

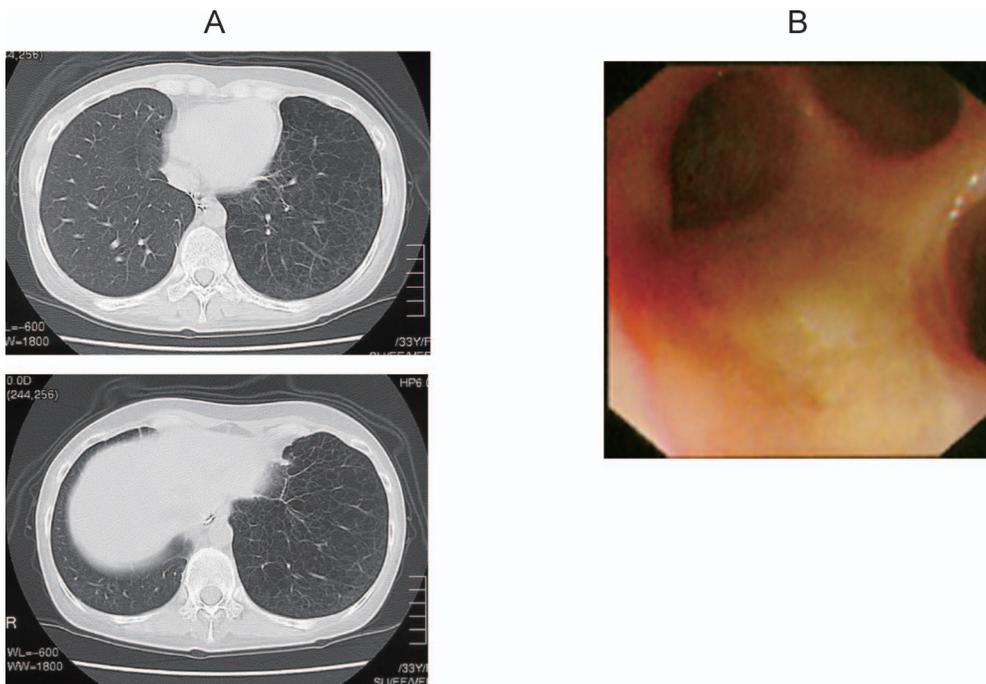


図3. 吸入療法の実際

吸入療法に用いた超音波ネブライザー ネスコニック® UN-511 (アルフレッサファーマ株式会社, 大阪) および吸入療法の実際を示す。

7/1~6

L-AMB 50mg/週

1回6ml ×2回/週 (L-AMB 50mg+蒸留水12ml)

7/6~26

L-AMB 50mg/日

1回6ml ×2回/日 (L-AMB 50mg+蒸留水12ml)

7/27~8/18

D-AMB 6mg/日

1回6ml ×1回/日 (D-AMB 50mg+蒸留水50ml)



るまで続行した。その結果、吸入療法開始から26日後には胸部CT上、また気管支内視鏡所見で改善が得られ (図2AB)、副作用も認めなかった。同

年7月27日より薬価の問題もあり、L-AMB吸入から Amphotericin B deoxycholate (D-AMB) 吸入へ、再発予防を目的にした変更を行った。この場

て、肺真菌感染症予防を目的としてL-AMB吸入療法を14日間行ったところ、全身投与と比べて肺真菌感染症の発症率に違いがなく、呼吸機能に影響を与えなかったと報告されている²⁾。また、MONFORTEらの別の報告では、104例の肺移植後患者にL-AMB 50mgを蒸留水12mlで溶解し、手術後から60日まで1回6mlを週3回、60日から180日まで1回6mlを週2回、その後1回6mlを2週間に1回吸入した結果、1年の経過で2例(1.9%)が侵襲性肺アスペルギルス症を発症した。副作用は咳嗽21例、呼吸困難8例、嘔気8例、副作用による投与中止は3例のみ(2例が気管支攣縮、1例が嘔気)であった。また、49例の肺移植後患者にD-AMB 50mgを蒸留水50mlで溶解し、手術後から120日まで1回6mlを8時間毎吸入し、その後1回6mlを1日1回吸入した結果、1年の経過で2例(4.1%)が侵襲性肺アスペルギルス症を発症した。副作用は咳嗽12例、呼吸困難4例、嘔気3例、副作用による投与中止は2例(気管支攣縮)であった。肺移植後、D-AMB吸入療法による予防投与を行わなかった患者は15%程度が侵襲性肺アスペルギルス症を発症していることから、D-AMB吸入療法は安全に使用でき、肺真菌感染症発症予防に有用である¹⁰⁾。今回、本症例において、抗真菌薬の全身投与では改善が難しいと考え、これらの報告を参照して用量設定を行い、L-AMB吸入療法を施行した。L-AMBは真菌の細胞膜を直接傷害する殺真菌的作用を有する抗真菌剤で、MCFGやITCZとは作用機序も異なり、また、D-AMBに比べ、副作用の発生やSurfactant活性への影響も少ないと考えられたため選択した。CORCORANらは、テクネシウム標識Lipid complex amphotericin B (AMPH-B)を肺移植患者へ吸入させ、肺内分布を検討した。吸入粒子サイズ平均は $3.7\mu\text{m}$ で、全肺とも末梢まで分布が認められた¹¹⁾。但し、片肺移植患者では移植肺に偏った分布を症例によっては呈していた。L-AMB、

D-AMBの吸入粒子はそれぞれ $2.43, 1.38\mu\text{m}$ と報告されている¹²⁾。本症例は右片肺移植患者であり、吸入した抗真菌薬はおそらく右肺へより多く、末梢まで分布したことが予測される。

Voriconazole (VRCZ)を吸入薬として使用する事に関しては、その溶解性は、水に極めて溶けにくいいため、今回は選択肢から除外した。その結果、全身投与のみでは改善が得られなかった肺アスペルギルス症病変が改善した。全身投与では、薬剤は血液を介して病巣に到達するが、本症例のような気管支病変では、吸入により直接薬剤を病巣に到達させることで薬剤濃度を上げる方がより効果を生じ、逆に血中濃度は低く抑えられるため副作用を起こしにくい可能性を示唆している。

まとめ

生体肺移植後に発症した肺アスペルギルス症に対して、抗真菌薬全身投与に加えてL-AMB吸入療法を行い、奏功した症例を経験した。気管支病変を伴う肺アスペルギルス症に対してL-AMB吸入療法もひとつの治療オプションとして考慮されるべきかもしれない。

文献

- 1) SEGAL, B. H. & T. J. WALSH: Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173: 707~717, 2006
- 2) MONFORTE, V.; P. USSETTI, R. LÓPEZ, *et al.*: Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J. Heart Lung Transplant.*: 170~175, 2009
- 3) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 16th ed.
- 4) ALI, Z. A.; A. A. ALI, M. E. TEMPEST, *et al.*: Invasive pulmonary aspergillosis complicating chronic obstructive pulmonary disease in an immunocompetent patient. *J. Postgrad. Med.*

- 49: 78~80, 2003
- 5) ADER, F.; S. NSEIR, R. LE BERRE, *et al.*: Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin. Microbiol. Infect.* 11: 427~429, 2005
- 6) MUQUIM, A.; S. DIAL & D. MENZIES: Invasive aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Can. Respir. J.* 12: 199~204, 2005
- 7) FUJITA, M.; Y. TAO, A. KAJIKI, *et al.*: The clinical efficacy and safety of micafungin-itraconazole combination therapy in patients with pulmonary aspergilloma. *J. Infect. Chemother.* 18: 668~674, 2012
- 8) RUIJGROK, E. J.; A. G. VULTO & E. W. VAN ETTEN: Efficacy of aerosolized amphotericin B deoxycholate and liposomal amphotericin B in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in severely immunocompromised rats. *J. Antimicrob. Chemother.* 48: 89~95, 2001
- 9) GAVALDÀ, J.; M. T. MARTÍN, P. LÓPEZ, *et al.*: Efficacy of nebulized liposomal amphotericin B in treatment of experimental pulmonary aspergillosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 3028~3030, 2005
- 10) MONFORTE, V.; P. USSETTI, J. GAVALDÀ, *et al.*: Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 29: 523~530, 2010
- 11) CORCORAN, T. E.; R. VENKATARAMANAN, K. M. MIHELIC, *et al.*: Aerosol deposition of lipid complex amphotericin-B (Abelcet) in lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 6: 2765~2773, 2006
- 12) RUIJGROK, E. J.; M. H. FENS, I. A. BAKKER-WOUDENBERG, *et al.*: Nebulization of four commercially available amphotericin B formulations in persistently granulocytopenic rats with invasive pulmonary aspergillosis: evidence for long-term biological activity. *J. Pharm. Pharmacol.* 57: 1289~1295, 2005
-

〈CASE REPORT〉**A case report of pulmonary aspergillosis in lung transplant recipient successfully treated with inhalation administration of liposomal amphotericin B**

MASAKI FUJITA¹⁾, JUN YANAGISAWA²⁾, MASAFUMI HIRATSUKA²⁾, TAKESHI SHIRAISHI²⁾,
RYOSUKE HIRANO¹⁾, TAKEMASA MATSUMOTO¹⁾, MOTOKIMI SHIRAISHI¹⁾,
AKINORI IWASAKI²⁾ and KENTARO WATANABE¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University, Hospital

²⁾ Department of Thoracic Endocrine and Pediatric Surgery,
Fukuoka University

We report a case of pulmonary aspergillosis in lung transplant recipient who was successfully treated with inhalation administration of anti-fungal agent. The case was 33-year-old female. Two years ago, she had received lung transplant because of lymphangioleiomyomatosis. One year ago, she had diagnosed of pulmonary aspergillosis and successfully treated with micafungin and itraconazole. Then she had been continuous administered with itraconazole. In June 20xx, she had nausea and vomiting and was diagnosed of viral enteritis. Although abdominal symptoms were relieved, ground glass opacity was discovered in her right lung. Bronchoscopic examination revealed ulceration of bronchus with white necrotic substance. Laboratory culture test demonstrated *Aspergillus* spp. Finally she was diagnosed of recurrent pulmonary aspergillosis. First, she was treated with intravascular administration of micafungin. Then, inhalation administration of liposomal amphotericin B was changed. Ground glass opacity and bronchial region of pulmonary aspergillosis was improved. Thereafter, inhalation of amphotericin B was continued and no recurrence of pulmonary aspergillosis has been found. Inhalation of anti-fungal agent could be an option for pulmonary aspergillosis.