

(高園貴弘) 論文内容の要旨

主 論 文

Efficacy of combination antifungal therapy with intraperitoneally administered micafungin and aerosolized liposomal amphotericin B against murine invasive pulmonary aspergillosis. (侵襲性肺アスペルギルス症マウスモデルに対するミカファンギンと吸入アムホテリシン B 脂質製剤の併用療法の有用性)

高園貴弘、泉川公一、三原智、小佐井康介、西條知見、今村圭文、宮崎泰可、関雅文、掛屋弘、山本善裕、柳原克紀、河野茂

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 53 巻 8 号, P3508–3510 [3p], 2009 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系 専攻
(主任指導教員：河野茂 教授)

緒 言

日和見感染症である侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA: invasive pulmonary aspergillosis) は、複数の新規抗真菌薬が臨床応用されている現在でもなお、十分な予後の改善は得られていない。さらに、抗真菌薬併用療法に関しては十分なエビデンスがなく、その確立が望まれている。アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) はアムホテリシン B (AMPH-B) でみられる腎障害などの副作用が軽減された薬剤であるが、依然として投与関連症状を中心とした副作用が比較的高頻度にみられる。近年、L-AMB の吸入投与が、好中球減少症例に対する無作為比較試験にて、IPA の発症予防効果があることが報告されており、ドラッグデリバリーシステムの観点からも L-AMB の吸入療法に着目した。今回、IPA マウスモデルを使用し、L-AMB 吸入療法の効果とミカファンギン (MCFG) 腹腔内投与の併用効果について検討した。

対象と方法

ICR マウス(雌、6 週齢)に、感染当日および 2 日前に、cyclophosphamide 200 mg/kg、

cortisone acetate 250 mg/kg を投与し、免疫抑制状態を惹起し、*Aspergillus fumigatus* 臨床分離株 MF13 の conidia 5×10^6 を気管内投与、IPA マウスモデルを作成した。治療として L-AMB: 1.2mg/ml : 8 ml を約 1 時間で吸入投与、MCFG は 1 mg/kg を腹腔内投与した。治療期間は、感染翌日から 5 日間とし、併用投与群、単剤投与群、無治療群に群分けした。治療効果の評価には、生存期間、感染 3 日後の肺の病理組織所見、肺内生菌数を用いた。また、吸入投与した L-AMB の薬物動態を調べるために、液体クロマトグラフィー(HPLC)にて、L-AMB を 1.2, 2.6, 4.0 mg/ml の各濃度別に 5 日間吸入後に、マウス血清中、肺内の AMPH-B 濃度を測定した。

結 果

感染に使用した臨床分離菌株 MF13 の AMPH-B、MCFG に対する最小発育阻止濃度 MIC (MEC) は、各々 $1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0,031 \mu\text{g/ml}$ であり、checker board 法では FIC index 1.5 であり、薬剤相互作用は無作用であった。MCFG 腹腔内投与および L-AMB 吸入の各単剤投与群では、無治療群に対し有意な生存期間延長と肺内生菌数の減少がみられた。さらに、併用投与群では、無治療群、各単剤投与群と比較し、有意な生存期間延長と肺内生菌数の減少、病理組織学的所見の改善がみられた。AMPH-B 濃度測定の結果、L-AMB 1.2, 2.6, 4.0 mg/ml の各濃度を吸入後の肺内 AMPH-B 濃度は、35.5, 73.2, 94.2 $\mu\text{g/g}$ であったが、血清 AMPH-B 濃度は、0.02, 0.06, 0.06 $\mu\text{g/g}$ ときわめて低値であった。

考 察

IPA への MCFG と吸入 L-AMB 併用療法の高い治療効果が示唆された。また、AMPH-B 濃度測定の結果から、L-AMB 吸入投与は、局所では十分な薬剤移行が得られるものの、血液中ではほとんど検出されなかった事から、十分な治療効果と、副作用の軽減が期待できる可能性が示唆された。