

症 例

イトラコナゾール投与により低 K 血症を認めた 肺アスペルギローマの 1 例

佐々木英祐 前崎 繁文 川村 純生 掛屋 弘 大野 秀明
平潟 洋一 朝野 和典 大園 恵幸 田代 隆良 河野 茂

要旨：症例は 80 歳，男性．肺アスペルギローマの診断にて平成 9 年 1 月 17 日よりアゾール系抗真菌薬である D 0870 20 mg/日を 7 日間経口投与され，休薬の後，3 月 5 日より itraconazole (ITCZ) 400 mg/日の経口投与が開始された．投与 1 カ月後より顔面および下腿浮腫を自覚した．血清 K 値が 2.5 mEq/l と低下し，胸部 X 線にて胸水と心拡大，および心エコーにて心嚢水の貯留を認めた．ITCZ による低 K 血症と急性尿細管障害を疑い，投薬を中止し，2 週間後には症状および検査所見も正常化した．ITCZ による低 K 血症の報告は稀であるが，肺アスペルギルス症の治療において注意が必要と考え，血中濃度の推移とともに若干の考察を加えて報告する．

キーワード：肺アスペルギローマ，イトラコナゾール，低 K 血症

Pulmonary aspergilloma, Itraconazole, Hypokalemia

緒 言

アスペルギルス症は臨床的に三つの異なる病態が存在し，肺アスペルギローマは最もしばしば遭遇する疾患である．外科的切除が根治的な治療法であるが，高齢や残存肺の低肺機能などの理由から切除できない症例の場合，内科的治療が選択される．内科的治療では抗真菌薬が投与され，全身的な抗真菌薬の投与だけでは無効な症例も多く，気管支鏡や経皮的留置カテーテルから局所的に抗真菌薬を投与する方法も試みられている¹⁾²⁾．

Itraconazole (ITCZ) は本邦で臨床的に使用可能な最も新しいアゾール系抗真菌薬で，酵母状真菌から糸状菌まで幅広い抗真菌活性を有し，安全性に優れ，アスペルギルス症に対して有効と考えられている．

しかし，肺アスペルギローマの患者では病巣局所に薬剤が移行しにくく，臨床的な有効性は 30 例中 14 例，有効率は 46.7% とする報告もある³⁾．そのため，本剤の投与量を増量する試みもなされている⁴⁾．

今回，我々は ITCZ 400 mg/日の投与にて低カリウム血症をきたしたと考えられる肺アスペルギローマの 1 例を経験したので，本剤の血中濃度の推移とともに若干の考察を加えて報告する．

症 例

症例：80 歳，男性．

主訴：浮腫，労作時呼吸困難．

既往歴：28 歳の時，赤痢．65 歳の時，十二指腸潰瘍．

家族歴：特記すべきことはなし．

現病歴：平成 8 年 12 月 3 日より，肺アスペルギローマの診断にて当科へ入院．血清のアスペルギルス沈降抗体は陽性．喀痰より *Aspergillus fumigatus* が分離培養された．本人の同意を得た上で，平成 9 年 1 月 17 日よりアゾール系抗真菌薬の試験薬である D 0870 20 mg/日を 7 日間経口投与した．その後，しばらく抗真菌薬は投与せず，3 月 5 日より本人の同意のもと，常用量より多い ITCZ 400 mg/日の経口投与を開始した．肝機能や腎機能異常，心電図変化などの副作用がないことを確認し，平成 9 年 3 月 21 日退院し，外来経過観察とした．併用薬剤は，ファモチジン，イソニアジド，ビタミン B2，B6，B12 配合剤，テブレノン，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム，クエン酸第 1 鉄ナトリウムであった．平成 9 年 4 月初旬より，顔面浮腫が出現，同時に軽度の労作時呼吸困難を認めた．4 月 16 日当科外来を受診し，眼瞼，顔面および両下腿浮腫を認めたため，精査加療の目的で同日入院となった．

入院時現症：身長 165 cm，体重 52.1 kg，体温 36.5℃，血圧 210/98 mmHg，心音清．呼吸音に異常はなかったが，顔面および両下腿に浮腫を認めた．

入院時検査成績 (Table 1)：検尿にて蛋白 2+，潜血

Table 1 Laboratory findings

Hematology		-GTP	14 IU/L
WBC	4,800 /mm ³	LAP	57 IU/L
St.	0 %	Fe	48 μg/dl
Seg.	56 %	FBS	97 mg/dl
Ly.	12 %	Serological findings	
Mo.	26 %	CRP	0.65 mg/dl
Ba.	1 %	IgA	320 mg/dl
Eo.	5 %	IgG	2,124 mg/dl
RBC	387 × 10 ⁴ /mm ³	IgM	153 mg/dl
Hb	11.4 g/dl	ANA	(-)
Ht	36.2 %	α ₂ MG	2.28 mg/l
Plt	21.0 × 10 ⁴ /mm ³	FDP	2.9 μg/ml
Biochemistry		Aldosterone	61 pg/ml
Na	146 mEq/l	Renin	58.7 pg/ml
K	2.5 mEq/l	Stool	
Cl	103 mEq/l	OB	(-)
P	3.5 mEq/l	Urinalysis	
Ca	7.6 mEq/l	SG	1,015
BUN	14 mg/dl	pH	6.5
Cr	0.7 mg/dl	Protein	(4+)
UA	4.3 mg/dl	Sugar	(-)
T.P.	6.0 g/dl	OB	(2+)
Alb	2.7 g/dl	Ccr.	105.4 l/day
Alb	45.0 %	α ₂ MG	2,220 μg/l
-gl	4.8 %	FDP	0.08 μg/ml
-gl	7.8 %	K	189 mEq/day
-gl	8.9 %	NAG	6.5 U/L
-gl	33.5 %	Blood Gas Analysis	
T. bil	0.7 mg/dl	pH	7.451
GOT	26 IU/L	PCO ₂	49.8 mmHg
GPT	21 IU/L	PO ₂	76.2 mmHg
ChE	0.56 IU/L	HCO ₃ ⁻	34.6 mmol/l
ALP	221 IU/L	BE	10.1 mmol/l
LDH	468 IU/L	SaO ₂	95.6 %
CPK	111 IU/L		

2+ ,糖陰性,ケトン体陰性.沈渣で赤血球3~4/1視野,白血球1~2/1視野,硝子円柱多数/1視野,顆粒円柱2~3/1視野を認め,1日の尿蛋白量は0.3gであった.末梢血は赤血球数387万/mm³,ヘモグロビン11.4g/dlと軽度の貧血を認めた.血液生化学検査ではTTT,ZTTの軽度の亢進,血清鉄が48μg/dlと低下し,電解質は血清K2.5mEq/l, Ca7.6mEq/lと低カリウム,低カルシウム血症を認めた.腎機能はBUN14mg/dl, Cr0.7mg/dlと正常で,クレアチンクリアランスは105.4l/日であったが,尿中K189mEq/日と上昇を認めた.血清学的検査では,CRP値0.65mg/dl,抗核抗体40倍,寒冷凝集素は陰性,ツ反陽性で,レニン活性は58.7pg/ml,アルドステロン61pg/mlとほぼ正常であった.β₂ミクログロブリンは血中2.28mg/l,尿中2,220μg/lと高値を示した.また,アスペルギルス沈降抗体は強陽性,アスペルギルスガラクトマンナン抗原は陰性,1-β-D-



Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission, showing right pleural effusion and cardiomegaly. The fungus ball was observed in the cavity of the left upper lung field.



Fig. 2 Chest CT film obtained on admission, showing the fungus ball in cavity of the left upper lobe.

グルカン値7.1pg/ml.血液ガス分析ではpH7.451, PO₂76.2mmHg, PCO₂49.8mmHg, HCO₃⁻34.6mmol/l, BE10.0mmol/l.喀痰培養では,一般細菌,真菌ともに陰性.抗酸菌も塗沫,培養,PCR法全て陰性であった.また,ITCZに対するDLST反応は陰性であった.

入院時胸部X線(Fig.1):心拡大(CTR48.9%)と右胸水の貯留を認め,胸部CTでは,左肺尖部に多房性の空洞とその中に菌球の存在を認めた(Fig.2).

入院時心電図,ホルター心電図:1度の房室ブロックを認めたが,QT時間は正常であった.ホルター心電図では上室性期外収縮の散発を認めた.

入院時心エコー検査:約200mlの心嚢水の貯留と軽度の右心室拡大を認めたが,心筋壁の動きは良好であっ

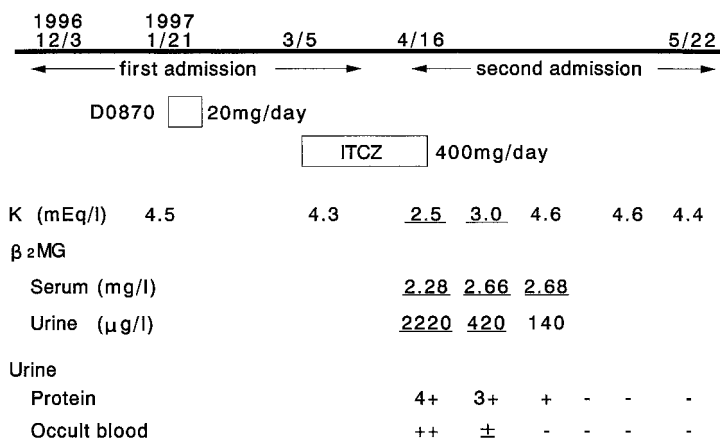


Fig. 3 Clinical course of this patient. β_2 MG: β_2 -microglobulin, ITCZ: itraconazole.

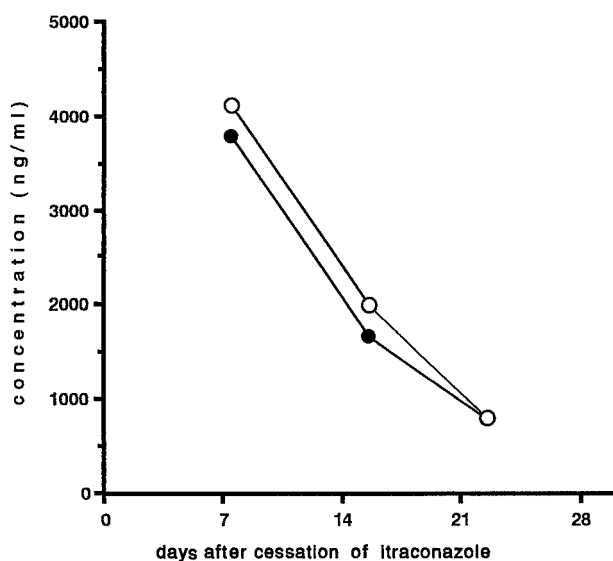


Fig. 4 The serum concentrations of itraconazole and OH-itraconazole after admission. The concentrations were measured by HPLC. The serum concentrations of itraconazole and OH-itraconazole were 3,702 ng/ml and 4,029 ng/ml 1 week after admission, respectively.
— : OH-itraconazole, — : itraconazole

た。

臨床経過 (Fig. 3): 前回退院時に比べて約 7 kg の体重増加や顔面および下腿浮腫を認め、尿管管性蛋白である β_2 ミクログロブリンの上昇と尿沈渣の所見から急性尿管管障害とそれに伴う低カリウム血症が疑われ、ITCZ による副作用が最も考えられた。入院後直ちに ITCZ の投薬を中止し、安静および血中カリウム値の補正と利尿剤の投与を行った。また、入院時の胸腔穿刺の結果、胸水は比重 1.018, 蛋白 2.0 mg/dl, LDH 58 mg/dl, ADA 8.3 mg/dl, 細胞診では Class I, 抗酸菌 PCR 法は陰性で、漏出液と考えられた。入院後、浮腫は次第

に軽快し、同時に尿所見も改善し、さらに胸部 X 線上の心拡大、右胸水も消失し、心エコー上の心嚢水も消失した。ITCZ 中止 2 週間後には、理学的所見および臨床検査所見もほぼ正常となった。

本症例において、投与中止後の血中 ITCZ と OH 体の推移を測定した (Fig. 4)。投与中止 7 日目に血中 ITCZ 濃度は 3,702 ng/ml, OH 体が 4,029 ng/ml と高値を示した。投与 22 日目には臨床症状や血清 K 値も正常となったが、血中の ITCZ 濃度は、708 ng/ml および 732 ng/ml と完全に血中から消失していなかった。

考 察

Itraconazole (ITCZ) はトリアゾール系の経口抗真菌薬で酵母状真菌のカンジダ属からクリプトコックス属とともに糸状菌であるアスペルギルス属まで幅広い抗真菌活性を有する薬剤である。本剤は肝排泄型で、血中半減期が約 28 時間と長く、1 日 1 回の投与が可能である。作用機序としては、真菌の細胞膜のエルゴステロールの合成過程の酵素であるチトクローム P 450 依存性 14 α デメチラーゼの酵素活性を阻害することによって、細胞膜の分裂を阻害し、真菌の発育を抑制する⁵⁾。

本邦における臨床試験時の ITCZ の副作用の集計では、133 例の深在性真菌症で副作用の発現が 4 例 (3%) に、臨床検査値異常は 5 例 (3.8%) に認められた³⁾。副作用の内訳は薬疹、発熱、便秘、搔痒感がそれぞれ 1 例ずつであり、臨床検査値異常では肝機能検査異常が 4 例、好酸球増多が 1 例であった。しかし、本邦における臨床試験は 50 mg ~ 200 mg の投与量であり、高用量における検討はされていない。本剤の 1 日最高用量は 200 mg とされているが、本邦における臨床試験の成績では肺アスペルギルス症に対する有効率が 30 例中 17 例 (56.7%) であり、無効例も多い³⁾。この理由として、本剤の体内動態が関係していると考えられ、食事や併用薬剤によっ

て最高血中濃度に大きなばらつきがあり⁹⁾、血中濃度を高濃度に維持するためには、服薬法に留意するとともに、血中濃度をモニターしつつ服薬量をコントロールする必要がある。欧米では既に投与量を増加させる傾向にあり、初回投与量 600 mg/日、維持量 400 mg/日を標準的とする報告が見られる⁷⁾。本症例においても患者のインフォームドコンセントを確認した上で、本剤 400 mg/日を投与し、厳重な経過観察を行った。

Denning らは 18 例の深在性真菌症患者に ITCZ 400 mg 1 日 1 回の投与でその有効性および安全性を検討した。その結果、副作用としては 1 例に下腿浮腫を認めたのみで、利尿剤の投与によって軽快した⁸⁾。また、Tucker らも 189 例の深在性真菌症患者で ITCZ 400 mg 投与の安全性の検討を行い、74 例 (39%) に副作用を認め、悪心 19 例 (10%)、高脂血症 16 例 (9%) に続いて低カリウム血症が 11 例 (6%) に認められた⁴⁾。

本剤の低カリウム血症の原因は、症例が少なく、いまだ明確ではないが、ITCZ と急性骨髄性白血病に対する維持療法薬であるウベニメクスとの併用によって血圧上昇、低カリウム血症、血漿アルドステロンおよびレニン活性の低下をきたし、偽性アルドステロン症を認めた症例⁹⁾や、肺アスペルギローマに対し ITCZ を 1 日 100 mg 投与中に低カリウム血症を認めた症例が報告されている¹⁰⁾。また、Sharkey らの報告では、ITCZ 600 mg 投与例 8 例において、1 例に高度の低 K 血症、高血圧と横紋筋融解症を、4 例に軽度の低 K 血症と高血圧を認めている¹¹⁾。

我々の症例も 1 日 400 mg の高用量が投与されており、高齢者や基礎疾患を有する患者における ITCZ の高用量投与にはさらに安全性の検討が必要と考えられる。

抗真菌薬の腎障害として、用量依存的尿細管障害 (壊死)、尿細管性アシドーシス、尿濃縮能障害、低カリウム血症 (再吸収障害) などをきたすことが知られている。本症例では尿中 β_2 ミクログロブリンの上昇が認められ、尿中 NAG が正常であり、CCr、血清 Cr が低下していないことより、尿細管壊死には至っておらず、血液ガス上もアシドーシスを認めていないため、尿細管におけるカリウムの再吸収障害による低カリウム血症が考えられた。血漿アルドステロンおよびレニン活性は正常範囲であり、経過中に下痢や嘔吐などの低カリウム血症を引き起こす他の症状は認めず、低カリウム血症をきたす薬剤の併用や、新たに投与された薬剤もないため、ITCZ による低カリウム血症をきたしたと考えられた。また、浮腫や呼吸困難の原因としては、尿細管障害により水分の排泄障害をきたしたため、循環血漿量が増加し、前負荷の増大により心不全症状に至ったためと考えられた。

Sharkey らの報告では、ITCZ 600 mg 投与例 8 例において、最高 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した症例が 1 例、多くの症例は 5~6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最高血中濃度を示した¹¹⁾。本症例では、投与中止 7 日目に血中 ITCZ 濃度は 3,702 ng/ml、OH 体が 4,029 ng/ml と高値を示しており、何らかの原因で、血中濃度が極めて高値となり、毒性が発現し低カリウム血症を来したことも否定できなかった。

以上、ITCZ の投与により低 K 血症を認めた肺アスペルギローマの 1 例を経験したので若干の考察を加え報告した。

文 献

- 1) Yamada H, Kohno S, Koga H, et al: Topical treatment of pulmonary aspergilloma by antifungals. Relationship between duration of the disease and efficacy of therapy. *Chest* 1993; 103: 1421-1425.
- 2) 河野 茂: 日和見感染症 (深在性真菌感染症). *日本内科学会雑誌* 1996; 85: 77-82.
- 3) 池本秀雄: 新経口抗真菌剤 Itraconazole の深在性真菌症に対する臨床試験. *基礎と臨床* 1991; 25: 209-240.
- 4) Tucker RM, Haq Y, Denning DW, et al: Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 561-566.
- 5) 前崎繁文, 河野 茂, 田中研一, 他: 喀痰および各種の気道由来検体からの真菌の検出状況. *日胸疾会誌* 1993; 31: 154-161.
- 6) 前崎繁文, 河野 茂, 小川和彦, 他: フルコナゾールの経皮的空洞内注入に症状が軽快した有熱性肺アスペルギローマの 1 例. *日胸* 1993; 52: 732-737.
- 7) Vanden Bossche H: Chemotherapy of human fungal infections. *Modern Selective Fungicides. Properties, Applications, Mechanism of Action.* Gustav Fisher Verlag Jena 1995; 431-484.
- 8) Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al: Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989; 86: 791-800.
- 9) 阪本たけみ, 栗山茂樹, 吉川雅章, 他: イトラコナゾールとウベニメクスの併用投与により偽性アルドステロン症を来した 1 例. *奈良医学雑誌* 1996; 47: 227-231.
- 10) 山本俊信, 鈴木幹三, 山腰雅宏, 他: Itraconazole により低 K 血症をきたしたと考えられた肺アスペルギローマの 1 例. *感染症誌* 1995; 69: 1413-1417.
- 11) Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF, et al: High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 707-713.

Abstract

Itraconazole-Induced Hypokalemia in a Patient with Pulmonary Aspergilloma

Eisuke Sasaki, Shigefumi Maesaki, Sumio Kawamura, Hiroshi Kakeya,
Hideaki Ohno, Yoichi Hirakata, Kazunori Tomono, Yoshiyuki Ohzono,
Takayoshi Tashiro and Shigeru Kohno

Second Department of Internal Medicine Nagasaki University School of Medicine
1 7 1 Sakamoto Nagasaki 852 8501

An 80-year-old man was admitted to the hospital with a diagnosis of pulmonary aspergilloma. A new azole antifungal agent, D 0870, was administered to the patient for 7 days orally, and itraconazole (400 mg/day) was started on March 5, 1997. After 1 month of chemotherapy, facial and pretibial edema were observed and the patient's serum potassium concentration decreased to 2.5 mEq/l. A chest radiograph disclosed cardiomegaly with cardiac effusion and right pleural effusion on admission. The serum potassium concentration rose after the cessation of itraconazole therapy. The serum ITCZ concentration remained high for 2 weeks after admission. Although reports of hypopotassemia induced by ITCZ are rare, we concluded that blood concentrations should be monitored more carefully when treating pulmonary aspergilloma patients with high-dose regimens of ITCZ.