

●原 著

慢性肺アスペルギルス症に対するイトラコナゾール注射/カプセルによる
有効性・安全性の検討

斎藤 武文^a 工藤 翔二^b 小倉 剛^c 河野 茂^d
尾形 英雄^b 倉島 篤行^b 小川 賢二^e

要旨：慢性肺アスペルギルス症を対象に、イトラコナゾール (ITCZ) の注射薬からカプセル剤への切り替えによる臨床的検討を行った。67例が登録され、画像所見と臨床症状から判定された有効率は、判定不能5例を除いて59.7% (37/62) であり、一次治療例では63.5% (33/52)、他剤無効例でITCZへ切り替えられた症例では40% (4/10例)であった。28例35件の有害事象が観察され、主なものは消化器症状、浮腫、発熱、肝機能検査値異常であった。慢性肺アスペルギルス症に対してITCZの注射薬から高用量カプセル剤へのスイッチ療法は重要な選択肢の一つとなりうることを示された。

キーワード：慢性肺アスペルギルス症、イトラコナゾール、高用量カプセル、スイッチ療法

Chronic pulmonary aspergillosis, Itraconazole, High-dose capsules, Switching therapy

緒 言

欧米では、免疫不全症例、特に好中球減少が長期に継続する例や、進行したHIV/AIDS症例において発症する侵襲性アスペルギルス症は生命を脅かす重大な原因として大きな問題となっている。一方、国内においては、緩徐に進行する慢性肺アスペルギルス症が問題となっている。慢性肺アスペルギルス症の発症は肺の空洞性既存病変が存在する場合のみならず、さまざまな呼吸器疾患に併発する。そのなかでも陳旧性肺結核が最も多く、そのほか、気管支拡張症、肺嚢胞症を有する例または胸部手術後に発症するケースがある¹⁾²⁾。これらに対する治療は外科的切除が原則である。しかしながら症例の多くは高齢であり、既存肺病変により肺機能低下を示し、さらには難易度が高い手術であるなど、考慮しなければならない問題点が多く、長期間にわたり抗真菌薬による内科的治療が行われる場合が少なくない。どの抗真菌薬を選択するかについては明らかなエビデンスを有する抗真菌

薬はなかったが、最近、ミカファンギン (micafungin : MCFG) とボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) との比較試験等の臨床試験が報告されている³⁾⁴⁾。

従来から使用されてきたイトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) は *Aspergillus* 属に対し強い抗真菌活性を有するが⁵⁾、カプセル剤は吸収にばらつきがあり、症例によっては血中濃度が十分に上昇しないことが報告されている⁶⁾。

今回、注射薬が利用可能となったことと、注射薬からのスイッチ療法としてカプセル剤が1日200mgから400mgまで増量投与可能になったことにより、ITCZの注射薬および高用量カプセル剤による慢性肺アスペルギルス症に対する有効性と安全性について、多施設共同で臨床的検討を行った。

研究対象および方法

1. 対 象

2008年10月から2010年12月までに全国19施設にて、『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007』⁷⁾に則り、臨床症状、画像診断、血清学的検査または真菌学的検査などより肺アスペルギローマおよび慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : CNPA) と診断され、注射薬での治療が必要な症例のうち、文書による本調査参加の同意が得られ、同意取得時の年齢が20歳以上で、少なくとも12週間の経過観察が可能と予測される症例を対象とした。

除外基準は、① ITCZ に過敏症の既往歴のある症例、

連絡先：斎藤 武文

〒319-1113 茨城県那珂郡東海村照沼 825

^a 国立病院機構茨城東病院

^b 公益財団法人結核予防会複十字病院

^c 公益財団法人結核予防会大阪府支部

^d 長崎大学医学部第2内科

^e 国立病院機構東名古屋病院

(E-mail: takefumisaito@yahoo.co.jp)

(Received 11 Mar 2013/Accepted 28 Jun 2013)

② ITCZ との併用禁忌薬 [ピモジド, キニジン, ペプリジル, トリアゾラム, シンバスタチン, アゼルニジピン, ニソルジピン, エルゴタミン, ジヒドロエルゴタミン, バルデナフィル, エプレレノン, プロナンセリン, シルデナフィル (レバチオ)] を投与中の症例, ③妊婦または妊娠している可能性のある症例, 授乳中の症例, ④進行癌, 重篤な心不全, 重篤な呼吸不全など本調査で行われる治療の経過に大きな影響を及ぼすと考えられる合併症を有する症例, ⑤重篤な肝疾患の現症, 既往歴のある症例, ⑥高度な腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 30 ml/min 未満) を有する症例, ⑦本調査への組み入れが患者に不利益を与える可能性があるとして担当医師が判断した症例, ⑧安定した病変で肺の一部に限局しており, 外科的切除が予定されている症例, ⑨一度登録された症例とした。

また, 他の抗真菌薬が投与されている症例に関しては, その抗真菌薬が単回投与の場合, および無効と判定された場合には登録可能とした。本試験は, ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および「臨床研究に関する倫理指針」(2008年7月31日全部改正, 厚生労働省) を遵守して, 参加施設での倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 方法

ITCZ 注射薬を, 投与開始から2日間は1回 200 mg を1日2回点滴静注し, 3日目以降は1回 200 mg を1日1回点滴静注した。14日を超えて投与する場合は, カプセル剤1回 200 mg を1日2回 (400 mg) 経口投与 (食直後) に変更した。ただし, 調査担当医師の判断により14日以内の注射薬からカプセル剤への切り替えも可能とした。

3. 併用禁止薬

ITCZ 以外の抗真菌薬, 免疫抑制作用のある薬剤, および ITCZ の併用禁忌薬は, 本調査登録後より調査終了時までの併用を禁止とした。

4. 観察項目

観察時期は投与前, 投与開始2週間または剤型変更時, 投与開始4週間後, 投与開始12週間または投与終了時とした。観察項目は, 患者背景として, 年齢, 性別, 身長, 体重, 先行疾患, 試験薬投与開始前4週間以内の抗真菌薬・抗菌薬の使用状況について調査した。有効性に関する項目として, ①画像所見 (胸部 X 線検査, 胸部 CT 検査), ②臨床症状として, 自覚症状 (喀痰, 血痰・咯血, 咳嗽, 呼吸困難), 呼吸数, 体温, 炎症所見 (CRP, 白血球数) を, また, 参考所見として真菌学的検査 (培養検査・鏡検), および血清学的検査 (β -D-グルカン, *Aspergillus* 抗原, *Aspergillus* 抗体) を調査項目とした。

安全性については, 調査期間中における有害事象の発現頻度, 転帰について調査した。

表1 総合臨床効果判定の基準

画像所見	臨床症状	総合臨床効果
消失・改善	著明改善	有効
	改善	
	不変	
	判定不能	
不変	悪化	無効
	著明改善	有効
	改善	
	不変	
判定不能		
判定不能	悪化	無効
	著明改善	有効
	改善	
	不変	
判定不能		
悪化	判定不能	無効

5. 効果判定基準

下記の所見について, 試験薬投与開始前と比較し, 治療開始2週間または剤型変更時, 4週間後, および12週間または投与終了時に, 以下の基準に従って調査担当医師が判定した。

1) 画像所見

消失: 所見が消失した場合。

改善: 所見が改善した場合。

不変: 所見に変化が認められなかった場合。

悪化: 所見が悪化した場合。

判定不能: 新たな一般細菌感染症や間質性肺炎などにより画像が修飾され, 判断できない場合, あるいは経過観察が不十分であった場合, または未実施の場合。

2) 臨床症状

著明改善: 臨床症状が消失した場合。

改善: 臨床症状に改善が認められた場合。

不変: 臨床症状にほとんど改善が認められない場合。

悪化: 臨床症状に増悪が認められた場合。

判定不能: 新たな一般細菌感染症や間質性肺炎などにより臨床像が修飾され, 判断できない場合, あるいは経過観察が不十分であった場合。

3) 真菌学的効果 (参考所見)

消失: 原因真菌が陰性化, または病巣が改善し検体採取が不能となった場合。

不変: 原因真菌に量的変化がない場合。

悪化: 原因真菌が増加した場合。

判定不能: 経過観察が不十分であった場合, または検査未実施であった場合。

表2 患者背景

背景因子	例数 (%)	背景因子	例数 (%)
性別		喀痰	
男性	53 (79.1%)	なし	12 (17.9%)
女性	14 (20.9%)	<10 ml/日	38 (56.7%)
年齢 (歳)		<50 ml/日	12 (17.9%)
30~49	1 (1.5%)	≥50 ml/日	4 (6.0%)
50~59	6 (9.0%)	不明	1 (1.5%)
60~69	22 (32.8%)	血痰/咯血	
70~79	28 (41.8%)	-	52 (77.6%)
80~89	9 (13.4%)	+	15 (22.4%)
90~	1 (1.5%)	咳嗽	
平均値±標準偏差	70.8±9.8	-	10 (14.9%)
身長 (cm)		+	48 (71.6%)
平均値±標準偏差	158.2±8.3	++	9 (13.4%)
範囲	134.0~175.0	呼吸困難	
体重 (kg)		-	50 (78.1%)
平均値±標準偏差	46.9±8.4	+	14 (21.9%)
範囲	27.6~71.1	真菌検出部位	
肺疾患の既往		喀痰	52 (83.9%)
あり	60 (89.6%)	気管支肺胞洗浄液	3 (4.8%)
なし	7 (10.4%)	肺生検	1 (1.6%)
(n≥5) 肺結核後遺症	17	その他	2 (3.2%)
非結核性抗酸菌症	10	未実施	4 (6.5%)
肺結核	8	検出菌種	
慢性閉塞性肺疾患	7	<i>Aspergillus fumigatus</i>	12 (20.3%)
肺炎	7	<i>Aspergillus niger</i>	6 (10.2%)
気管支拡張症	6	<i>Aspergillus</i> spp.	2 (3.4%)
肺気腫	5	その他	6 (10.2%)
合併症		未実施/陰性	33 (55.9%)
あり	57 (85.1%)		
なし	10 (14.9%)		
(n≥5) 高血圧	14		
糖尿病	13		
非結核性抗酸菌症	9		
肺結核後遺症	6		
胃炎	5		
関節リウマチ	5		

4) 血清学的効果 (参考所見)

正常化：血清学的所見が正常化した場合.

改善：血清学的所見が改善した場合.

不変：血清学的所見に変化がない場合.

悪化：血清学的所見が悪化した場合.

判定不能：経過観察が不十分であった場合，または検査未実施であった場合.

なお，真菌未検出症例も多く登録されると考えられたことより，真菌学的効果は参考所見とした．また，血清学的補助診断項目においても慢性肺アスペルギルス症において必ずしも臨床効果と相関しない場合があることから，血清学的効果についても参考所見とした．以上より，総合臨床効果は投与開始12週後または投与終了時に評

価した画像所見および臨床症状から，表1のように判定した．

成績

1. 患者背景

全国19施設から67例の患者登録が得られた．患者背景を表2に示す．性別は男性が79.1%，年齢は60歳以上が89.6%であり，先行疾患として肺疾患のあった症例は60例(89.6%)で，陳旧性肺結核が13例，非結核性抗酸菌症8例，COPD7例，結核6例など肺疾患を先行していた症例が多かった．また合併症を有する症例は85.1%であり，高血圧症14例，糖尿病13例，非結核性抗酸菌症8例などであった．

表3 画像所見と臨床症状

		消失/著明改善	改善	不変	悪化	判定不能	改善率*
胸部 X 線	2 週後	1	12	34	4	2	25.5%
	4 週後	0	18	18	1	1	48.6%
	12 週後	1	20	20	8	1	42.9%
胸部 CT	2 週後	0	1	10	3	1	7.1%
	4 週後	0	1	2	0	1	33.3%
	12 週後	0	8	5	8	2	38.1%
臨床症状	2 週後	1	23	20	8	7	46.2%
	4 週後	3	24	10	2	3	69.2%
	12 週後	3	19	16	10	3	45.8%

*改善率：消失/著明改善例 + 改善例の割合（判定不能は評価対象から除外）。

表4 総合臨床効果

	前治療抗真菌薬使用歴		Total (n=62)
	なし (n=52)	あり (n=10)	
有効	33 (63.5%)	4 (40%)	37 (59.7%)
無効	19 (36.5%)	6 (60%)	25 (40.3%)
判定不能*	5	0	5

*判定不能（画像所見が判定不能、かつ臨床症状が判定不能）の 5 例は総合臨床効果判定から除外。

自覚症状として、喀痰、血痰・喀血、咳嗽、呼吸困難を訴えた症例はそれぞれ 80.6%、2.4%、85.1%、21.9%であった。真菌学的検査は 4 例を除き行われ、主な検査材料としては喀痰 52 例、BALF 3 例、生検 1 例であった。真菌としては *Aspergillus fumigatus* が 12 例、*Aspergillus niger* が 6 例から分離されたが、約半数の検体からは検出不能または陰性であった。

また、試験開始前 4 週間以内に抗真菌薬および抗菌薬の投与が行われた症例はそれぞれ 10 例（14.9%）、30 例（44.8%）であった。

2. ITCZ 投与量、投与期間

注射薬とカプセル剤の総投与量および投与期間の平均は、注射薬は 2,660 mg (800~3,200 mg) および 11.3 日 (2~14 日)、カプセル剤は 20,880 mg (0~28,000 mg) および 52.2 日 (0~70 日) であった。

3. 臨床効果

画像所見および臨床症状の 2 週、4 週、12 週または投与終了時の評価を表 3 に、また画像所見と臨床症状を組み合わせた 12 週または投与終了時の総合臨床効果を表 4 に示す。有効 37 例、無効 25 例、判定不能 5 例と判定され、有効性評価対象は 62 例で、有効率は 59.7% (37/62) であった。

抗真菌薬投与歴の有無でみた有効率は、ITCZ を第一選択で投与した症例は 63.5% (33/52)、ITCZ 投与前の抗真菌薬使用例は 10 例であり、MCFG 4 例、VRCZ 3 例、

表5 有害事象

有害事象名	発現件数 (%) (n=62)
消化器症状	6 (9.7)
浮腫	4 (6.5)
発熱	3 (4.8)
肝機能検査値異常	3 (4.8)
肺炎	2 (3.2)
発疹	2 (3.2)
心不全	2 (3.2)
胃痛	2 (3.2)
肺炎の増悪	1 (1.6)
呼吸困難	1 (1.6)
呼吸不全	1 (1.6)
静脈炎	1 (1.6)
原疾患の増悪	1 (1.6)
腸閉塞	1 (1.6)
発赤・腫脹	1 (1.6)
胸水	1 (1.6)
飛蚊症	1 (1.6)
BNP 上昇	1 (1.6)
CPK 上昇	1 (1.6)

ITCZ（カプセル剤：200 mg/日）、ホスフルコナゾール（fosfluconazole）、アムホテリシン B（amphotericin B）シロップが各 1 例で、有効率は 40% (4/10) であった。

4. 安全性

安全性評価対象 62 例中、有害事象は 28 例（45.2%）に 35 件認められた（表 5）。薬剤との因果関係が否定できないものは 28 件、主なものは消化器症状 6 件、浮腫 4 件、発熱 3 件、肝機能検査値異常 3 件であった。死亡例が 4 例でみられたが、いずれも薬剤との因果関係はなしと判定された。

考 察

慢性壊死性肺アスペルギルス症の定義は必ずしも統一されていないが、半侵襲性または亜急性侵襲性肺アスペルギルス症とも呼ばれ、1982 年に Binder ら⁸⁾によって

提唱された疾患概念である。『深在性真菌症の診断・治療のガイドライン 2007』⁷⁾では先行疾患として陳旧性肺結核、肺アスペルギローマ、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などの肺疾患がある例ではハイリスクとされ、喀痰、血痰、発熱などの臨床所見、画像的には新たな浸潤影、空洞の拡大、空洞壁の肥厚などがみられる。

治療法としては、*Aspergillus* 属に抗真菌活性のある抗真菌薬の注射薬から開始し、その後症例によっては経口薬に切り替えるスイッチ療法が推奨されている。

VRCZ³⁴⁾、MCFG³⁹⁾については、CNPA に対する臨床成績が発表されており、その有効率は 50~70% と報告されている。一方、ITCZ については *Aspergillus* 属に対し高い抗真菌活性が示されているものの、従来のカプセル剤 1 日 200 mg までの使用では吸収にばらつきがある、あるいは血中濃度が十分に上昇しないなどの理由で、CNPA に対しては使用が限られていた。

今回 ITCZ の注射薬が使用可能になったことにより、そのスイッチ療法としてカプセル剤の 1 日 400 mg までの増量が認可された。そこで我々は慢性肺アスペルギルス症に対する ITCZ 注射薬から高用量カプセル剤 (400 mg/日) へのスイッチ療法を全国 19 施設の共同試験で実施した。67 例が登録されたが、これまで我が国で報告されている慢性肺アスペルギルス症に対する ITCZ の臨床成績としては最も多い症例数での検討となった。

患者背景としては、先行肺疾患があること、高齢者が多いことなどこれまでの報告と差はみられていない。また原因真菌としては *A. fumigatus* が多く分離された。今回は分離された真菌に対しての抗真菌活性 (MIC) は測定されていないため、今後は MIC と有効性との関連も検討する必要があると思われる。

有効率は 59.7% で、これまでの他の抗真菌薬の成績とほぼ同等であった。有害事象としては消化器症状、浮腫、発熱、肝機能障害など、既知のもの以外はみられなかった。また死亡例が 4 例で報告されたが、ITCZ との因果関係は否定された。

今回の検討では 12 週間での評価であったが、一般に慢性肺アスペルギルス症の治療は年単位で行われることも少なくない。そのため医療経済的な側面も治療方法を選択するうえで重要な要素となる。ITCZ カプセル剤の 1 日 400 mg に対し、同じ抗アスペルギルス活性を持つ経口薬である VRCZ 錠の 1 日 400 mg は、約 2 倍の薬剤費となる。

以上のように、長期の抗真菌薬治療が必要となる慢性肺アスペルギルス症において、ITCZ による注射薬から高用量カプセル剤へのスイッチ療法は、有効性、安全性のみならず医療経済的側面からも、重要な選択肢となりうることを示された。

今後、慢性肺アスペルギルス症の長期予後の検討を目的とした ITCZ と VRCZ との無作為化比較試験や、昨年、肺アスペルギルス症の適応症を取得した ITCZ の内用液による検討も期待される。加えて、最近報告されているアズール薬の耐性化¹⁰⁾がさらに高度化することが考えられ、今後、慢性肺アスペルギルス症においても、薬剤感受性検査の結果を考慮した ITCZ 選択の妥当性についての検討が必要である。

本論文の要旨は、第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 (2012 年、神戸) にて発表した。

謝辞：本研究に参加いただいた以下の施設の先生方に深謝いたします。道北病院 (現：旭川医療センター)、茨城東病院、埼玉県立循環器・呼吸器病センター、東京病院、複十字病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、長良医療センター、東名古屋病院、天竜病院、南京都病院、刀根山病院、大阪病院、近畿中央胸部疾患センター、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、南岡山医療センター、山口宇部医療センター、福岡東医療センター、大牟田病院、南九州病院。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Guinea J, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factor, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2009; 16: 870-7.
- 2) Denning W. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol* 2001; 7: 25-31.
- 3) Kohno S, et al. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J Infection* 2010; 61: 410-8.
- 4) 萩原恵里, 他. ボ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.
- 5) Uchida K, et al. In vitro antifungal activity of itraconazole, a new triazole antifungal agent, against clinical isolates from patients with systemic mycosis. *Jpn J Antibiol* 1991; 44: 562-70.
- 6) Willems L, et al. Itraconazole oral solution and intravenous formulation: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 159-69.
- 7) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 (編). 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 協和企画. 東京. 2007.
- 8) Binder RE, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine (Bal*

- timore) 1982; 61: 109-24.
- 9) Kohno S, et al. Clinical efficacy and safety of micafungin, a novel echinocandin antifungal drug, in pulmonary aspergillosis in a postmarketing. Micafungin CPA Study Group. *Jpn J Chemother* 2010; 58: 128-39.
- 10) Bueid A, et al. Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2116-18.

Abstract

Clinical efficacy and safety of intravenous itraconazole followed by capsules in management of chronic pulmonary aspergillosis

Tekefumi Saito^a, Shoji Kudo^b, Tsuyoshi Ogura^c, Shigeru Kohno^d, Hideo Ogata^b,
Atsuyuki Kurashima^b and Kenji Ogawa^e

^aNational Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital

^bJapan Anti-Tuberculosis Association, Fukujuji Hospital

^cJapan Anti-Tuberculosis Association — Osaka

^dNagasaki University School of Medicine

^eNational Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital

We evaluated the efficacy and safety of intravenous itraconazole (ITCZ) followed by high-dose capsules in treatment for patients with chronic pulmonary aspergillosis. Sixty-seven patients were enrolled, and their overall efficacy was determined by imaging findings and clinical symptoms. The results: 59.7% (37/62), excluding 5 cases, unable to judge; 63.5% (33/52) in cases of first-line therapy with ITCZ; and 40% (4/10) in cases of second-line therapy. Adverse events affected 28 patients in 35 cases (45.2%), which were commonly gastrointestinal disorders, edema, fever, or impaired liver function. These results suggest that step-down therapy, intravenous ITCZ followed by high-dose capsules, be recommended as treatment for patients with chronic pulmonary aspergillosis.