

報告

2020 年度 Lehmann プログラム成果報告

クリプトコックス脳髄膜炎患者における 薬物治療への介入

村瀬大翔^{1,2}, 村木優一^{3*}, 高橋一栄¹

¹ 大阪府済生会野江病院 薬剤科

² 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

³ 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

キーワード：クリプトコックス脳髄膜炎，アムホテリシン B リボソーム製剤，フルコナゾール，低カリウム血症，尿細管性アシドーシス

受付日：2021 年 3 月 18 日，受理日：2021 年 3 月 23 日

概要

深在性真菌症の 1 つであるクリプトコックス症は，免疫抑制状態の患者において脳髄膜炎を合併することがある。著者は，関節リウマチ治療中にクリプトコックスによる脳髄膜炎を発症し，アムホテリシン B リボソーム製剤（L-AMB）とフルシトシン（5-FC）を投与された患者における低カリウム血症の要因検索と今後の治療方針について介入した。

著者は，低カリウム血症の要因が L-AMB の副作用によるものだと考え，主治医に L-AMB の投与を中止し，フルコナゾール（FLCZ）400 mg 24 時間毎の内服へ変更し，10 週間継続することを提案した。翌日より FLCZ に変更となり，脳髄膜炎症状が増悪することはなく，血

清カリウム値の改善も認められ，10 週間の内服を終えて治療終了に貢献した。

内容

数日前より発熱，倦怠感，食欲低下を認めた 70 代の女性。患者は，入院日前日に不穏状態となり意識障害が出現したため，原因を精査する目的で入院となった。発熱と急激な意識障害などの症状から髄膜炎が疑われ，入院日（day 0）に腰椎穿刺が施行された。その結果，髄液内細胞数の増加を認めたことから髄膜炎として抗菌薬，抗ウイルス薬の投与が開始された。day 8 に髄液培養から *C. neoformans* が同定され，抗原検査でも抗原価が 512 倍で陽性と判明したことから，クリプトコックス脳髄膜炎と診断された。

day 8 に抗菌薬，抗ウイルス薬は中止となり，L-AMB 150 mg 24 時間毎（点滴静脈内注射）＋

*連絡先：

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

5-FC 1 回 1000 mg 1 日 4 回 毎食後眠前（内服）の治療が開始された。L-AMB は 4 週間、5-FC は 2 週間の投与予定であったが、抗真菌薬の開始後 5.2 mEq/L であった血清カリウム値が day 22 に 3.1 mEq/L まで低下したため day 22 に主治医より血清カリウム値が低下した要因と今後の治療方針について相談された。

著者は、血清カリウム値の低下の要因として L-AMB の代表的な副作用の 1 つに血清カリウム値の低下があること、day 3 以降に使用薬剤の変更はなく、食事量の低下や下痢症状など電解質異常に影響を及ぼす要因がなかったことから、L-AMB の可能性が高いことを主治医へ伝えた。L-AMB は治療方針として 4 週間継続する予定であったが、day 22 に患者の末梢ルートの確保が難しくなってきたことや患者の意識が回復しており誤嚥のリスクが低くなっていたことから、点滴静注の継続は患者の負担が大きく内服治療への移行が適切と考えた。

今回、髄液培養から検出された *C. neoformans* に対する FLCZ の MIC は 2 μ g/mL であり、臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する山口らの調査¹⁾では、FLCZ の *C. neoformans* に対する MIC₉₀ が 4 μ g/mL と報告されているため、著者は *C. neoformans* に対する FLCZ の感受性も良好と判断し、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 を参考に FLCZ の内服を 10 週間継続することを考えた²⁾（図 1）。

FLCZ の投与量は、Cockcroft-Gault の式を用いて患者のクレアチニンクリアランス算出したところ、71.02 mL/min であったことから患者の

腎機能は正常と判断し、減量は不要と考え、400 mg を 24 時間毎が望ましいと判断した。また、FLCZ は第 I 相薬物代謝酵素であるシトクロム P450（CYP）の活性中心であるヘム鉄と配位結合することによって CYP 分子種、特に CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 を可逆的に阻害するため、投与中の薬剤（表 1）との相互作用がないことを確認した³⁾。

最終的に、著者は L-AMB を中止し、FLCZ 400 mg 24 時間毎の内服を 10 週間継続することを主治医へ提案し、受け入れられ、day 23 より L-AMB から FLCZ 400 mg 24 時間毎の内服に変更された。また 5-FC は内服開始後 2 週間経過したため予定通り終了となった。

FLCZ に変更後、主治医は塩化カリウム徐放錠 600 mg 1 回 1 錠 1 日 2 回 朝夕食後を処方したこともあり、血清カリウム値は day 25 の 3.6 mEq/L から day 30 の 3.9 mEq/L まで徐々に改善を認めた。また、day 25 には *C. neoformans* の抗原価は 512 倍から 256 倍に低下し、意識障害など症状の再燃も認めなかったため、day 30 に退院し、day 93 に 10 週間の FLCZ の投与も終えることができた。

考察

本症例では、介入により血清カリウム値の低下を L-AMB の副作用であると早期に判断できたことにより重篤な低カリウム血症に至ることを防ぐことができ、また患者状態を考慮した薬剤治療を提案できた。

L-AMB は尿細管細胞膜の透過性を亢進し、分泌したプロトンが逆流することで細胞内プロトン濃度が上昇し、尿細管性アシドーシスを引き起こすとされている。また、それに伴うナトリウムの再吸収の低下による二次性のアルドステロン作用により尿中へのカリウムの排泄量が

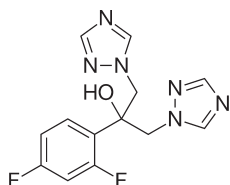


図 1 フルコナゾールの構造式

表1 day 22 時点で使用していた薬剤

アムホテリシン B リボソーム製剤	1 日 1 回 1 回 150 mg 点滴静脈内注射
フルシトシン錠 500 mg	1 日 4 回 1 回 2 錠 毎食後眠前
宮入菌製剤 1 g/ 包	1 日 3 回 1 回 3 包 毎食後
ボノプラザンフマル酸塩錠 20 mg	1 日 1 回 1 回 1 錠 朝食後
レボチロキシナトリウム水和物錠 25 mg	1 日 1 回 1 回 1 錠 朝食後
プレドニゾロン錠 5 mg	1 日 2 回 1 回 1 錠 朝夕食後
センナエキス糖衣錠	1 日 1 回 1 回 2 錠 眠前

増加するため、副作用として血清カリウム値の低下及び低カリウム血症が起こり、その発現率は 34.9% と高頻度で起こることが報告されている⁴⁻⁶⁾。本症例ではカリウムの補充に塩化カリウムを使用した。クロールの増加は高クロール血症を引き起こし尿細管性アシドーシスとなるリスクを増加させることを考慮し、体内で重炭酸イオンを産生しプロトンの排泄を促進するアスパラギン酸カリウムを使用することが望ましかったと考える。

今回、末梢ルートの確保に問題があり、低カリウム血症も認めていたため、感受性が良好な FLCZ への変更を提案した。FLCZ への変更は深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 でもクリプトコックス脳髄膜炎の標的治療では第二選択として推奨されている¹⁾。しかしながら、薬剤感受性が良好な *C. neoformans* に対して L-AMB から FLCZ に変更後に致命的な経過を辿った髄膜炎合併肺クリプトコッカス症の報告もあり⁷⁾、本症例の低カリウム血症は有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版⁸⁾ では Grade 1 と軽度であったことも考慮するとカリウム製剤を補充しながら、L-AMB を継続することも選択肢として考えられる。

まとめ

本プログラムを受講するまでは原著論文など

の 1 次資料の読み進め方がわかっておらず、日常の業務に追われ情報集めには 3 次資料など手軽に入手できる情報ばかりを使ってしまうていた。しかし、症例解析や症例発表に取り組み、症例報告作成時や論文作成時の基礎を学んだことで、根拠に基づいた適切な薬物治療が今まで出来ていなかったことを深く反省し、今後は学んだことを活かしたエビデンスレベルの高い薬物治療を実践できるよう心がけたいと思う。また、リーダーシップ論やコーチング論を学んだことで医療薬学における理想のリーダー像をイメージでき、理想のリーダーを目指すべく普段の振る舞いや言動を見直していきたい。

【引用文献】

- 1) 山口英世, 西山彌生, 内田勝久, 高橋長一郎, 川島千恵子, 林 和, 川上小夜子, 安達桂子, 奥住捷子, 三澤慶樹, 小栗豊子, 沖村幸枝, 北澤俊美, 堀 雅子, 戸坂雅一. Japan Antifungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査 (3): 2005 年度報告. 日本臨床微生物学雑誌. **2009**, 19(3), 128-141.
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 東京: 協和企画. **2014**, 153-154.
- 3) 丹羽敏郎, 白神歳文, 高木 明. 抗真菌剤の薬物相互作用—薬物代謝酵素に及ぼす影響—. **2005**, 125(10), 795-805.
- 4) Jon B Douglas, John K Healy. Nephrotoxic effects of amphotericin B, including renal tubular acidosis. *Am. J. Med.* **1969**, 46(1), 154-162.

- 5) Daniel C Batlle, John T Sehry, Melvin K Roseman, Jose A L Arruda, Neil A Kurtzman. Clinical and pathophysiologic spectrum of acquired distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* **1981**, 20(3), 389–396.
- 6) 河野 茂，小林宏行，正岡 徹，浦部晶夫，金丸昭久，二木芳人，森 健，原 耕平，池本秀雄，馬庭貴司，中條英司，鈴木孝太，山口英世. 深在性真菌症に対する Liposomal Amphotericin B (L-AMB) の有効性および安全性の検討. 日本化学療法学会雑誌. **2013**, 61(4), 369–379.
- 7) 田尻智子，池上達義，中川 淳，古田健二郎，森田恭平，馬庭 厚，渡邊茂樹，杉田孝和，堀川禎夫，西山秀樹，前川暢夫. 薬剤変更後に致命的な経過を辿った髄膜炎合併肺クリプトコッカス症の1例. 日本呼吸器学会誌. **2009**, 47(1), 12–15.
- 8) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版. 2019 年 9 月 25 日.