

●症 例

イトラコナゾール内用液が著効した慢性壊死性肺アスペルギルス症の2例

福島 大起 萩原 恵里 西平 隆一
小松 茂 加藤 晃史 小倉 高志

要旨：症例1は59歳男性。肺結核治療後で左肺空洞が残存し、治療終了8ヶ月後に咳嗽・血痰が出現した。症例2は49歳男性。Mycobacterium kansasii 症治療後で右肺尖部空洞が残存し、治療終了1ヶ月後に咳嗽・血痰が出現した。2症例で症状の出現とともに胸部CT上、空洞内の菌球・空洞周囲浸潤影の出現を認め、症例1はアスペルギルス抗原・抗体陽性、症例2は喀痰培養でのAspergillus fumigatusの検出およびアスペルギルス抗体陽性と合わせ、慢性壊死性肺アスペルギルス症と診断した。イトラコナゾール内用液はカプセル製剤と比較し、高い血中濃度が得られることが判明しており、また両者の経済的負担を考慮し、イトラコナゾール内用液を選択した。2例とも症状は消失し、画像所見の改善が得られたため約8ヶ月間で治療終了とした。2例ともに軽度の副作用は認められたが、治療継続は可能であった。同内用液は、慢性壊死性肺アスペルギルス症の第一選択薬となりうる可能性があると考えられる。

キーワード：慢性壊死性肺アスペルギルス症、イトラコナゾール内用液

Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, Itraconazole oral solution

緒 言

2007年の深在性真菌症の診断・治療ガイドラインでは、慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: CNPA) に対し、緩解導入治療後にボリコナゾール (voriconazole: VRCZ) またはイトラコナゾール (itraconazole: ITCZ) 内服による緩解維持療法を行うよう考慮するとされている¹⁾。維持療法では、症状・画像所見の改善を図ることが目的であるが、患者の経済的負担を考慮することも重要である。神奈川県立循環器呼吸器病センターでイトラコナゾール内用液 (itraconazole oral solution: ITCZ-OS) を使用した2症例とともに、約8ヶ月間の治療で重篤な副作用はなく、症状の消失・著明な画像の改善効果が得られた。CNPAに対するITCZ-OSの使用例は現在まで報告がない。今後、ITCZ-OSが維持療法および緩解導入の選択肢として重要な位置づけとなる可能性があると考え、ITCZ-OSの投与で著効した2例の経験を文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例1】

患者：59歳、男性。

主訴：咳嗽、血痰。

既往歴：58歳 肺結核。

家族歴：特になし。

職業：左官業。

喫煙歴：20本×15年(35歳まで)。飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：2009年5月から肺結核 (bII2) の診断で抗結核薬を9ヶ月間内服し、治癒したが、左肺に空洞が残存した。2010年10月初旬から咳嗽、血痰が出現。同月のCT上、左肺空洞周囲浸潤影・空洞内の菌球・右上葉粒状影を認めた。

診断時身体所見：身長158cm、体重48.6kg、BMI19.5 kg/mm²、血圧136/72 mmHg、脈拍数72回/min・整、SpO₂ 95% (室内気)、体温36.8℃、胸部聴診上、左肺呼吸音減弱、その他異常なし。

胸部単純X線 (Fig. 1a)：左肺の空洞および周囲の浸潤影、右上肺野の粒状影を認めた。

胸部単純CT (Fig. 1b)：左肺空洞周囲浸潤影・空洞内の菌球・右上葉粒状影を認めた。

血液検査 (Table 1)：血沈・CRPなど炎症反応の亢進を認めた。β-Dグルカン・アスペルギルス抗原は高値であり、アスペルギルス抗体は陽性であった。

連絡先：福島 大起

〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東6-16-1

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

(E-mail: daifuku27@live.jp)

(Received 22 Nov 2011/Accepted 31 Jan 2012)

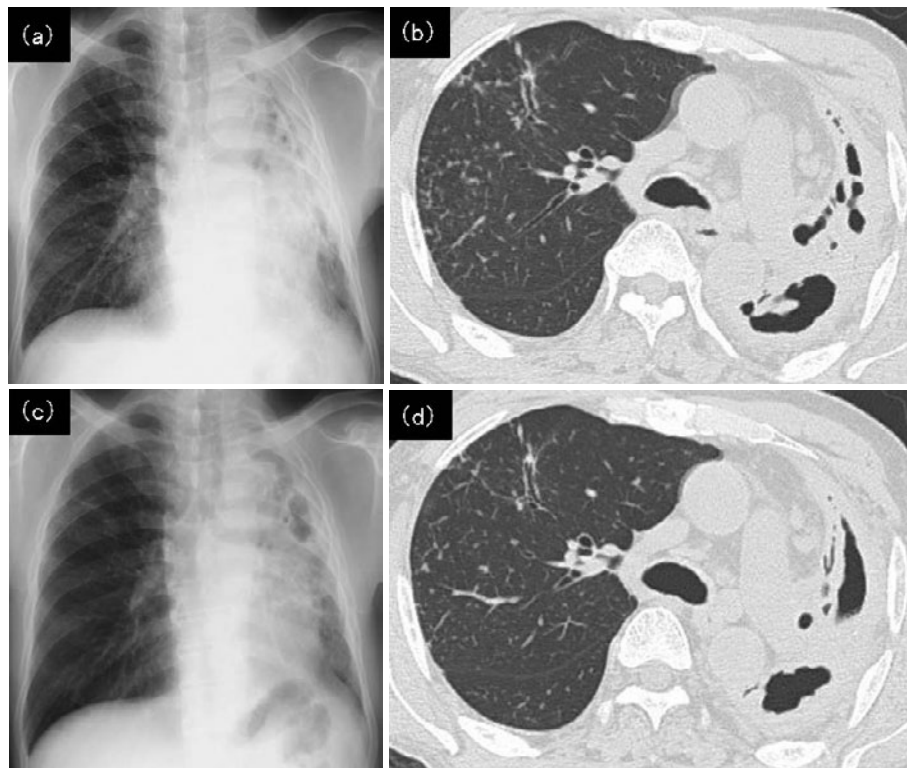


Fig. 1 (a) Chest radiography on diagnosis. (b) Chest computed tomography (CT) on diagnosis showing the cavity with a fungus ball in the left upper lobe, infiltration around the cavity, and granular infiltration in the right upper lobe. (c) Chest radiography after completing treatment. (d) CT after completing treatment showing improvement of those findings.

Table 1 Laboratory data (Case 1)

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,760/ μ l	TP	7.3 g/dl
Neutro	74.5%	Alb	3.6 g/dl
Lymph	15.3%	AST	15 IU/L
Mono	8.4%	ALT	11 IU/L
Eos	1.3%	LDH	184 U/L
Baso	0.5%	ALP	229 U/L
RBC	3.79×10^6 / μ l	T-Bil	0.8 mg/dl
Hb	13.0 g/dl	BUN	12.7 mg/dl
Ht	36.3%	Cr	0.83 mg/dl
Plt	25.7×10^4 / μ l	Na	137 mEq/L
		K	3.9 mEq/L
		Cl	103 mEq/L
		BS	148 mg/dl
		HbA1c	5.0%
Serology			
CRP	7.5 mg/dl		
β -D-glucan	45.3 pg/ml		
<i>Aspergillus</i> antigen	3.8 C.I.		
<i>Aspergillus</i> antibody	positive		
ESR	124 mm/h		

以上より、CNPA と診断した。

臨床経過：ITCZ-OS 20 ml 1日1回朝食前内服を8ヶ月間継続し、画像上、左肺空洞周囲の浸潤影・菌球の消

失・右上葉粒状影の改善を認め、肺容積の増加が得られた (Fig. 1c, d)。血痰・咳嗽は消失し、炎症反応・ β -D グルカン・アスペルギルス抗原は正常化した (Fig. 2a)。

副作用は、投与1ヶ月目に下腿浮腫、低K血症を認めたが、一時的なK保持性利尿剤の投与で改善し、以後は副作用を認めなかった。

【症例 2】

患者：49歳、男性。

主訴：咳嗽、血痰。

既往歴：16歳、39歳 右気胸、44歳 左気胸、47歳 *Mycobacterium kansasii* 症。

家族歴：特になし。

職業：清掃業。

喫煙歴：20本 \times 20年(40歳まで)、飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：2008年9月に *M. kansasii* 症と診断し、18ヶ月間の内服で排菌陰性化した。2010年4月から咳嗽・血痰が出現。同月のCT上、右肺尖部空洞周囲の浸潤影が増強、空洞内に菌球の出現を認めた。

診断時身体所見：身長 169 cm、体重 57.3 kg、BMI 20.0

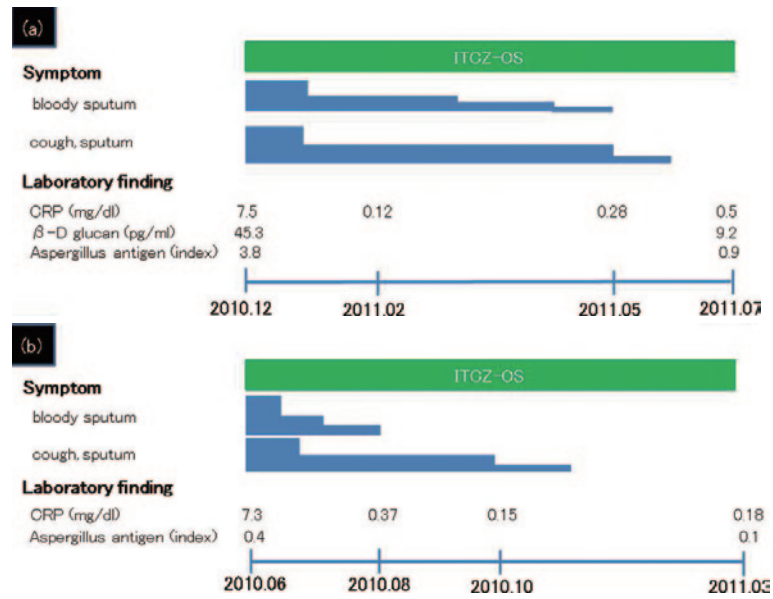


Fig. 2 Clinical course. (a) Case 1. (b) Case 2.

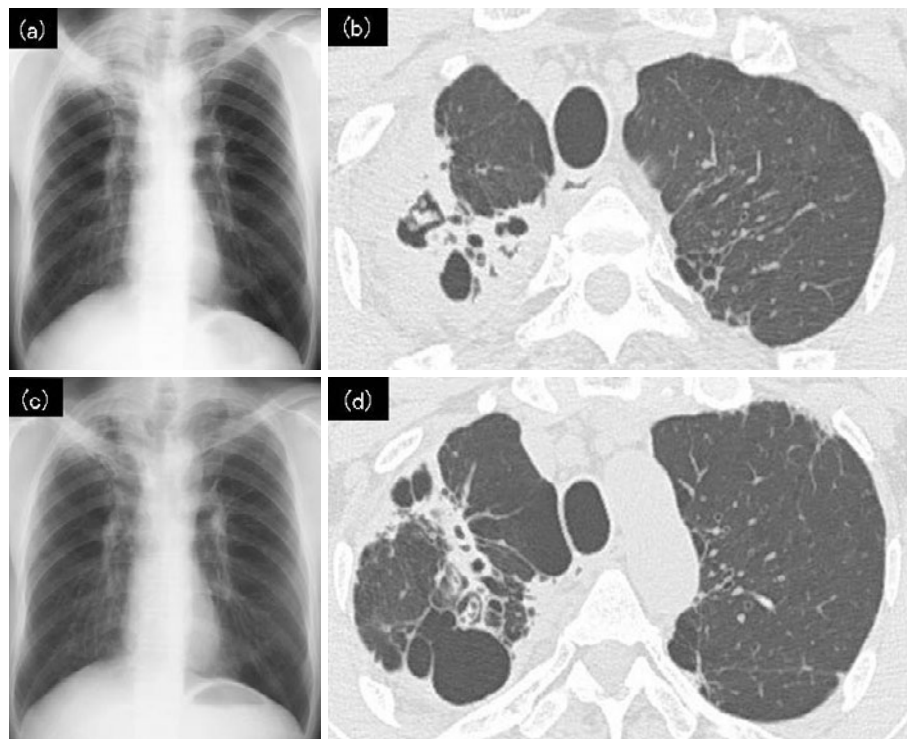


Fig. 3 (a) Chest radiography on diagnosis. (b) Chest CT on diagnosis showing the cavity with a fungus ball in the right upper lobe and infiltration around the cavity. (c) Chest radiography after completing treatment. (d) CT after completing treatment showing improvement of those findings.

kg/mm², 血圧 113/76 mmHg, 脈拍数 84 回/min・整, SpO₂ 97% (室内気), 体温 36.8°C, 胸部聴診上, 異常なし, その他特に異常なし.

胸部単純 X 線 (Fig. 3a): 右肺尖部の空洞および周囲

の浸潤影を認めた.

胸部単純 CT (Fig. 3b): 右肺尖部の空洞および周囲の浸潤影, 空洞内に菌球を認めた.

血液検査 (Table 2): 炎症反応の亢進を認めた. アス

Table 2 Laboratory data (Case 2)

Hematology		Biochemistry	
WBC	6,490/ μ l	TP	7.3 g/dl
Neutro	48.7%	Alb	3.6 g/dl
Lymph	29.7%	AST	15 IU/L
Mono	13.1%	ALT	11 IU/L
Eos	2.1%	LDH	184 U/L
Baso	6.4%	ALP	229 U/L
RBC	4.40 \times 10 ⁶ / μ l	T-Bil	0.8 mg/dl
Hb	13.3 g/dl	BUN	12.7 mg/dl
Ht	39.5%	Cr	0.83 mg/dl
Plt	18.9 \times 10 ⁴ / μ l	Na	137 mEq/L
		K	3.9 mEq/L
		Cl	103 mEq/L
		BS	148 mg/dl
		HbA1c	5.0%
Serology			
CRP	7.38 mg/dl		
<i>Aspergillus</i> antigen	0.4 C.I.		
<i>Aspergillus</i> antibody	positive		
ESR	47 mm/h		

ベルギルス抗原は基準値内だったが、アスペルギルス抗体は陽性であった。

喀痰培養：*Aspergillus fumigatus* が 2 回検出された。以上より、CNPA と診断した。

臨床経過：ITCZ-OS 20 ml 1日1回朝食前内服を開始し、8ヶ月間で画像上、右肺尖部の空洞周囲浸潤影は改善した (Fig. 3c, d)。血痰・咳嗽は消失し、炎症反応は正常化した (Fig. 3b)。アスペルギルス抗体は、治療後も陽性であった。副作用は、投与7ヶ月目に嘔気が認められたが、軽度であり経過観察とした。

考 察

CNPA における抗真菌薬治療では、緩解導入療法後の維持療法として VRCZ、ITCZ カプセル製剤内服による治療が行われることが多い。治療期間は2週間以上が目安とされているが¹⁾、現状では、それ以上に長期間の治療を要することが多い²⁾。今回報告した2症例は、社会的背景を考慮し、長期内服による経済的負担が懸念されたため、ITCZ を選択した。また、内用液を選択した理由は、カプセル製剤と比較してさらに安価であること、バイオアベイラビリティを示す AUC (area under the curve) が 30% 程度高いことが示されていること³⁾に加え、口腔咽頭カンジダ症患者が対象のカプセル製剤と比較した国内試験⁴⁾でもカプセル製剤と比較し、改善率が有意に高いと報告されており、CNPA に対しても効果を期待し、患者の同意のもとで使用した。

ITCZ-OS は、脂溶性の ITCZ に溶解補助薬である hydroxypropyl- β -cyclodextrin を添加して可溶化した製剤であり、好中球減少が予測される、血液悪性腫瘍または造血幹細胞移植患者における、深在性真菌感染症の予防

における臨床効果・安全性に関して、海外での臨床試験が進められていた。海外の第 III 相試験では、アムホテリシン B カプセル投与群との比較で、有効性・安全性で同等であり⁵⁾、またプラセボ群との比較で真菌感染症発症率の有意な減少が認められた⁶⁾。JK1211-JPN-07 試験 (国内第 III 相試験) では、カンジダ症のみでなく、アスペルギルス症、クリプトコッカス症における臨床効果・安全性の評価および CNPA を含む呼吸器真菌症に対する評価も行われた。その結果、CNPA の 8 例中 5 例に有効であり、また侵襲性肺アスペルギルス症 5 例、アスペルギローマ 8 例を含めたアスペルギルス属感染症の 21 例中 12 例 (57.1%) に有効であり、重篤な副作用は認められなかったと報告されている。

今回の 2 症例では、両者ともに ITCZ-OS を 8ヶ月間投与し、症状の消失・画像所見の改善、 β -D グルカン・アスペルギルス抗原・炎症反応の正常化が得られた。

本症例では、血中濃度の測定は施行していないが、前述のように、カプセル製剤と比較して高い血中濃度が得られること、また他製剤においては、VRCZ は食間、ITCZ カプセルは食直後の投与でないと十分な血中濃度が得られないが、ITCZ-OS は 1日1回空腹時投与であり、良好なコンプライアンスを得やすいことが著効した理由として考えられた。特に食事が不規則な独居男性などは、VRCZ や ITCZ カプセルでは良好なコンプライアンスが得られず、処方どおりの効果が期待できない可能性がある。

治療期間に関しては、本症例では症状・画像所見などの推移から判断した結果、8ヶ月間となったが、CNPA の治療期間に関しては、一定の見解が得られていないのが現状であり、重症度や症状・画像所見における効果、副作用の程度などから個々の症例で判断するべきであると考えられた。副作用は、症例 1 では低 K 血症、症例 2 では消化器症状が認められたが、いずれも投薬または経過観察によって、ITCZ-OS の投与継続が可能であったため、忍容性は許容範囲であったと判断した。

CNPA に対する長期の維持療法では、効果や副作用だけでなく、患者の経済的負担と内服コンプライアンスを考慮することも重要であると考えられる。ITCZ-OS は、他剤と比較して安価であること、また服用回数が 1日1回であり、空腹時の方が食後よりも血中濃度が高い⁷⁾ことから食事摂取が不規則・不確実な場合、嚥下困難な場合にも投与しやすく、良好な内服コンプライアンスが期待される。

今回、第一選択薬として CNPA の 2 症例に対し ITCZ-OS を使用し、有効性・安全性が確認できたため、今後同薬剤が CNPA に対する第一選択薬となりうる可能性が考えられる。ただ、経済的負担を考慮して選択しても

長期の内服で結果的に患者の経済的負担が増してしまうため、今後症例を積み重ねることにより、治療期間を含め他の治療との経済的負担の比較も十分に検討する必要がある。

引用文献

- 1) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 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. 2007, 77-9.
- 2) 萩原恵里, 小倉高志, 高橋 宏, 他. ポリコナゾールにて治療した慢性壊死性肺アスペルギルス症 45 例の臨床的検討. 日呼吸会誌 2008; 46: 864-9.
- 3) Barone JA, Moskovitz BL, Guarnieri, et al. Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1862-5.
- 4) 山口英世, 榎本昭二, 賀来満夫, 他. 口腔カンジダ症における itraconazole 内用液とカプセル薬による治療効果の比較. *日化療会誌* 2006; 54: 18-31.
- 5) Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1887-93.
- 6) Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 250-5.
- 7) Van de Velde VJ, Van Peer AP, Heykants JJ, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 424-8.

Abstract

Two cases of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis successfully treated with itraconazole oral solution

Hiroki Fukushima, Eri Hagiwara, Ryuichi Nishihira, Shigeru Komatsu, Terufumi Katou and Takashi Ogura

Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

We here report two cases of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) treated with itraconazole oral solution (ITCZ-OS). These two cases had a history of pulmonary tuberculosis and *Mycobacterium kansasii* infection, respectively. Bloody sputum and cough appeared after these diseases had finished, and chest computed tomography showed infiltration around the cavity with a fungus ball in it. Two cases were diagnosed as having CNPA with the symptom and CT findings in addition to biomarker and sputum culture. ITCZ-OS was chosen as a first-line therapy mainly because of economic reasons. It is less expensive and has higher AUC (area under the curve) than ITCZ capsule formulation. All symptoms were cleared after an eight-month therapy in both cases. Follow-up CT showed improvement of infiltration and fungus balls with biomarkers normalized. Minor tolerance side effects were observed during the course. This report first shows the efficacy and safety of ITCZ-OS in CNPA treatment.