

〈短 報〉

慢性肺アスペルギルス症に対する Liposomal amphotericin B 間歇投与の試み

藤田昌樹・平野涼介・松本武格・渡辺憲太郎

福岡大学病院呼吸器内科

(2014年4月10日受付)

慢性肺アスペルギルス症は治療に難渋し、長期間の抗真菌薬投与が必要となる。ところが、外来診療では Voriconazole (VRCZ) と Itraconazole (ITCZ) の2つのアゾール系抗真菌薬しか選択肢がないのが現状である。Liposomal amphotericin B (L-AMB) は比較的長い半減期を持っており、外来診療での治療が行える可能性が示唆される。今回我々は、慢性肺アスペルギルス症3症例に対して、L-AMBを2.5mg/kg/日、週2回1か月間投与という、外来でのL-AMB間歇投与による慢性肺アスペルギルス症の治療を試みたので報告する。L-AMB間歇投与により、3例中2例は症状の改善と、画像上は若干の改善のみであるが、空洞壁の縮小が認められた。有害事象は倦怠感1例、経過中発熱1例であった。1か月の投与後、無加療にて経過を見たが、いずれの症例でも増悪を認めなかった。外来L-AMB間歇投与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、肺の構造破壊を伴う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⁾。特に慢性に経過する慢性肺アスペルギルス症は内科的治療に抵抗を示し、長期間の抗真菌薬投与が必要とされる。実際、アスペルギローマを対象とした自験データ17例では、1か月間の抗真菌薬投与によりやや改善するも完治する症例はなかった²⁾。このため、外来にて抗真菌薬を継続投与することが多いが、アスペルギルス属へ使用できる抗真菌薬はアゾール系の Voriconazole (VRCZ) もしくは Itraconazole (ITCZ) のみである。外来診療における新たな治

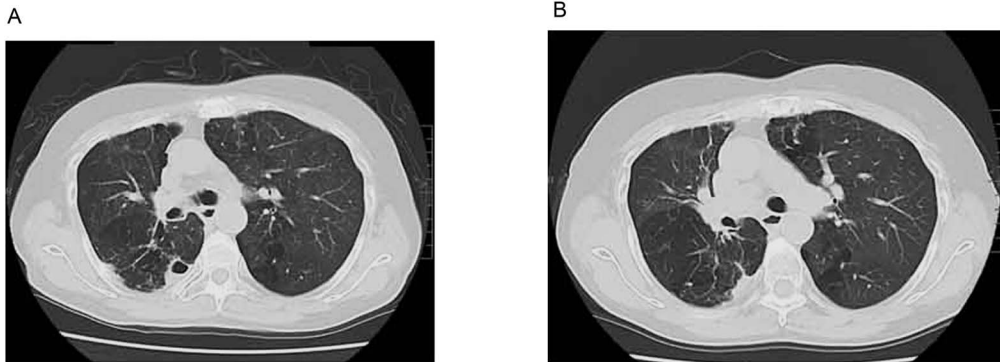
療オプションが求められている。我々は今回、慢性肺アスペルギルス症に対して外来Liposomal amphotericin B (L-AMB) 間歇投与を行い、現病の安定化を得た3症例を経験したので報告する。

対象と結果

症例1

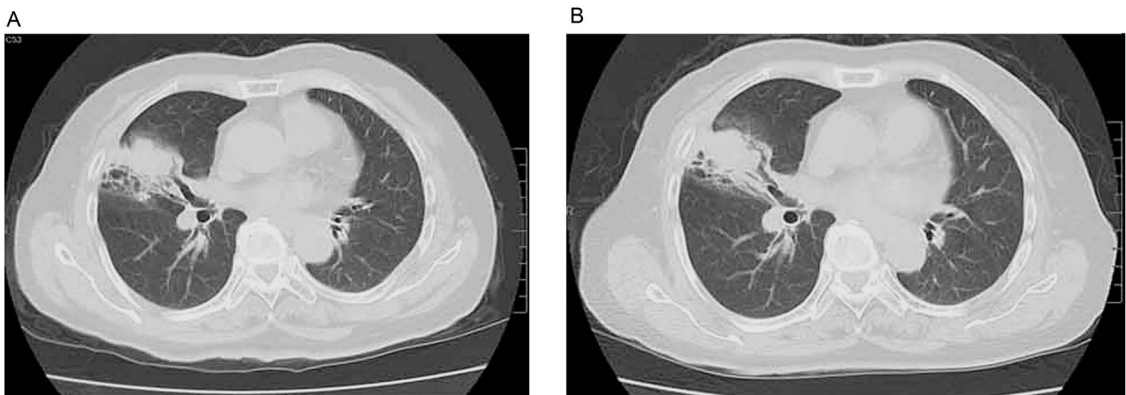
69歳女性。既往歴：気管支拡張症。慢性咳嗽があり精査のため当院を受診した。検査の結果、アスペルギルス抗体が陽性だった。発熱、咳嗽あるも、外来での加療を希望され、L-AMBの加療を開始した。検査所見では、WBC=5800/mm³, Eo=2.9%,

図1. 投与症例 (症例1)



A: 投与前胸部CT, B: 投与後胸部CT, 空洞所見の改善が認められた。

図2. 投与症例 (症例2)



A: 投与前胸部CT, B: 投与後胸部CT, 右中葉の浸潤陰影に変化を認めなかった。

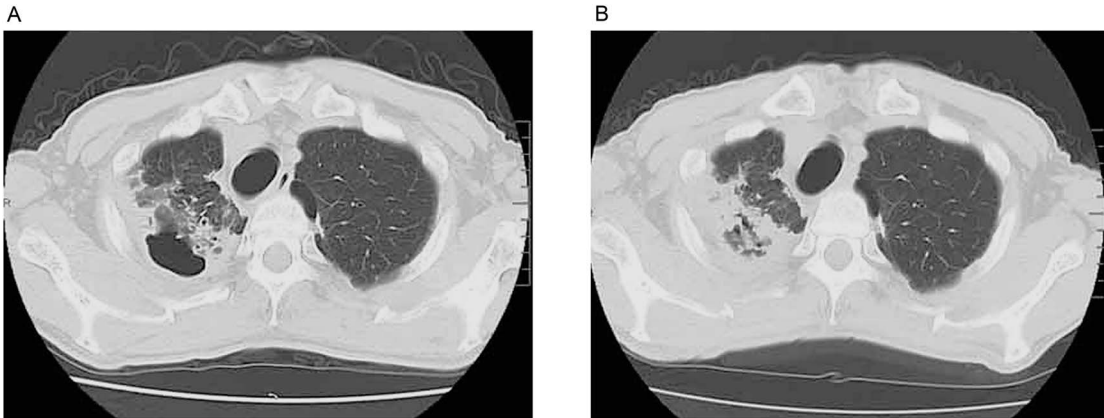
CRP=10.13mg/dlと炎症所見高値を示した。L-AMB 2.5mg/kg/日の治療開始後1週間で、解熱、咳嗽の改善が得られた。有害事象は認められなかった。検査所見もWBC=4300/mm³, Eo=2.8%, CRP=0.22mg/dlと改善が得られた。L-AMB治療終了後のCTで示す(図1)のように、空洞の縮小が得られた。

症例2

75歳女性。既往歴：くすぶり型成人T細胞白血病(ATL)で右中葉の浸潤陰影精査のため、当院を受診した。検査の結果、気管支洗浄液から*Aspergillus fumigatus*を検出した。倦怠感、咳嗽が

あり、ITCZにて治療を開始するも、一進一退を繰り返していた。ITCZの副作用を疑う強い倦怠感を訴え、中止せざるを得ず、その後経過観察中に、浸潤陰影の増悪を認めた。検査所見では、WBC=7400/mm³, Eo=2.0%, CRP=0.36mg/dlを示した。外来での治療を強く希望され、L-AMBによる加療を行った。L-AMB治療開始後も症状は変化なく、検査所見でもWBC=6400/mm³, Eo=0.5%, CRP=0.43mg/dlと変化を認めなかった。経過中に倦怠感の持続があり、数度投与をスキップした。L-AMB治療開始時と治療終了後のCTを示す(図2)。画像上も改善は得られなかった。

図3. 投与症例（症例3）



A：投与前胸部CT，B：投与後胸部CT，空洞所見の改善が認められた。

表1. Liposomal amphotericin B投与症例のまとめ

症例	年齢・性別	基礎疾患	1回投与量/体重	総投与回数	有害事象	症状	検査所見	画像
1	69 F	気管支 拡張症	100mg/41.9kg	8回	なし	改善	改善	改善
2	75 F	ATL	100mg/47.8kg*	5回	倦怠感あり	不変	不変	不変
3	65 M	陳旧性 肺結核	150mg/52.9kg	7回	経過時に発熱（感冒？）	改善	改善	改善

L-AMB投与はいずれもL-AMB 50 mg/Vを蒸留水20mlにて溶解後、5%ブドウ糖100mlに希釈した。初回は2時間かけて点滴静注し、以降は1時間かけて点滴静注を行った。

ATL：成人T細胞白血病，*数度投与をスキップ。

症例3

65歳男性。既往歴：陳旧性肺結核を以前指摘された事あり。2年前に陳旧性肺結核を指摘。右肺尖部の陰影悪化を指摘され当院を受診した。検査の結果、気管支洗浄液から *Aspergillus fumigatus* が検出された。また、アスペルギルス抗体が陽性だった。経過観察中に咳嗽が悪化した。外来での加療を希望され、L-AMBによる治療を開始した。検査所見では WBC=6500/mm³, Eo=11.7%, CRP=2.00 mg/dl と好酸球増加を認めていた。治療開始後に、咳嗽は改善した。経過中に一時的に発熱が認められ、一度投与をスキップした。発熱は自然改善が得られており、感冒の可能性が高いと考えている。検査所見は WBC=4700/mm³, Eo=3.4%,

CRP=0.24 mg/dl と好酸球増多の改善が得られた。L-AMB 治療開始時と治療終了後のCTを示す(図3)。本症例では、空洞の縮小を認めている。

以上の症例のまとめを表1に示す。1か月のL-AMB投与後、無加療にて経過を見たが、いずれの症例でも増悪を認めなかった。

考察

緩徐に進行する慢性肺アスペルギルス症は、慢性空洞性肺アスペルギルス症、慢性線維性肺アスペルギルス症、単純性アスペルギローマといった病型に細分類される。陳旧性肺結核、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの呼吸器の

器質的疾患を有する患者に、肺の器質的疾患部位に *Aspergillus* が腐生し発症する。一般的に高度の免疫不全は伴わないが治療抵抗性で難治化する。慢性型は、世界で300万人ほどの患者がいると推定され、5年生存率は50%程度と、侵襲型と同様に予後不良な疾患である³⁾。慢性に経過するため、抗真菌薬の長期にわたる経静脈投与は、患者にとって負担であり医療経済的にも現実的ではないので、経口抗真菌薬を長期に投与する必要がある。しかしながら、アスペルギルス症に有効な抗真菌薬は少なく、*Aspergillus* に活性を有しない Fluconazole (FLCZ) を除いた ITCZ, VRCZ の2薬剤のアゾール系薬しか使用できない⁴⁾。外来で診療する上では、現時点ではアゾール系抗真菌薬のオプションしかないが、アゾール系のみ長期使用は耐性獲得の恐れも多い⁵⁾。VAN DER LINDEN らの報告では、12週間における死亡率は、アゾール耐性株による感染症では88%で、感受性株による感染症より2~3倍高いと報告している⁶⁾。2008年の IDSA ガイドラインによると、糸状菌に活性を有するアゾール系薬による予防投与・維持治療が行われる状況で、侵襲性アスペルギルス症のブレイクスルー感染が起こった場合の治療においては、別系統の薬剤に変更することが推奨されている⁷⁾。これらの状況を鑑みて、アゾール系以外の注射薬抗真菌薬が外来で使用可能かどうかを検討することは有意義と考えた。

L-AMB は比較的長い半減期を持っている。WALSH, T. J. の報告では成人の発熱性好中球減少症のがん患者および骨髄移植患者33例を対象に、L-AMB 1.0, 2.5, 5.0, 7.5 mg/kg/日を3~20日間にわたり1日1回1時間かけて点滴静注投与での半減期を測定し、6.4時間から10.7時間の結果を得た⁸⁾。BEKERSKY, I. らの報告によると、L-AMB の血中濃度半減期は α 相、 β 相では0.56時間、6時間だが、 γ 相は、約150時間と長時間の半減期を示した^{9,10)}。このようにL-AMBは非常に長く体内に

滞留することが報告されている。DEMARTINI, G. らは真菌感染症がある、開胸術や肺切除術が行われる予定の18例の肺癌患者に手術前に単回投与 L-AMB 1.5 mg/kg を1時間かけて点滴静注を行った。L-AMB 投与終了後10時間から25時間経過した時点で、血液および肺組織検体を1例につき1ポイント採取した。その結果、血漿中濃度は時間経過に従い低下していくが、肺組織濃度は上昇を示すことが示された¹¹⁾。実際に週1回もしくは2回投与が臨床で応用された報告も認められている。46人の小児血液患者に予防的に週2回2.5 mg/kg のL-AMB を投与し、深在性真菌感染症が発症しなかった。ヒストリカルコントロールでは201症例中7例に発症しており、予防効果が得られたと考えられた¹²⁾。真菌感染症ではないが、リーシュマニア症に対しても使用された報告がある。以前は30日間の Amphotericin B (AMPH-B)、5日間の L-AMB、28日間の Miltefosine が用いられていたが、5 mg/kg L-AMB 単回投与±7~14日間 Miltefosine により90~98%の治療効果に上がった。この報告では経済的側面での有効性も強調されている¹³⁾。毎日の点滴のために外来通院では患者の経済的も含めた負担を強いることになるが、これらの報告から、外来での注射薬L-AMBを間歇的に用いた慢性肺アスペルギルス症治療の可能性が考慮された。 γ 相の半減期から週に2回投与、長期間ではなくまずは1か月間の投与での反応を観察することとした。

症例で示したように、我々の3例での検討では、外来での間歇投与は安全に使用できた。効果も、症状、画像の軽快も3例中2例に得られた。残り1例でも投与時点より臨床上的悪化はなかった。3例とも使用後は無加療にて経過をみているが、安定が得られている。重篤症例では、入院してL-AMB連日静注などが必要となるが、軽度~中等度の症例、入院拒否症例、アゾール使用が難しい症例では、このL-AMB間歇投与も考慮の価

値があると思われた。ただし、症例数が3例と限定的であり、プロスペクティブスタディが必要と考えている。

まとめ

慢性肺アスペルギルス症に対してL-AMB間歇投与による加療を試みた。症例によっては効果が得られることもあり、治療オプションの一つとして成り立つ可能性が考慮された。

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) 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
- 3) DENNING, D. W. & D. S. PERLIN: Azole resistance in *Aspergillus*: a growing public health menace. *Future Microbiol.* 6: 1229~1232, 2011
- 4) IZUMIKAWA, K.; M. TASHIRO & S. KOHNO: Management of chronic pulmonary aspergillosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1272: 40~48, 2012
- 5) 泉川公一, 田代将人, 河野 茂: 薬剤耐性アスペルギルスの現状, 耐性獲得機序と今後. *日本化学療法学会雑誌* 61: 149~156, 2013
- 6) VAN DER LINDEN, J. W.; E. SNELDERS, G. A. KAMPINGA, *et al.*: Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands, 2007–2009. *Emerg. Infect. Dis.* 17: 1846~1854, 2011
- 7) WALSH, T. J.; E. J. ANAISSIE, D. W. DENNING, *et al.*: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 46: 327~360, 2008
- 8) WALSH, T. J.; V. YELDANDI, M. McEVOY, *et al.*: Safety, tolerance, and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2391~2398, 1998
- 9) 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
- 10) 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
- 11) DEMARTINI, G.; C. LEQUAGLIE, P. P. BREGA MASSONE, *et al.*: Penetration of amphotericin B in human lung tissue after single liposomal amphotericin B (AmBisome) infusion. *J. Chemother.* 17: 82~85, 2005
- 12) BOCHENNEK, K.; L. TRAMSEN, N. SCHEDLER, *et al.*: Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric haematological malignancy patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 17: 1868~1874, 2011
- 13) SUNDAR, S.; M. RAI, J. CHAKRAVARTY, *et al.*: New treatment approach in Indian visceral leishmaniasis: single-dose liposomal amphotericin B followed by short-course oral miltefosine. *Clin. Infect. Dis.* 47: 1000~1006, 2008

Pilot study of intermittent administration of liposomal amphotericin B for chronic pulmonary aspergillosis

MASAKI FUJITA, RYOSUKE HIRANO, TAKEMASA MATSUMOTO and KENTARO WATANABE

Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital

Treatment for chronic pulmonary aspergillosis is difficult and frequently is required for prolong period. In outpatients setting, only voriconazole and itraconazole could be used. Since liposomal amphotericin B (L-AMB) demonstrated prolonged half-time, we have investigated the feasibility of L-AMB in outpatient setting. Three cases of chronic pulmonary aspergillosis were treated with intermittent administration of 2.5 mg/kg of L-AMB twice weekly for one month in outpatient settings. Improve of symptoms was attained in 2 of 3 cases. Improvement of chest images were in 2 of 3, improvement of laboratory test were in 2 of 3. Adverse events were only fatigue and short period of fever. No recurrence of pulmonary aspergillosis has been found after treatment. Intermittent administration of L-AMB in outpatient settings could be an option for pulmonary aspergillosis.