

(三原 智) 論文内容の要旨

主論文

Efficacy of aerosolized liposomal amphotericin B against murine invasive pulmonary mucormycosis

(侵襲性肺ムーコル症マウスに対するアムホテリシン B 脂質製剤吸入療法の有用性)

(Journal of Infection and Chemotherapy 20:104-108,2014)

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)

三原 智、掛屋 弘、泉川公一、小畑陽子、西野友哉、高園貴弘、小佐井康介、森永芳智、栗原慎太郎、中村茂樹、今村圭文、宮崎泰可、塚本美鈴、山本善裕、柳原克紀、田代隆良、河野 茂

緒言

侵襲性肺ムーコル症は、血液疾患患者で近年増加が報告されているが、その予後は大変不良である。アムホテリシン B (AMPH-B) が唯一の抗真菌薬であるが、従来型の AMPH-B (D-AMB) は、腎毒性等の副作用で中止を余儀なくされることも多い。一方、アムホテリシン B 脂質製剤 (L-AMB) は D-AMB でみられた腎障害等の副作用が軽減された薬剤であるが、さらに安全で有効な薬剤や投与方法が期待される。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、侵襲性肺アスペルギルス症の発症予防効果があることが報告されており、L-AMB の吸入療法が注目されている。今回、侵襲性肺ムーコル症マウスモデルを使用し、L-AMB 吸入療法のムーコル症に対する予防、治療効果について検討した。また L-AMB 吸入後のマウス肺における L-AMB の分布についても検討した。

対象と方法

ICR マウス(雌、7 週齢)に、感染当日および 2 日前に、cyclophosphamide 200 mg/kg、cortisone acetate 250 mg/kg、感染後 2 日目に cyclophosphamide 200 mg/kg を投与し、免疫抑制状態を惹起し、ムーコル症の原因として最も頻度の高い *Rhizopus oryzae* TIMM1327 の conidia 1×10^6 を気管内投与して侵襲性肺ムーコル症マウスモデルを作成した。①無治療群、②治療群、③予防と治療群の 3 群に群分けした。L-AMB (1.25 mg/ml、8 ml) を治療群では感染翌日より 5 日間、予防と治療群では感染 2 日前より感染後 5 日目まで吸入投与した。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。薬物動態を調べるために L-AMB (1.25mg/ml、8 ml) を 3 日間吸入して肺胞洗浄液および肺胞マクロファージの AMB 濃度を液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。それぞれ 15、45、60 分間の L-AMB 吸入を 3 日間行い、抗 AMB 抗体による免疫染色にて気道および肺胞における AMB の分布を調査した。

結果

L-AMB 吸入した群では、無治療群に対して有意な生存期間の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。しかし予防と治療群、治療のみの群の間では、生存率、肺内生菌数で有意差はみられなかった。

AMB 濃度は、肺胞洗浄液で 0.59 μ g/ml、マクロファージ 10^4 個において 0.02 μ g/ml を示した。免疫染色では L-AMB を 15 分、3 日間吸入した群は、わずかに肺胞、気道に蛍光発色を認め、45 分あるいは 60 分、3 日間吸入した群では、肺胞、気道に明らかな蛍光発色を認めた。

考察

抗 AMPH-B 抗体を用いた免疫染色や細胞内の濃度測定では、L-AMB は吸入後に、すみやかに気道から肺胞領域に到達し、肺胞マクロファージにも移行することが示された。一方で、治療群や、予防と治療群に比較して、感染後投与を中止した予防群には効果が認められず、継続して吸入治療を継続することが重要であることが示唆された。また、L-AMB の投与期間や投与量、吸入時間などの条件変更や L-AMB 吸入中止後の薬物動態の研究も必要であることが示唆された。