

## 【症例報告】

## Liposomal amphotericin B 長期投与時の血清濃度を追跡した血液透析患者の1例

古久保 拓<sup>1)</sup>・坪庭 直樹<sup>2)</sup>・加藤 禎一<sup>2)</sup>・松元 加奈<sup>3)</sup>・森田 邦彦<sup>3)</sup>  
 松永 千春<sup>1)</sup>・前原智恵子<sup>1)</sup>・和泉 智<sup>1)</sup>・庄司 繁市<sup>2)</sup>・山川 智之<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 特定医療法人 仁真会白鷺病院薬剤科\*

<sup>2)</sup> 同 診療部

<sup>3)</sup> 同志社女子大学薬学部臨床薬剤学研究室

(平成 24 年 1 月 30 日受付・平成 24 年 3 月 19 日受理)

69 歳男性の血液透析 (hemodialysis ; HD) 患者に発現した *Cryptococcus* 感染症に対し, liposomal amphotericin B (L-AMB) による治療を行い, 血清 amphotericin B (AMPH-B) 濃度を測定した。L-AMB の維持投与量を 250 mg/日に設定し, 約 8 カ月間継続投与したところ, *Cryptococcus* 感染症の改善を認め, 治療期間をとおして投与時間関連反応を含め副作用は認めなかった。血清 AMPH-B 濃度は定常状態に 13 日以内に到達し, 連日投与時の平均血清トラフ濃度は 55.3 mg/L (SD 8.0, n=12) であった。L-AMB を HD 中に投与しても血清 AMPH-B 濃度の低下を認めなかった。血清 AMPH-B 濃度は血清 CRP 値上昇時に低下する傾向を認めた。本症例では, 高用量 L-AMB による治療は *Cryptococcus* 感染症に対して効果があり, 忍容性は高かった。

**Key words:** liposomal amphotericin B, PK-PD, hemodialysis, *Cryptococcus* infection

抗真菌薬である amphotericin B (AMPH-B) のリポソーム化製剤 (liposomal amphotericin B ; L-AMB) は, 血漿中で AMPH-B がリポソームに封入された状態で存在<sup>1)</sup>することから正常組織への移行が制限され, 分布容積や全身クリアランスがともに小さくなり AUC の増大が得られる<sup>2)</sup>。また, リポソーム化により正常組織の傷害性は軽減され, 従来のデオキシコロール酸可溶性製剤と比較して腎毒性の軽減や投与時間関連反応の発現頻度の低下が認められている<sup>3-5)</sup>。

L-AMB の体内からの消失機序については十分に検討されていないが, 尿中排泄率は低く<sup>2)</sup>, 腎不全モデルラットにおいても体内動態の変化は示されていない<sup>6)</sup>。よって, 末期腎不全患者においても L-AMB の体内動態変化は小さいことが推測され, 透析患者への適用時に減量の必要性は提示されていない。また, L-AMB 投与時の血清 AMPH-B 濃度に対する血液浄化法の影響は認めないとする報告<sup>7,8)</sup>はあるが, 維持血液透析 (hemodialysis ; HD) 患者において反復投与時の体内動態を検討した報告はない。今回, 約 8 カ月間にわたり L-AMB による治療を行った *Cryptococcus* 感染症の HD 症例において, 血清 AMPH-B 濃度を追跡した結果を報告する。なお, 本研究計画は医療法人仁真会白鷺病院の倫理委員会に提出され承認を得て, 患者に本研究に関する説明を文書で行い, 同意を得たうえで実施された。

### I. 症 例

患者背景 : 69 歳男性, 身長 163 cm, 体重 57.5 kg。

既往歴 : 5 年前に腎機能障害を指摘 (原疾患 : 多発性骨髄腫) され, 4 年前より HD を導入した。

現病歴 : 4 カ月前に出現した左下腿腫瘍が, 皮膚生検による病理検査にて *Cryptococcus* 感染症と診断されていた。初期治療としてイトラコナゾール (イトリゾール<sup>®</sup>カプセル) の内服を開始したものの腫瘍は増大傾向となり, 右下腿 1 カ所, 背部 4 カ所に新たな病変を認めたため, 初期治療から 2 週間後にホスフルコナゾール (プロジフ<sup>®</sup> 静注液) 静脈内投与に変更し, 病変の切除が試みられた。しかし, 2 カ月後に口唇, 手背, 下腿に新たな病変を認め, 胸部 CT 検査にて右肺基底部に腫瘍が認められたため, 入院のうえ L-AMB の適用にいたった。

L-AMB の投与方法と血清 AMPH-B 濃度 : L-AMB は 5% ブドウ糖注射液 250 mL に溶解し, 初日は 150 mg を 3 時間かけて, 翌日から連日 250 mg (4.3 mg/kg) を 3 時間かけて点滴静注した。発熱, 悪心・嘔吐, 頭痛などの投与時間関連反応が出現しないことを確認し, 点滴時間を 30 分ごと徐々に短縮し, 1 カ月後には 1.5~2.0 時間かけて投与した。また, 入院時には, HD 実施日は HD 終了後に点滴投与したが, 外来 HD 通院時には, HD 実施中に 2 時間かけて投与した。治療開始から約 1 カ月後 (第 37 病日) に通院治療に切り替え, 約 3 カ月後 (第 96 病日以降) に精神的・肉体的負担を軽減することを目的に日曜日の投与を休業としたため, L-AMB は 1 回 250 mg を 3

カ月間は連日投与、その後5カ月間は日曜日を除く週6日間投与が行われた。血清 AMPH-B 濃度測定のための採血は、入院中には任意の曜日の HD 前、外来通院時には週初め（月曜日）の HD 前に行い、それぞれの投与スケジュールにおけるトラフ値と定義した。採血タイミングは、L-AMB の連日投与の期間は最終投与から約 24 時間後（第 90 病日まで）、週 6 日間投与の期間は最終投与から約 48 時間後（第 96 病日以降は休業日の翌日採血）であった。

血清 AMPH-B 濃度は、Takemoto らの方法<sup>9)</sup>に基づき、HPLC 法により測定した。なお、血清 AMPH-B 濃度は、リポソームに含有された AMPH-B およびリポソームより遊離した AMPH-B を合計した濃度（総 AMPH-B 濃度）として測定された。治療期間中体重の変化が認められたため、比較を要する場合には血清濃度 (mg/L) を実測体重あたりの投与量 (mg/kg) で補正した値 [C/D 比: (mg/L) / (mg/kg)] を用いて評価した。

投与開始から 13 日目の血清 AMPH-B 濃度は 54.2 mg/L であり、この時点ですでに定常状態に到達していると思われた (Fig. 1)。連日 250 mg 投与時の平均血清 AMPH-B トラフ濃度は 55.3 mg/L (SD 8.0, n=12) であり、3 カ月間の反復投与によっても蓄積を認めなかった。また、HD 実施中の点滴投与を避けた期間の C/D 比は 13.8 (SD 0.9; n=4)、HD 実施中に L-AMB を点滴投与した期間の C/D 比は 12.4 (SD 2.3; n=8) であり、両群間に統計学的な有意差を認めなかった (p=0.28, unpaired t-test)。週 1 回の休業日の翌日に測定された平均血清 AMPH-B トラフ濃度は 22.0 mg/L [SD 5.5, n=20] であった (Fig. 1)。

治療期間中、定常状態の血清 AMPH-B トラフ濃度は比較的安定していたが、一時的な変動は存在した。主にその変動は投与から 3 カ月後と 5 カ月後の、ともに血清 CRP 値の上昇を伴った感冒様症状の発現時に顕著であった (Fig. 1)。しかしながら、血清 AMPH-B 濃度および C/D 比と血清 CRP 値、末梢白血球数 (分画を含む) との間に有意な相関は認めず、HD 間体重増加量、血清蛋白濃度との関連も認めなかった (図示せず)。

なお、HD は週 3 回、標準的な重炭酸透析液を用いて以下の条件で適用した。

透析膜: ポリスルホン・ポリビニルピロリドンダイアライザー: CX-2.1 U (東レ(株)) 血流量: 200 mL/min, 透析液流量: 500 mL/min, HD 時間: 3.5~4.0 時間。

治療効果・副作用: L-AMB による治療開始から 1 週間後には皮膚病変の改善を自覚し、1 カ月後には縮小を確認でき、2 カ月後にはさらに縮小していた。胸部 CT 画像上認められた肺病変は *Cryptococcus* 感染症である証拠はなかったものの、L-AMB の治療開始から 4 カ月後には著明に縮小し、6 カ月後には痕跡を残すのみとなった。なお、血清中 *Cryptococcus neoformans* 抗原は L-AMB

適用前、適用後いずれも陰性であった。

L-AMB 点滴静注中に投与時関連反応は出現せず、血液検査により白血球減少症、肝機能障害、低 K 血症などをおよそ週 1 回のペースで確認したが出現を認めなかった。L-AMB 投与開始時から無尿であり、腎機能障害については評価できなかった。腎不全や骨髄疾患に関連して出現したと思われる貧血に対しては赤血球造血因子製剤や赤血球輸血で対応した。投与開始から 2.5 カ月後に顔面神経麻痺を認めたが、L-AMB との関連は否定的であった。

## II. 考 察

アゾール系抗真菌薬が無効であった *Cryptococcus* 感染症に L-AMB を適用した HD 症例である。これまでに HD 患者に対して L-AMB を長期投与した際の体内動態は報告されておらず、およそ 8 カ月間にわたって血清薬物濃度を追跡できた貴重な症例と思われる。L-AMB の治療により、皮膚病変に対しては著効し、肺病変は *Cryptococcus* 感染症とは確認されていないものの画像上縮小効果をもたらした。また、L-AMB による投与時関連反応を含めた副作用は認められず、他剤に反応しない HD 患者の *Cryptococcus* 感染症に対して、L-AMB による治療は有用な選択肢であると思われた。

L-AMB 製剤の開発段階において、5 mg/kg を連日反復投与した際の血清 AMPH-B トラフ濃度には大きな個人差があり、5~70 mg/L 程度<sup>10)</sup>と報告されている。本症例の投与量は 4.3 mg/kg であり直接比較することはできないが、5 mg/kg 投与時に認められた濃度の範囲内ではあったものの比較的高いレベルに推移していた。L-AMB は主に腎外クリアランスの関与により消失し<sup>2)</sup>、尿中排泄率は低いため腎機能障害が L-AMB の体内動態に与える影響は小さいと推測されている。さらに、L-AMB を真菌感染症の治療もしくは予防のため投与され体内動態を検証した報告<sup>7)</sup>によると、定常状態における血清 AMPH-B 濃度の Cmax は、非 HD 患者に 1 日量 4.0~4.2 mg/kg 投与時 17.8~25.5 mg/L (n=3)、HD 患者に 1 日量 4.2 mg/kg 投与時 10.2~18.9 mg/L (n=1) であり、血清濃度が HD 患者において上昇する現象は認められていない。よって本症例において血清 AMPH-B 濃度は比較的高いレベルに推移したが、腎機能障害がその原因ではない可能性がある。

これまでに L-AMB 投与時に HD および血液ろ過法による AMPH-B 体内動態への影響を検討した報告<sup>7,8)</sup>がなされており、いずれの血液浄化法によっても血清 AMPH-B 濃度の低下は観察されておらず、透析膜への吸着量は微量であることも検証されている<sup>8)</sup>。L-AMB の物性を見ても、リポソーム製剤であり見かけ上の分子量が大きいこと、蛋白結合率が 95% 以上と高いことより、血液浄化法による除去率は高くないことが推測できる。今回の症例においても、L-AMB の連日投与時のデータを

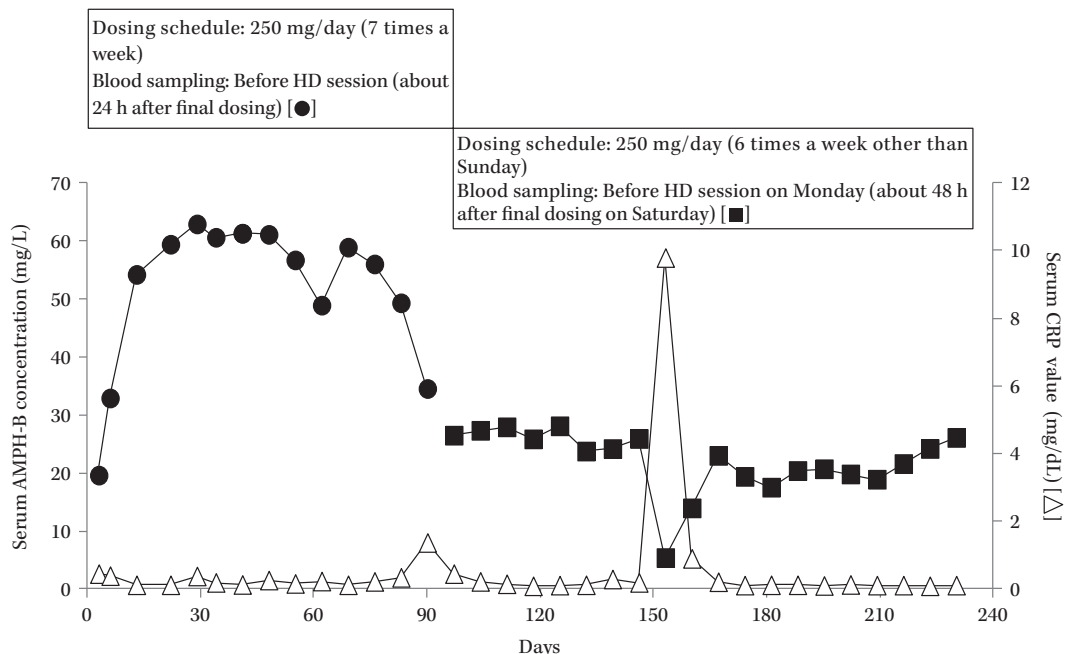


Fig. 1. Serum concentration of amphotericin B and CRP value during treatment with liposomal amphotericin B. Each blood sampling was performed just before dialysis session (before next dosing). In dialysis day, L-AMB was administered after dialysis session until the 36th day and administered during intra-dialysis session thereafter. After the 96th day, L-AMB was administered six times a week other than Sunday, the weekly final L-AMB administration was performed on Saturday and blood sample was collected on Monday in this period. Each symbol indicates as follows:  
● : serum AMPH-B concentrations about 24 h after final dosage  
■ : serum AMPH-B concentrations about 48 h after final dosage  
△ : serum CRP values (right axis)

用いて比較した場合に、HD 後投与時と HD 実施中投与時の C/D 比には有意な差を認めなかったため HD による薬物除去はほとんどないと考えられ、HD 実施中の点滴投与も可能であることが確認された。

L-AMB 投与時の体内動態に影響する因子についても十分に検討されていないが、肝障害や血清蛋白濃度との関連が報告<sup>6,11)</sup>されており、従来製剤(ファンギゾン<sup>®</sup>)よりも個体間変動は大きいとされている<sup>7)</sup>。今回は個体内変動の要因に着目し、血清 AMPH-B 濃度の変動と炎症(血清 CRP 値)との関連について検討したところ、両者に有意な関連は認めなかった。しかしながら、治療期間中をとおして血清 CRP 値は低値に推移しており、1 mg/dL を上回ったのはわずか 2 回であったため、相関性を正しく評価するには適切ではなかったと思われる。実際に、血清 CRP 値が 9.79 mg/dL に上昇した第 153 病日には血清 AMPH-B 濃度の低下が著しく、血清 CRP 値の改善と同時期に血清 AMPH-B 濃度が徐々に再上昇した現象からも炎症による AMPH-B の体内動態への影響が存在する可能性は否定できないと思われる。この現象の発現機序として、血中の L-AMB に対して、炎症による血管透過性亢進による血管外移行性の上昇<sup>12)</sup>と組織中での消失

や、貪食細胞による組織中への輸送<sup>13)</sup>による全身クリアランスの上昇などの関与が考えられるが仮説の域を出ず、現在のところ今回の症例において認められた現象を理論的に説明することはできない。これまでに血清 AMPH-B 濃度と炎症との関連はまったく検討されていないため今後の検証が必要であるが、少なくとも L-AMB 投与時の体内動態を評価する際には炎症の状態を同時に評価する必要がある可能性を示していると思われる。

一方で、肺アスペルギルス症の患者に対して L-AMB 投与時の肺組織片を試料とした検討<sup>14)</sup>において、炎症を伴う組織中 AMPH-B 濃度は、炎症を伴っていない組織中濃度に比べて高値であったとする報告からも、L-AMB は炎症を伴う感染巣への選択的移行性を有する特徴があるとされている<sup>14,15)</sup>。つまり、血清 AMPH-B 濃度と抗真菌菌作用は必ずしも一致しない可能性があるため、血清濃度と効果の関連を評価する際には注意を要すると考えられる。

以上、HD 患者に対して L-AMB を長期投与した際の血清 AMPH-B 濃度を追跡した症例を呈示した。250 mg/日の用量に対する忍容性は良好で、血清濃度は比較的高

いレベルに推移したが蓄積性は認めず、*Cryptococcus* 感染症に対して効果が得られた。血中濃度の一過性の低下と炎症の存在は関連していることが示唆されたが、血清濃度のモニタリングの意義を含めてさらに検討が必要と思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Bekersky I, Fielding R M, Dressler D E, Lee J W, Buell D N, Walsh T J: 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* 2002; 46: 834-40
- 2) Bekersky I, Fielding R M, Dressler D E, Lee J W, Buell D N, Walsh T J: Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 828-33
- 3) Walsh T J, Finberg R W, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-71
- 4) Saliba F, Dupont B: Renal impairment and amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Med Mycol* 2008; 46: 97-112
- 5) Dupont B: Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl 1): 31-6
- 6) Matsui S, Imai S, Yabuki M, Komuro S: Pharmacokinetics characterization of liposomal amphotericin B: Investigation of clearance process and drug interaction potential. *Arzneimittelforschung* 2009; 59: 461-70
- 7) Heinemann V, Bosse D, Jehn U, Kahny B, Wachholz K, Debus A, et al: Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B (Ambisome) in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1275-80
- 8) Bellmann R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Kaneider N, et al: Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 671-81
- 9) Takemoto K, Yamamoto Y, Ueda Y, Sumita Y, Yoshida K, Niki Y: Comparative study on the efficacy of AmBisome and Fungizone in a mouse model of pulmonary aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 724-31
- 10) 新薬承認情報集 平成 18 年 No.24 アムビゾーム点滴静注用 50 mg
- 11) Hong Y, Shaw P J, Tattam B N, Nath C E, Earl J W, Stephen K R, et al: Plasma protein distribution and its impact on pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in paediatric patients with malignant diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 165-72
- 12) 馬庭貴司, 山本 寛: 注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (アムビゾーム) の抗真菌作用および臨床効果。 *日薬理誌* 2007; 129: 129-34
- 13) Mehta R T, McQueen T J, Keyhani A, López-Berestein G: Phagocyte transport as mechanism for enhanced therapeutic activity of liposomal amphotericin B. *Chemotherapy* 1994; 40: 256-64
- 14) Watanabe A, Matsumoto K, Igari H, Uesato M, Yoshida S, Nakamura Y, et al: Comparison between concentrations of amphotericin B in infected lung lesion and in uninfected lung tissue in a patient treated with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Int J Infect Dis* 2010; 14 (Suppl 3): e220-3
- 15) Adler-Moore J: AmBisome targeting to fungal infections. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (Suppl 5): 3-7

Long-term monitoring of serum amphotericin B in a hemodialysis patient receiving a liposomal preparation for *Cryptococcus* infection

Taku Furukubo<sup>1)</sup>, Naoki Tsuboniwa<sup>2)</sup>, Yoshikazu Katoh<sup>2)</sup>, Kana Matsumoto<sup>3)</sup>,  
Kunihiko Morita<sup>3)</sup>, Chiharu Matsunaga<sup>1)</sup>, Chieko Maehara<sup>1)</sup>, Satoshi Izumi<sup>1)</sup>,  
Shigeichi Shoji<sup>2)</sup> and Tomoyuki Yamakawa<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Hospital Pharmacy Service, Shirasagi Hospital, 7-11-23 Kumata, Higashisumiyoshi-ku, Osaka, Japan

<sup>2)</sup> Department of Medicine, Shirasagi Hospital

<sup>3)</sup> Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts

Serum amphotericin B (AMPH-B) concentrations were measured in a hemodialysis (HD) patient during treatment of systemic *Cryptococcus* infection with liposomal amphotericin B (L-AMB). In a 69-year-old male HD patient, L-AMB was employed to treat *Cryptococcus* infection at a maintenance dose of 250 mg daily. The signs of infection improved after 8 months of L-AMB administration without the occurrence of any infusion reactions or drug-related adverse events. Pharmacokinetic analysis revealed that a steady state AMPH-B concentration was achieved within 13 days and the mean trough serum AMPH-B level was 55.3 mg/L (SD 8.0, n = 12). A decline of the trough serum concentration of AMPH-B was not observed, even if L-AMB was infused during a hemodialysis session. Serum AMPH-B concentrations tended to decrease along with elevation of the serum CRP level. In this patient, high dose treatment with L-AMB was effective against *Cryptococcus* infection and well tolerated.