

## 肝膿瘍の化学療法 (II) 肝組織内濃度からみた Amphotericin B の術前投与の意義

和歌山県立医科大学消化器外科<sup>1)\*</sup>, 京都大学医学部外科学教室第二講座<sup>2)</sup>, 東京大学応用微生物  
研究所<sup>3)</sup>, 帝京大学医真菌研究センター<sup>4)</sup>, 北里大学医学部病理学教室<sup>5)</sup>

谷村 弘<sup>1)</sup>, 田伏 克惇<sup>1)</sup>, 森 一成<sup>1)</sup>, 下間 仲裕<sup>1)</sup>, 笠野 泰生<sup>1)</sup>  
落合 実<sup>1)</sup>, 吉田 圭介<sup>2)</sup>, 小林 展章<sup>2)</sup>, 山岡 義生<sup>2)</sup>, 嵐原 康行<sup>2)</sup>  
小澤 和恵<sup>2)</sup>, 山口 英世<sup>3)</sup>, 内田 勝久<sup>4)</sup>, 久米 光<sup>5)</sup>

〔原稿受付：昭和63年6月21日〕

### Chemotherapy of Liver Abscess (II). Significance of the Preoperative Administration of Amphotericin B Based on Concentration in the Liver Tissue

HIROSHI TANIMURA<sup>1)</sup>, KATSUYOSHI TABUSE<sup>1)</sup>, KAZUNARI MORI<sup>1)</sup>, NAKAHIRO SHIMOTSUMA<sup>1)</sup>,  
YASUO KASANO<sup>1)</sup>, MINORU OCHIAI<sup>1)</sup>, KEISUKE YOSHIDA<sup>2)</sup>, NOBUAKI KOBAYASHI<sup>2)</sup>,  
YOSHIO YAMAOKA<sup>2)</sup>, YASUYUKI SHIMAHARA<sup>2)</sup>, KAZUE OZAWA<sup>2)</sup>,  
HIDEYO YAMAGUCHI<sup>3)</sup>, KATSUHISA UCHIDA<sup>4)</sup> and HIKARU KUME<sup>5)</sup>

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College<sup>1)</sup>, Second Department of Surgery,  
Kyoto University School of Medicine<sup>2)</sup>, Institute of Applied Microbiology, University of Tokyo<sup>3)</sup>,  
Research Center for Medical Mycology, Teikyo University<sup>4)</sup>, Department of  
Pathology, Kitasato University School of Medicine<sup>5)</sup>

The antifungal agent amphotericin B syrup was administered orally at a dose of 2,400 mg each time twice a day for 3 days preoperatively to 11 patients who underwent hepatectomy, and the concentrations in the serum, liver and spleen tissue, and gallbladder bile were measured to obtain basic data for the prevention and treatment of fungal liver abscess.

1) The concentration of amphotericin B in serum four hours after the final administration on the 3rd day was  $0.08 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ . On the day of the operation, it was  $0.09 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$  even though it was 20 hours after administration, and it was evident that the concentration in serum is maintained over long periods.

2) The concentration in the liver tissue and bile were  $0.52 \pm 0.18 \mu\text{g/g}$  (maximum  $1.00 \mu\text{g/g}$ ) and  $1.20 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$  (maximum  $1.95 \mu\text{g/ml}$ ), respectively. These values were 5.8-fold and 13.3-fold the serum levels, respectively. The concentration in the gallbladder wall (two cases)

Key words: Amphotericin B, Liver, Spleen, Bile Concentration.

索引語：アムホテリシンB, 肝組織内濃度, 脾組織内濃度, 胆汁中濃度.

Present address: Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College, 7-Bancho 27, Wakayama, 640, Japan.

was 1.09, 0.42  $\mu\text{g/g}$  and that in the spleen tissue (one case) was 0.56  $\mu\text{g/g}$ . After oral administration, there were high concentrations in the liver, gallbladder wall and spleen tissue which sufficiently exceeded the  $\text{MIC}_{80}$  of *candida*.

3) There were no side effects or abnormal laboratory test valued in any of patients.

From these results, it was evident that oral administration of large doses of amphotericin B results in higher concentrations in the serum, liver, gallbladder and spleen tissue and bile at an earlier stage than with intravenous administration, and administration of this drug is also highly safe. Thus it is evaluated as a new method of use of amphotericin B to treat deep-seated mycosis.

## 要 旨

真菌性肝臓瘍の予防と治療の基礎資料として、肝切除11例に対して抗真菌剤 Amphotericin B シロップを1回 2400 mg, 1日2回, 術前3日間経口投与し, 血中, 肝組織内, 胆嚢胆汁中濃度を測定した。

- 1) 3日目最終投与4時間後の Amphotericin B の血中濃度は  $0.08 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$  であり, 手術日は投与20時間後にも拘らず,  $0.09 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$  と, 血中濃度は長時間にわたって持続していた。
- 2) 肝組織内, 胆汁中濃度はそれぞれ  $0.52 \pm 0.18 \mu\text{g/g}$  (最高  $1.00 \mu\text{g/g}$ ),  $1.20 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$  (最高  $1.95 \mu\text{g/ml}$ ) であり, 血中濃度のそれぞれ5.8倍, 13.3倍の濃度であり, また, 胆嚢壁内濃度(2例)は 1.09, 0.42  $\mu\text{g/g}$ , 脾組織内濃度(1例)は 0.56  $\mu\text{g/g}$  と, 経口投与によっても肝, 胆嚢壁, 脾組織は *Candida* の  $\text{MIC}_{80}$  を十分超える高い濃度であった。
- 3) 副作用, 臨床検査値異常は1例も認めなかった。

以上より, 本剤の大量経口投与は静注薬に比し, 早期に血中, 肝・胆嚢・脾組織および胆汁中濃度を得ることができ, その安全性からも深在性真菌症に対する新しい使い方として大いに評価できるといえる。

## はじめに

近年, 超音波検査や CT の画像診断技術の進歩, 並びに Microwave 組織凝固法の普及により, 肝癌や胆道癌さらには肝内結石症に対して肝切除が急増している<sup>22)</sup>。その際, 術後感染予防および治療成績は, 近年の強力な広域抗菌スペクトルを有するセフェム系抗生剤の繁用に伴い, 顕著な向上を遂げたが<sup>23)</sup>, 一方で術後不明熱として経過する症例に真菌が多く検出されるようになった。

他方, 抗真菌剤としては, Amphotericin B (AMPH), Miconazole (MCZ), Flucytosine (5-FC) がある。AMPH は *Streptomyces nodosus* より分離されたポリエンマクロライド系抗真菌剤であるが, その静注薬は副作用が強く, 深在性真菌症の疑いという程度では投与を躊躇することが多く, 単にそれまで投与中の抗生物質を中止するといった消極的な方法が取られているにすぎない。また, 5-FC は自然耐性株の存在, 耐性誘導があり<sup>6)</sup>, MCZ は抗菌力が弱く<sup>14)</sup>, いずれも満足すべきものではない。最近, 真菌性肝臓瘍に対して AMPH 大量経口投与が著効を示したとの報告があるが<sup>11, 19)</sup>, 今回, われわれは消化器外科領域の真菌感染症とくに真菌性肝臓瘍の予防と治療の基礎資料として, AMPH が血中濃度の半減期の極めて長いことと, その排泄経路が胆汁であることに注目し, 肝切除11例に対して AMPH 大量経口投与を行い, いまだ不明な体内動態の一助とするため, その血中, 肝組織内濃度を測定し, その有用性を検討した。

## 対象と方法

昭和61年10月より62年9月までの1年間に, 和歌山県立医科大学消化器外科および京都大学医学部第二外科に入院し, 肝切除を行った肝癌9例(食道静脈瘤合併1例), 肝内結石症1例, 胆管癌1例の計11例を対象とした。男7例, 女4例で, 年齢は38~75歳(平均53.5歳)で, 体重は42~75 kg (平均57 kg)であった (Table 1)。

1. 術前3日間, AMPH シロップ (100 mg/ml) 1回 2400 mg を1日2回経口投与し, 投与3日目の2回目投与後4時間に血液を, また手術時に血液, 肝組織, 胆嚢胆汁を, また一部の症例は胆嚢壁, 脾組織を採取した (Table 2)。血液は血清を分離採取し, 肝組

Table 1. Clinical summary of the patients prevented with Amphotericin B

Case No	Initial	Age	Sex	Body weight (kg)	Underlying disease	Amphotericin B			Concomitant drug	Abnormal laboratory finding	Adverse effect
						mg × times × days	Total (mg)	Route			
1	T.Y.	53	M	61	Hepatoma	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	OFLX 1800mg/day	(-)	(-)
2	W.N.	55	M	75	Hepatoma	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	KM 2 g/day OFLX 200mg/day	(-)	(-)
3	K.M.	43	F	60	Hepatoma	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	OFLX 600mg/day	(-)	(-)
4	T.I.	49	M	52	Hepatoma	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	OFLX 600mg/day	(-)	(-)
5	I.H.	75	M	54	Hepatoma	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	OFLX 600mg/day	(-)	(-)
6	S.T.	53	F	61	Hepatoma	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	OFLX 600mg/day	(-)	(-)
7	H.W.	66	M	42	Hepatoma	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	OFLX 600mg/day	(-)	(-)
8	M.F.	38	M	59	Hepatoma Varix	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	KM 2 g/day	(-)	(-)
9	I.S.	44	F	60	Hepatoithiasis	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	KM 2 g/day	(-)	(-)
10	K.K.	60	M	50	Hepatoma	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	KM 2 g/day	(-)	(-)
11	F.H.	53	F	52	Cholangio- carcinoma	2,400 × 2 × 3	14,400	P.O.	OFLX 400mg/day PIPC 4 g /day	(-)	(-)

OFLX : Ofloxacin p.o.

KM : Kanamycin p.o.

PIPC : Piperacillin i.v.

Table 2. Method of administration and time of Sampling

		Preadministration	1st day of administration	2nd day after consecutive administration	3rd day after consecutive administration	On the day of surgery
Morning			AMPH ( KM or OFLX	AMPH ( KM or OFLX	AMPH ( KM or OFLX	
Evening			AMPH ( KM or OFLX	AMPH ( KM or OFLX	AMPH ( KM or OFLX	
Clinical specimens	Serum	○ Control			○	○
	Bile					○
	Liver					○
	Gallbladder					○
	Spleen					○

AMPH : Amphotericin B

KM : Kanamycin

OFLX : Ofloxacin

織, 胆嚢壁, 脾組織片 1×1×2 cm を採取後直ちに滅菌生理食塩水で付着した胆汁や血液を軽く洗浄し, 滅菌ガーゼで余分の水分を拭き取った. 採取した血清 2 ml (1 ml 2本に分注), 胆嚢胆汁 2 ml, 肝組織, 胆嚢壁, 脾組織片それぞれ 1 g は滅菌プラスチック試験管に入れ, 直ちに -20°C に凍結し, 測定時まで保存した.

2. 血中濃度は Bioassay と HPLC にて, 肝組織, 胆嚢胆汁, 胆嚢壁, 脾組織内濃度は HPLC にて測定した<sup>3)</sup>.

## 成 績

1. AMPH の血中, 肝組織, 胆嚢胆汁, 胆嚢壁, 脾組織内濃度

AMPH 最終投与 4 時間後の血中濃度は, Bioassay で  $0.11 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$  (HPLC は  $0.08 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ ) であり, 手術日は投与 20 時間後にも拘らず, それぞれ  $0.12 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$  (HPLC は  $0.09 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ ) と,

なお高濃度を持続した.

肝組織内濃度は  $0.52 \pm 0.18 \mu\text{g/g}$ , 胆嚢胆汁中濃度は  $1.20 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$  であり, それぞれの最高値は  $1.00 \mu\text{g/g}$ ,  $1.95 \mu\text{g/ml}$  であった.

また, 胆嚢壁が  $0.76 \mu\text{g/g}$ , 脾組織が  $0.56 \mu\text{g/g}$  であり, 手術日の血中濃度を 1 とした場合, 肝組織, 胆嚢胆汁はそれぞれ 5.8 倍, 13.3 倍であり, 胆嚢壁, 脾組織もそれぞれ 8.4 倍, 6.2 倍であった (Table 3, Fig. 1)

2. AMPH 血清中濃度の HPLC と Bioassay の比較

血中濃度において HPLC と Bioassay を比較した結果, HPLC は Bioassay 値より 25~27.3% 低い濃度であった (Table 4).

3. 副作用, 臨床検査値異常

投与 11 症例全例において, 自・他覚的副作用, BUN, S-Cr, GOT, GPT, Al-Pase などの臨床検査値異常を認めなかった.

Table 3. Amphotericin B concentrations in serum, liver, bile, gallbladder and spleen

Case No	On the 3rd day of administration	On the day of surgery				
	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Liver ( $\mu\text{g/g}$ )	Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )	Gallbladder ( $\mu\text{g/g}$ )	Spleen ( $\mu\text{g/g}$ )
1	0.09	0.13	0.42	0.23	*	*
2	*	0.10	0.42	*	*	*
3	0.07	0.07	0.66	1.80	*	*
4	0.08	0.07	0.50	1.95	*	*
5	*	0.15	1.00	1.14	*	*
6	*	0.07	0.42	*	*	*
7	0.08	0.13	0.46	1.05	*	*
8	*	0.04	0.56	1.32	1.09	0.56
9	0.10	0.06	0.56	1.38	*	*
10	*	0.08	0.31	0.75	0.42	*
11	0.04	0.05	0.45	*	*	*
Mean $\pm$ S.D. (n)	$0.08 \pm 0.02$ (6)	$0.09 \pm 0.04$ (11)	$0.52 \pm 0.18$ (11)	$1.20 \pm 0.55$ (8)	0.76 (2)	0.56 (1)
Comparative concentration Index (serum concentration on the day of surgery = 1)	0.9	1	5.8	13.3	8.4	6.2

Measured by HPLC

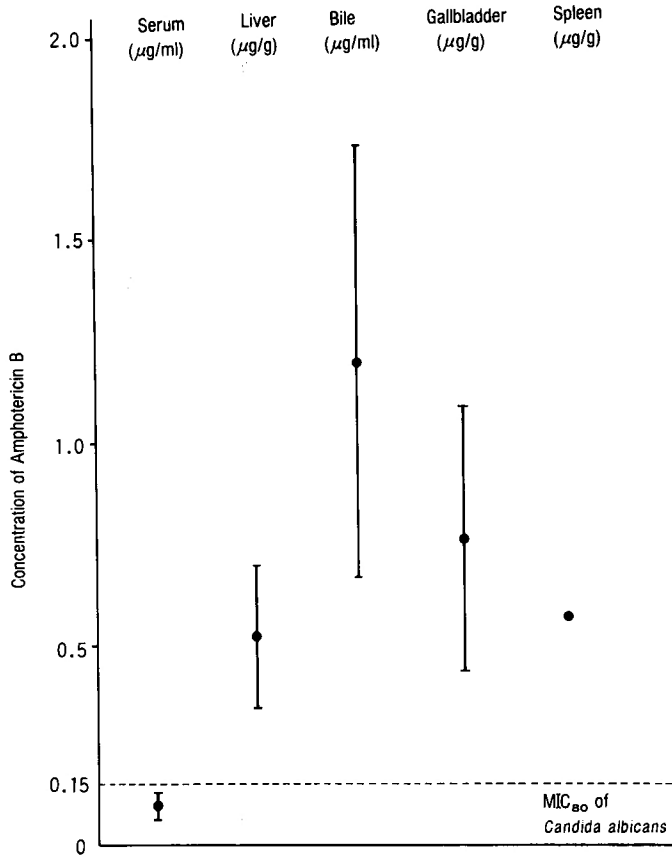


Fig. 1. Comparison of Amphotericin B concentrations in serum, liver, bile, gallbladder and spleen

Table 4. Comparison of Amphotericin B concentrations by HPLC and Bioassay

Case No	On the 3rd day of administration		On the day of surgery	
	HPLC (μg/ml)	Bioassay (μg/ml)	HPLC (μg/ml)	Bioassay (μg/ml)
1	0.09	0.12	0.13	0.12
3	0.07	0.12	0.07	0.15
4	0.08	*	0.07	0.11
7	0.08	0.09	0.13	*
9	0.10	*	0.06	*
11	0.04	0.11	0.05	0.11
Mean±S.D.	0.08±0.02 (6)	0.11±0.01 (4)	0.09±0.01 (6)	0.12±0.02 (4)

## 考 察

胆道感染症の主な起炎菌は *E. coli*, *Klebsiella*, *B. fragilis*, *Enterobacter* であるが、近年の強力な広域抗生物質の普及により、肝切除後の術後感染症の予防および治療成績は飛躍的に向上した<sup>24)</sup>。

一方、これら広域抗生物質が抗菌活性を持たない真菌による日和見感染症 opportunistic infection を惹起していることは周知の事実である。例えば、*Candida* 敗血症は中心静脈栄養カテーテルの普及とともに最近4年間で0.6%から8.7%と急増しており、抗生物質投与後の菌交代症として発症することも少なくない。

1972年から1981年の日本病理剖検輯報の集計結果によると、基礎疾患を外科領域とする深在性真菌症の発現頻度は肝炎3.88%、消化器癌2.61%、肝癌1.12%、肝硬変1.01%、胆管癌0.68%であり、その60%以上を *Candida* 属が占めている<sup>25)</sup>。また、久米、奥平らによる1971年から1981年までの大学病院における剖検例では、肝・胆道系疾患の19.7%に真菌感染が認められ、剖検例を精査すれば、真菌感染の頻度はさらに上回るであろうと述べている<sup>26)</sup>。井上らは外科術後感染症の起炎菌の検出頻度を1977~1979年の3年間と1980~1983年の4年間で比較しているが、真菌は4.1%から8.5%と2倍以上に増加し、真菌が検出された症例は胆道感染症が9.8%を占め、最近3年間の術後感染症例より分離された真菌は *Candida* 属が92.1%を占めたとしている<sup>27)</sup>。

Solomkin らの63例の検討では、外科手術後に発症した *Candida* 敗血症で適切な治療がなされなかった症例は83%が死亡したが、AMPH 静注薬を投与した症例では67%が治癒し、その予後は基礎疾患に左右されるとしている<sup>28)</sup>。このように肝・胆道感染症の起炎菌として、真菌は着実に増加傾向にあり、深在性真菌症の致死率は極めて高い。

また、消化管 *Candida* 症の75%は肝に、94%は脾に病変があるといわれ<sup>29)</sup>、さらに、剖検によってはじめて深在性真菌症の併発が認められることもまれではない。

これらの理由から、深在性真菌症は治癒し難い末期感染症として、近年大きくクローズアップされており<sup>14)</sup>、その対策が重要な課題となってきた。

*Candida* は消化管の常在の真菌であるが、それが深在性真菌症へ進展する機序については、広域抗生物質投与に伴う菌交代現象による腸内真菌の異常増殖や、

肝癌など悪性腫瘍に対する強力な集学的な治療や、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の使用により、宿主の免疫能低下のため、腸管壁から *Candida* が侵襲し、播種型 *Candida* 症を起こすと考えられている。

これに対する抗真菌剤の開発は真菌とヒト細胞間の選択毒性の特徴が少ないため、著しく遅れており、現在、深在性真菌症の治療に使用できる抗真菌剤としては、AMPH, 5-FC, MCZ, Ketoconazole (KCZ, 未発売) と極めて限られている。しかしながら、1955年に開発された AMPH は、抗菌効果は殺菌的で、耐性菌の出現もなく、現在でも最も有効な抗真菌剤であり、その注射剤は現在もおもな深在性真菌症に対する第一選択剤である。

Heptaene の AMPH は、Tetraene である Nystatin とは違い、消化管から吸収されるので、始め内服剤として試用されたが、その際には十分な血中濃度が得られなかったことを理由に中断された。そこで、AMPH の結晶は水に溶けないので、AMPH 50 mg に対して41 mg の deoxycholate と 20.2 mg のリン酸緩衝液を混ぜて注射液とし、点滴静注にてもつばら臨床使用されてきたわけである。

AMPH の作用機序については、ヒト細胞膜にあるコレステロールよりも真菌の細胞膜の主なステロールであるエルゴステロールに、強力に結合して膜の透過性障害を起こし、小分子の漏出をきたすことによる殺菌効果と考えられているが、最近、AMPH には細胞性免疫の刺激作用があり、宿主への感染抵抗性の増強効果もあることがわかり<sup>15)</sup>、古い薬ではあるが“新しい治療効果”が指摘されている<sup>7)</sup>。しかし、その副作用の頻度は比較的高く、診断根拠が不十分なときには AMPH の投与を躊躇うことが多い。その改良の方向として、AMPH をリポゾームに封入したものが開発され、腎毒性が減少するとともに組織内濃度も高くなるといわれているが<sup>12, 46)</sup>、本邦ではまだ臨床使用できない。

これに反し、代謝拮抗剤である 5-FC は副作用が比較的少なく経口剤であるので、使いやすい薬ではあるが、自然耐性株が7~10%という比較的高い頻度で存在していること<sup>30)</sup>、高度耐性菌が早期に出現しやすいという欠点があり<sup>5)</sup>、急性肝不全の報告もあり、肝膿瘍には使用できない。また、Imidazole 系の抗真菌剤 MCZ は AMPH 注射剤に比し、副作用も比較的少なく使いやすい注射剤ではあるが、AMPH より抗菌力が弱く<sup>14)</sup>、肝で速やかに代謝されるため、*Candida*

*albicans* や *Aspergillus fumigatus* においてその MIC 値以上の血中濃度が得られるのは MCZ 点滴中またはその直後の非常に短い時間に限られ<sup>27)</sup>, まだ内服は許可されていない。同系統の KCZ で、肝障害例が多発し死亡例も報告されている<sup>9,18)</sup>。したがって、これらの新しい抗真菌剤は、副作用のため AMPH 注射剤が投与出来ない場合や、BUN が 40 mg/dl 以上、血中クレアチニンが 3.0 mg/dl 以上の腎機能の低下した症例で AMPH 注射剤投与が躊躇される際に、主として選択されており<sup>17)</sup>, 残念ながら今日まだ満足すべき抗真菌剤はないといえる。

われわれは、術後真菌感染症対策として、これら薬剤の選択幅が狭いことに加えて、AMPH は血中濃度の半減期が極めて長いという特徴をもっている点を利用したいと考えた。

しかし、AMPH の体内動態はいまだ不明な点が多い。それは、AMPH の血中濃度の測定値が従来行われてきた比濁法による bioassay では不正確であったことも理由の1つであり、最近では HPLC による測定に変わりつつあり<sup>10,28,29)</sup>, われわれは両測定法を行って比較してみた。

MIC からみると、AMPH の血中濃度が低いことから、その優れた臨床効果を説明できなかった。それは、マウスに AMPH 静注を行うと、脾、肺、肝、腎の組織内濃度は血中濃度の4~5倍にも達すること<sup>20,25)</sup> とくに肝組織は 1.32  $\mu\text{g/g}$  にもなり、このような組織移行性が良いことが理由と考えられる。すなわち、AMPH の組織内濃度が高いことに加えて、前述の immunoadjuvant 効果が加わり、優れた臨床効果が得られると考えたい。

さらに、点滴開始直後でも血中には投与量の1/10以下しか検出できないのは、すぐに90%以上が血清蛋白と強く結合してなかなか解離しないこと、血中濃度の半減期は24時間とされているが、体内からの消失の半減期は15日と長く、注射後7週間でも AMPH の活性体が血中に検出できること、7日間の尿中回収率は静脈内投与量の40%に過ぎず、投与を中止しても少なくとも7週間は尿中に検出されること、50 mg 以上に増量してもさほど血中濃度が上昇しないことから、一旦体内各組織に貯蔵された後、再び徐々に放出される薬剤であると考えられる。

しかし、ヒト体内各臓器への分布や代謝経路については殆ど分かっていない。ごく最近、Christiansen らは、AMPH の静注 (総量 101~2688 mg) 療法中に

死亡した8例における剖検時の肝・脾・腎・肺・心・食道・筋肉・脂肪組織内濃度を HPLC で測定し、とくに肝、ついで脾、腎、肺において高い AMPH 組織内濃度が認められ、その起炎菌であった真菌の MIC の10倍以上の濃度であったとしている<sup>2)</sup>。残念ながら、血中濃度との比較は行われていない。

一方、ヒトにおいて大量経口投与における組織内濃度の知見はいまだ報告はない。AMPH の錠剤については1日 3000 mg 投与すれば 0.1~0.5  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度が得られることだけは知られている。今回われわれは、腸内や口腔内真菌に対しても予防効果があり、かつ術後の真菌症の発生率を低下させ、真菌性肝膿瘍の予防と治療として、術前 AMPH 大量経口投与について組織移行性を検討した。

AMPH シロップ (100 mg/ml) はわが国でも7年前より小児用として 0.5~1 ml を1日2~4回服用する方法が臨床使用されてきたが、正岡らは成人の血液疾患に対して 4800 mg (100 mg/ml, 24 ml 2本) を朝1回投与してみると、血中濃度が 0.6  $\mu\text{g/ml}$  となり、これが *Candida albicans* の MIC の数倍に達することを根拠に、AMPH 3週間維持療法を支持している<sup>13)</sup>。また、帝京大学医真菌研究センター測定による全国6例の 4800 mg/日 経口投与7日目の朝の投与後4時間における血液疾患患者における血中濃度は 0.112  $\mu\text{g/ml}$  であった。

今回われわれが検討した3日目4時間後の AMPH の血中濃度は Bioassay で 0.110  $\mu\text{g/ml}$ , HPLC は 0.076  $\mu\text{g/ml}$  であり、手術日は20時間後にも拘らず 0.127 および 0.084  $\mu\text{g/ml}$  となお高値を維持した。この1回 2400 mg の1日2回、術前3日間経口投与により、肝組織、胆嚢胆汁濃度は血中濃度のそれぞれ6倍、13倍の 0.52  $\mu\text{g/g}$ , 1.20  $\mu\text{g/ml}$  という非常に高い濃度が認められ、肝組織においては、前述動物実験データとはほぼ同倍率の高い濃度を示した。この高い肝組織内濃度は経門脈的に吸収された AMPH がまず最初に移行する組織が肝であることも理由の1つであろう。

このことより、ヒトにおける脾、肺、腎の組織内濃度も動物と同じ傾向を示すと推察される。検体数は少ないが、敗血症で真菌性小膿瘍を形成しやすい脾組織も肝組織と同様、血中濃度を上回る高い濃度の傾向がうかがえた。*Candida albicans* の MIC<sub>80</sub> が 0.15  $\mu\text{g/ml}$  であることから、肝・胆道系および脾など網内系における AMPH の濃度は MIC<sub>80</sub> を十分に超えるこ

とが判明し、その有用性が期待される。

なお、血清中濃度の HPLC 値と Bioassay 値の比較で、HPLC 値が Bioassay より25%~27.3%低いことより、活性代謝体の存在が示唆される。また、連日投与がよいか隔日投与がよいかもまだ確立しておらず、詳細は今後検討したい。

以上、*Candida* が経門脈的に侵入し感染を起こす肝切除術後の真菌性感染症において、その病巣となる肝・胆道、脾への移行が極めて優れており、大量経口投与により治療効果が期待できる濃度が認められたことは、改めてその特徴の1つとして評価できる。すでに、臨床の実際でも、真菌性肝膿瘍に対して AMPH の大量経口投与は副作用なく著効を示した報告が多い<sup>19)</sup> MIC<sub>90</sub> を遙かに上回る肝組織、胆汁中濃度が早期に得られること、血中半減期が長いこと、抗菌力が強く、耐性がなく、経口投与では副作用が一切認められず安全性の高いことを考え併せると、術後真菌感染症に対し、十分に予防、治療効果が期待でき、その大量経口投与は抗真菌剤 AMPH の新しい使い方として大いに評価できるものと考えられる。

## 結 語

消化器外科領域における深在性真菌症に対し AMPH 大量経口投与の予防および治療効果の基礎資料を検討した。AMPH の1回 2400 mg, 1日2回、術前3日間の経口投与は肝組織および胆汁中に *Candida* の MIC<sub>90</sub> を十分超える高い濃度が得られることが判明し、その血中半減期がきわめて長いことを併せ考えると、十分に予防および治療効果が期待でき、また副作用がなく安全に投与できることより、その有用性は極めて高いと考える。

本論文の要旨は、第35回日本化学療法学会総会(昭和62年、盛岡)にて発表した。

## 文 献

- 安藤 朗, 程原桂子, 北村裕展, 他: 造血管悪性疾患における深在性真菌症の治療・予防に対する Amphotericin B 経口大量投与の評価. 基礎と臨床 **20**: 632-639, 1986.
- Christiansen KJ, Bernard EM, Gold JWM, et al: Distribution and activity of Amphotericin B in humans. J Inf Dis **152**: 1037-1043, 1985.
- DeGregorio MW, Lee WMF, Linker CA, et al: Fungal infections in patients with acute leukemia. Am J Med **73**: 543-548, 1982.
- Hopfer RL, Mills K, Mehta R, et al: In vitro antifungal activities of amphotericin B and liposome-encapsulated amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother **25**: 387-389, 1984.
- 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: 抗真菌剤の臨床的検討. 日獨医報 **30**: 451-458, 1985.
- 池本秀雄: 内臓真菌症の治療. Pharma Medica **4**: 101-105, 1986.
- 池本秀雄: 真菌感染症. 消化器外科セミナー **24**: 292-304, 1986.
- 井上敏直, 嘉和知靖之, 竹村和郎, 他: 外科領域における真菌感染症の臨床的検討. Chemotherapy **36**: 109-114, 1988.
- Janssen PA and Symoens JE: Hepatic reactions during ketoconazole treatment. Am J Med **74**: 80-85, 1983.
- 小林邦夫, 迫口孝文, 藤原啓子, 他: 高速液体クロマトグラフィーによるヒト血中アムホテリシン B の高感度定量と生物学的定量の比較. 基礎と臨床 **20**: 401-406, 1986.
- 久米 光: Opportunistic fungus infection の発症病理に関する研究. 真菌誌 **17**: 142-155, 1976.
- Lopez-Berestein G, Fainstein V, Hopfer R, et al: Liposomal amphotericin B for the treatment of systemic fungal infections in patients with cancer: A preliminary study. J Infect Dis **151**: 704-710, 1985.
- 正岡 徹: 真菌症. 今日の治療指針. 医学書院: p136-137, 1985.
- Medoff G and Kobayashi GS: Strategies in the treatment of systemic fungal infections. N Engl J Med **302**: 145-155, 1980.
- Medoff G, Brajtburg J, Kobayashi GS, et al: In vitro and in vivo action of amphotericin B. In Filamentous Microorganisms ed. by Arai, T., Japan Scientific Societies. Tokyo. p. 381-390. 1985.
- Mehta R, Lopez-Berestein G, Hopfer R, et al: Liposomal amphotericin B is toxic to fungal cells but not to mammalian cells. Biochem Biophys Acta **770**: 230-234, 1984.
- Norris SM: Amphotericin how safe and effective? Infect Control **6**: 243-245, 1985.
- Okumura H, Aramaki T, Satomura K, et al: Severe hepatitis during ketoconazole therapy. Gastroenterol Jpn **18**: 142-147, 1983.
- 大西光延, 水谷 肇, 平岡久豊, 他: カンジダ性肝膿瘍を合併し Amphotericin B 経口大量投与が奏効した急性骨髄性白血病の1例. 臨床血液 **27**: 925-929, 1986.
- 島田 徹: Amphotericin B の全身及び顎口腔組織内分布について. 鶴見医学 **3**: 101-104, 1977.
- Solomkin JS, Flohr AM and Simmons RL: Indication for therapy for fungemia in post-



- operative patients. Arch Surg **117**: 1272-1275, 1982.
- 22) 田伏克惇, 谷村 弘: Microwave の肝切除術と膵切除術への応用. 胆と膵 **9**: 301-307, 1988.
- 23) 谷村 弘, 小澤和恵: 肝・胆道感染症. 坂部 孝編, 感染症と化学療法, 外科 MOOK **47**: 78-86, 金原出版, 東京, 1986.
- 24) 谷村 弘, 植阪和修, 青木洋三: 胆道感染症. 胆と膵 **9**: 395-401, 1988.
- 25) 富山哲雄: Amphotericin B の吸収排泄に関する研究 (第2報), Amphotericin B のラット静脈内投与時における吸収排泄および臓器内分布. 薬理と治療 **3**: 1458-1462, 1975.
- 26) 螺良英郎, 池本秀雄 編: 真菌症とその化学療法. p. 9-24, 医薬ジャーナル社, 1987.
- 27) 内田勝久, 山口英世: Miconazole の生物学的検定法及びそれによるヒト体液内濃度の測定. Chemotherapy **32**: 541-546, 1984.
- 28) Warnock DW, Richardson MD and Turner A: High performance liquid chromatographic (HPLC) and other non-biological methods for quantitation of antifungal drugs. J Antimicrob Chemother **10**: 467-478, 1982.
- 29) White LO: HPLC in clinical microbiology laboratories. J Antimicrob Chemother **8**: 1-3, 1981.
- 30) 山口英世: 今日の抗生物質, 南山堂, p. 557, 1984.
- 31) 山口英世, 久米 光, 大久保一衛, 他: Amphotericin B の血中, 組織内濃度測定法. 真菌誌, 投稿中. 1988.