

原 著

肺アスペルギローマに対する経皮的抗真菌剤
注入療法の有用性に関する検討

白井敏博**・谷口正実
妹川史朗・杉浦 互

藤枝市立志太総合病院呼吸器科
(* ** 現・青山病院内科)

佐藤篤彦・源馬 均

浜松医科大学第2内科

受付 平成6年6月27日

受理 平成6年9月21日

USEFULNESS OF PERCUTANEOUS INSTILLATION OF ANTIFUNGAL
AGENTS FOR PULMONARY ASPERGILLOMA

Toshihiro SHIRAI*, Masami TANIGUCHI, Shiro IMOKAWA,
Wataru SUGIURA, Atsuhiko SATO,
and Hitoshi Genma

(Received 27 June 1994/Accepted 21 September 1994)

We studied the usefulness of percutaneous instillation of antifungal agents for treatment of pulmonary aspergilloma. The subjects were six patients, four males and two females, with a mean age of 69 years (range, 45 to 90 years). In all cases, radiography revealed a fungus ball or thickened cavity wall in residual tuberculous cavities. The patients had clinical symptoms including hemoptysis, fever, cough and sputum, and most of them showed severe emaciation, anemia, hypoalbuminemia and hypoxia. Miconazole or fluconazole was instilled through an indwelling catheter inserted percutaneously into the cavity from the anterior chest wall or parascapular region under fluoroscopic observation. After treatment with a total dose of 610 to 2070 mg over a period of 6 to 18 weeks, clinical symptoms were diminished in all patients and radiographic findings were improved in five. Furthermore, *Aspergillus fumigatus*, which had been isolated from sputum samples of three patients, was eradicated. According to evaluation of the overall therapeutic effects, this therapy was considered to be effective in five patients, giving an efficacy rate of 83%. No recurrence has been detected in six patients during a mean follow-up of 13 months after treatment. Since percutaneous instillation involves less pain and stress than other kinds of

* From the Department of Respiratory Medicine, Fujieda Municipal Shida General Hospital, 1-5-1 Maejima, Fujieda 426 Shizuoka, Japan.

therapy, it can be applied for patients who are elderly or in poor general conditions. And its effect is definite, as demonstrated by our study, it is concluded that this therapy is useful for the treatment of pulmonary aspergilloma in inoperable cases.

Key words : Pulmonary aspergilloma, Percutaneous instillation, Antifungal agent, Residual tuberculous cavity

キーワード : 肺アスペルギローマ, 経皮的注入療法, 抗真菌剤, 肺結核遺残空洞

はじめに

肺アスペルギローマに対する治療法として、外科的切除は結核性の高度の胸膜癒着や低肺機能から不可能なことが多く、抗真菌剤の内服や点滴静注も一般に無効である。また、経気管支的薬剤注入療法も患者の苦痛や負担は大きく、効果の確実性も不十分であり、治療に苦慮することが多い。著者らは、肺アスペルギローマの生じた結核性遺残空洞内に経皮的にカテーテルを留置し、抗真菌剤の注入療法を試み、その有用性について検討した。

対 象

1988年1月から89年12月までの2年間に、当院で画像所見、喀痰ならびに血清学的検査により診断された肺アスペルギローマ6例である。Table 1に背景因子と検査成績を示した。6例は男性4例、女性2例で、年齢は45～90歳、平均年齢69歳であった。基礎疾患は、全例が遺残空洞を伴う肺結核であり、2例が肺葉切除術を施行されていた。自覚症状として、持続する発熱、咳嗽・喀痰、咯血があり、Hugh-Jones IIIの労作時呼吸困難を伴う例もみられた。また、半数例に肥満度-20%以上の高度のりいそうを認めた。胸部X線所見では、典型的な菌球形成の他に空洞壁肥厚を認め、症例1は壁在性増殖型¹⁾に相当した。白血球増多、血沈値亢進、CRP高値などの炎症反応は陽性で、貧血やアルブミン低値などの全身状態不良例が多かった。また、低酸素血症、肺活量の低下が2例にみられた。3例の喀痰または空洞内洗浄液から *Aspergillus fumigatus* が分離培養された。

方 法

病巣の位置により穿刺部位を前胸壁あるいは肩甲骨周辺とし、X線透視下で6.5 FrのPTCD用、3 Frの血管造影用または16GのIVH用カテーテルを経皮的に空洞内に留置し、抗真菌剤を注入した。薬剤として、miconazole (MCZ)、1回50 mg/5 ml、週3回またはfluconazole (FLCZ)、1回10 mg/10 ml、連日を4週以上投与した。

総投与量は症例1～4ではMCZ総量610～2070 mgを6～18週に投与した。症例5ではMCZからFLCZ、症例6ではFLCZからMCZへ途中変更し、投与期間は13週、17週であった。

治療効果は臨床症状、画像所見、真菌検査の各項目について、1) 症状の改善または消失、2) 菌球の長径と短径の積または空洞壁厚の減少率が50%以上、3) 喀痰または空洞内洗浄液中のアスペルギルスの消失、の2項目以上を満たした症例を有効と判定した。

成 績

Table 2に6症例の治療成績を示した。

1) 臨床症状

全例で臨床症状は改善し、発熱、咯血の消失と咳嗽・喀痰の軽減がみられた。

2) 画像所見 (Fig. 1～6)

症例1～5では空洞壁厚の減少、菌球の消失または縮小が認められた。症例6は菌球容積がわずかに減少したのみであった。

3) 真菌所見

A. *fumigatus* の検出された3例では治療後陰性化した。

4) 総合効果判定

判定基準により6例中5例を有効と判定し、83%の有効率であった。

5) 合併症

3例で肺炎を合併したが薬剤の注入によるものと考えられた。なお、穿刺時の気胸や瘻孔の形成、注入に伴う咯血などはなかった。

6) 経過観察

治療後3～20カ月(平均13カ月)の経過観察では、全例で症状の再燃や画像所見の悪化を認めていない。

考 案

肺アスペルギローマに対する経皮的注入療法の有用性は、これまでも報告されている^{2)～5)}。Table 3にそのまとめを示した。対象の平均年齢は50歳代で、抗真菌

Table 1 Clinical Characteristics of Patients with Pulmonary Aspergilloma

Patients	1	2	3	4	5	6
Age (yr), Sex	71M	45M	69M	60M	79F	90F
Underlying lung disease	Old TB*	Old TB	Old TB*	Old TB	Old TB	Old TB
Symptoms	Persistent fever, cough, sputum	Hemoptysis	Cough, sputum	Hemoptysis	Hemoptysis	Hemoptysis
Hugh-Jones classification	III	I	II	I	I	I
Obesity index (%)	-23	-28	-23	-1	+14	+13
Chest X-ray findings	Thickened cavity wall	Fungus ball	Fungus ball, thickened cavity wall	Fungus ball	Fungus ball	Fungus ball
WBC (1/mm ³)	7300	<u>11200</u>	6200	<u>9300</u>	4900	<u>13800</u>
ESR (mm/hr)	<u>126</u>	<u>141</u>	<u>32</u>	<u>125</u>	34	<u>130</u>
CRP (mg/dL)	<u>19.4</u>	<u>>15.0</u>	<u>1.2</u>	<u>4.4</u>	<0.5	<u>4.4</u>
Hb (g/dL)	<u>11.6</u>	<u>10.0</u>	<u>12.5</u>	<u>10.7</u>	<u>11.0</u>	<u>9.2</u>
Alb (g/dL)	<u>3.4</u>	3.6	3.8	<u>3.1</u>	3.9	3.8
Pao ₂ (Torr)	<u>54.5</u>	91.3	<u>62.4</u>	87.5	73.9	76.5
Paco ₂ (Torr)	40.1	35.8	<u>49.1</u>	38.5	41.0	38.4
VC (L)	<u>1.90</u>	3.41	<u>1.00</u>	3.49	ND	ND
Culture of <i>A. f</i>	Sputum, intracavitary washings	Sputum	Sputum	-	-	-
Intradermal skin test with <i>A. f</i> antigen						
15 min	+	+	+	+	±	-
6 hr	±	±	-	-	-	-
48 hr	-	±	-	-	-	-
<i>A. f</i> specific IgE (score)	0	2	2	0	0	0
Total IgE (IU/mL)	<30	<u>647</u>	91	<30	120	<30
Precipitins** to <i>A. f</i>	+	+	+	+	+	+

TB=tuberculosis; *A. f*=*Aspergillus fumigatus*; ND=not done.

* Postlobectomy. ** Determined by gel double diffusion test.







剤として主に AMPH-B が投与され、総投与量、投与期間は一樣でなかったが、有効率が 50% 以上に達した成績が多かった。合併症として、AMPH-B の副作用である発熱や頭痛、悪心などの全身症状を呈したり、空洞内に直接薬剤を注入することに起因する肺炎や穿刺に伴う皮下気腫、咯血などが認められている。治療が無効であった要因には、薬剤の副作用による治療中止や病巣からの穿刺短時間内の流出などが挙げられている。さらに、Yamada らは、臨床症状は改善したが菌球の消失あるいは縮小がみられなかった症例の特徴として、長期にわたる罹病期間を指摘し、組織学的検索から菌球が抗真菌剤の無効な死滅した真菌と変性物質より成ることを証明した⁵⁾。

著者らの検討は、対象が従来報告よりも高齢に偏り、

MCZ を投与した点で異なっていたが、有効率は 83% と極めて良好であった。他の局所療法として、気管支鏡を用いた経気管支的薬剤注入法があり、有用であるとする報告は見受けられる⁵⁾⁻⁷⁾。しかし、病巣への誘導気管支の確保が前提となり、反復施行は患者にとって苦痛と負担が少なくなく、特に高齢者には容易に行えない。その点で経皮的注入法はカテーテルを留置した後の反復投与が極めて容易であり、自験例のような高齢で低栄養、呼吸不全などを伴う全身状態不良例に対しても長期間施行することが可能である。

一方、本法の短所とされる穿刺の際の気胸や出血は予想されるよりも実際には少なく、特に気胸の合併は自験例を含む 35 例中わずかに 1 例のみであった。出血に対しても血管造影で病巣周辺の異常血管の有無の検索を行

Table 2 Results of Percutaneous Instillation of Antifungal Agents

Patient	1	2	3	4	5	6
Site of lesion	right upper area	left S ¹⁺²	right upper area	left S ¹⁺²	left S ¹⁺²	left S ¹⁺²
Pathway of instillation	Anterior chest wall	Suprascapular region	Anterior chest wall	Medial scapular region	Anterior chest wall	Anterior chest wall
						
Catheter	6.5 Fr PCTD	6.5 Fr PCTD	6.5 Fr PCTD	3 Fr Angiography	16 G IVH	16 G IVH
Antifungal agent	MCZ	MCZ	MCZ	MCZ	MCZ/FLCZ	FLCZ/MCZ
Total dose (mg)	2070	1430	1680	610	320/220	225/760
Duration (wk)	18	11	16	6	4/9	8/9
Symptoms	Improved	Disappeared	Improved	Disappeared	Disappeared	Disappeared
Chest X-ray findings (Reduction rate*)	Decreased (76%)	Decreased (69%)	Decreased (40%)	Disappeared	Disappeared	Unchanged
Culture of <i>A. f</i>	Eradicated	Eradicated	Eradicated	—	—	—
Efficacy	Effective	Effective	Effective	Effective	Effective	Not assessable
Complications	Pneumonia	Pneumonia	Pneumonia	None	None	None
Follow up	Stationary (20 mo)	Stationary (19 mo)	Stationary (17 mo)	Stationary (12 mo)	Stationary (9 mo)	Stationary (3 mo)

PCTD=percutaneous transhepatic cholangiole drainage ; IVH=intravenous hyperalimentation ; MCZ=miconazole ; FLCZ=fluconazole.

* The posttreatment value/the pretreatment value of fungus ball size or cavity wall thickness.

うなどすればある程度回避可能と考えられる。また、薬剤注入直後に生じる咳嗽は局所療法に共通するもので、生理的条件よりも pH や浸透圧が低いために粘膜刺激作用を有する薬液の一部が正常気管支に流入することに由来する。これに対しては局所麻酔剤（2%塩酸リドカイン）の空洞内前投与と薬剤注入後の病側臥位保持で対処し軽減可能であった。

しかし、対策の徹底していなかった初期の3症例では、治療開始からの時期はさまざまであったが、薬剤注入時の正常気管支への流入量が多いため、数日後に肺炎を発症したエピソードがそれぞれ一度ずつみられた。細菌感染を示唆する膿性痰はなく、薬液の刺激により生じた浸出機転がその本態と考えられ、38°C前後の発熱とX線上、一側下肺野の淡い区域性浸潤影、検査成績の炎症反応陽性などを認めたが、呼吸困難は伴わなかった。薬剤の空洞内注入を直ちに中止するとともに、二次感染の予

防を目的として抗生剤の投与を行い経過観察したところ、およそ1週間で症状、検査所見が改善し、治療を再開することが可能となった。

著者らは、AMPH-Bの副作用を考慮し抗真菌剤として主にMCZを使用した。従来からアスペルギルスに対する抗真菌活性ではAMPH-Bが最も優れているとされるが⁸⁾、今回MCZ単独投与した4例全例で臨床症状、画像所見、真菌培養成績の改善を認め、さしたる副作用もみられなかったことから、MCZは有効で安全性の高い薬剤であると言える。文献的にも局所療法としてのMCZの有用性を示す報告は散見される⁹⁾¹⁰⁾。

残りの2例ではMCZに加え、同様に本症に有用とされるFLCZ¹¹⁾の投与を行った。症例5はMCZ注入後の咳嗽が強いためFLCZに変更し、その後も菌球は縮小傾向を示し有効であった。一方、症例6ではFLCZ投与で症状の改善は得られたが、菌球径の減少はみられ

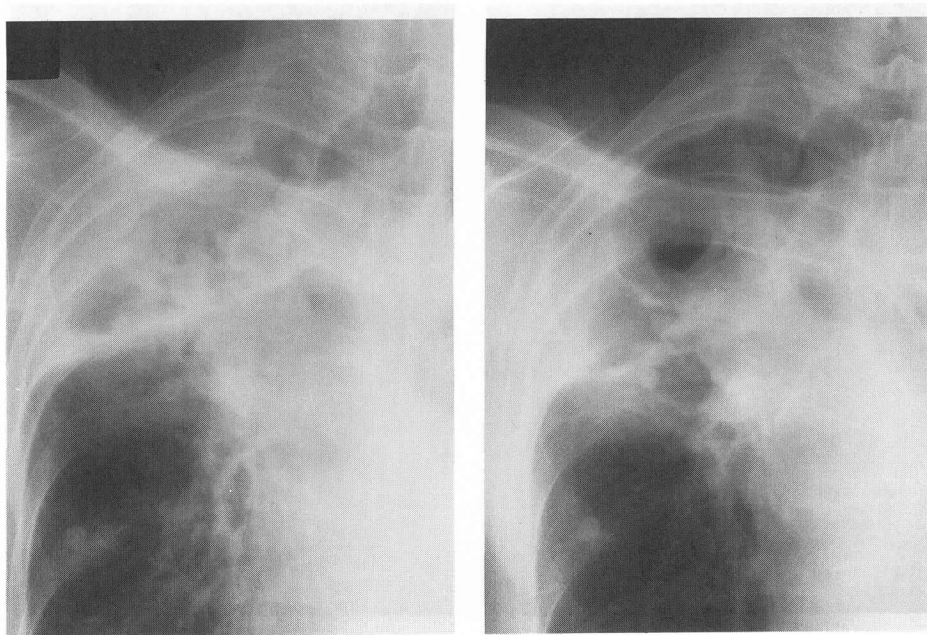


Fig. 1 Chest X-ray of patient 1 before (left) and after 18 weeks' treatment (right). The thickness of the cavity wall in the right upper area was decreased by 76% of the pretreatment thickness.

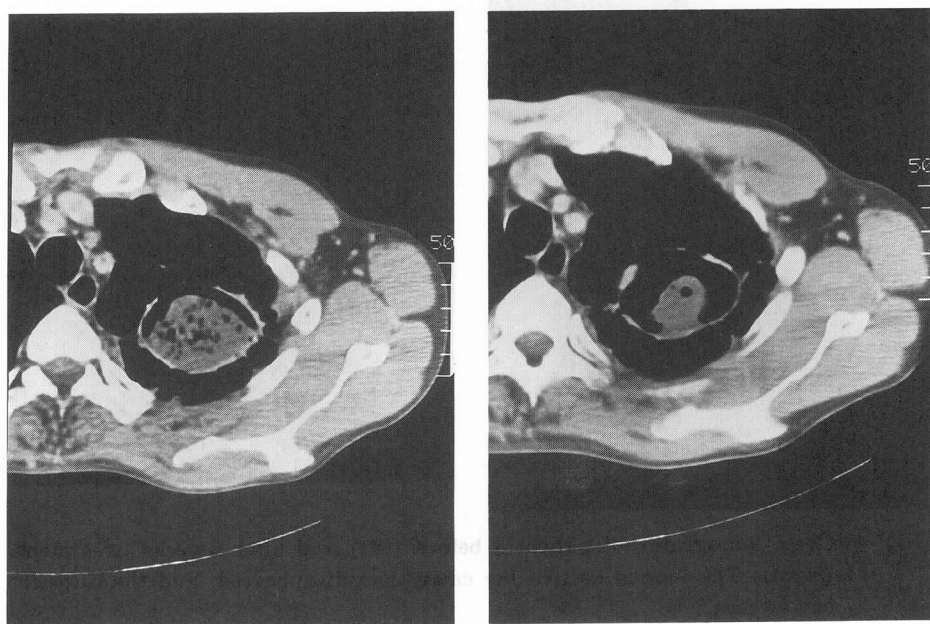


Fig. 2 Chest CT films of patient 2 before (left) and after 11 weeks' treatment (right). The size of the fungus ball in the cavity was decreased by 69% of the pretreatment size.

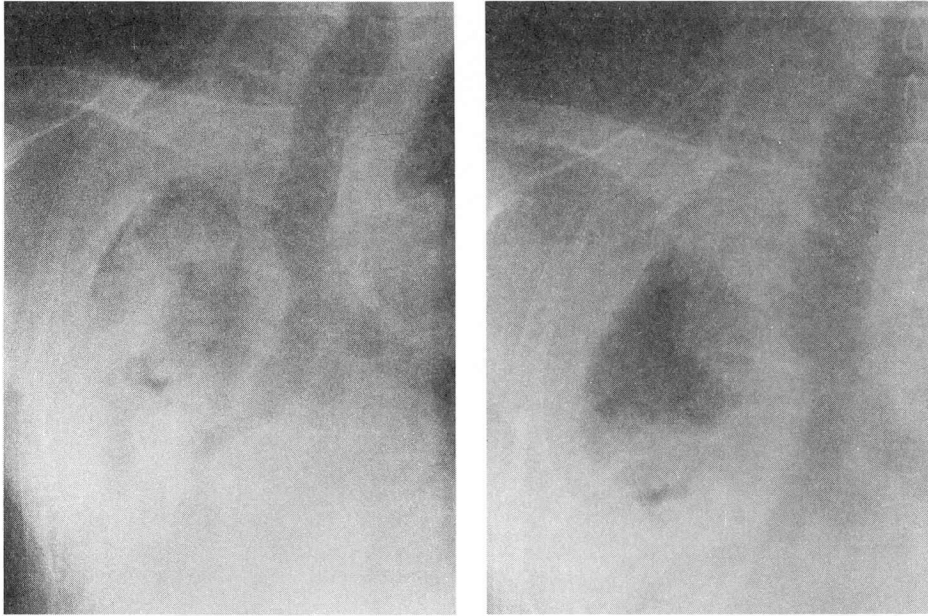


Fig. 3 Chest X-ray of patient 3 before (left) and after 16 weeks' treatment (right). The size of the fungus ball in the cavity was decreased by 40% of the pretreatment size.

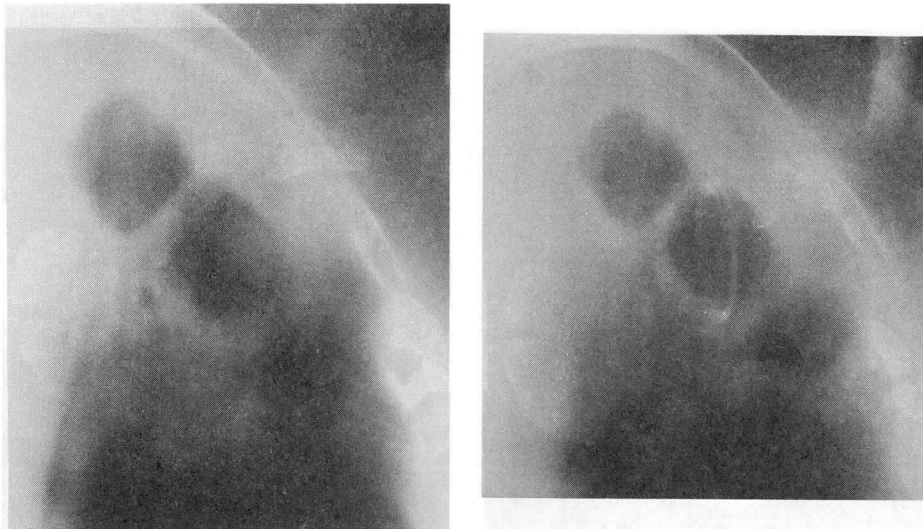


Fig. 4 Chest tomograms of patient 4 before (left) and after 6 weeks' treatment (right). The fungus ball in the cavity has disappeared, and the catheter can be seen.

ず，MCZに変更後も同様であった。薬剤注入の総投与量，投与期間共に他の5症例にほぼ匹敵していたが，90歳の受診時まで長年医療機関を受診しておらず，罹病期間の長いことが想定された。詳細は不明ながら，前述し

た菌球の変性が画像的に不変であった要因と推察されたため，治療効果は判定不能とした。

今回の検討では薬剤の投与期間を4週以上と設定した。症状の改善または消失，アスペルギルスの培養陰性化は

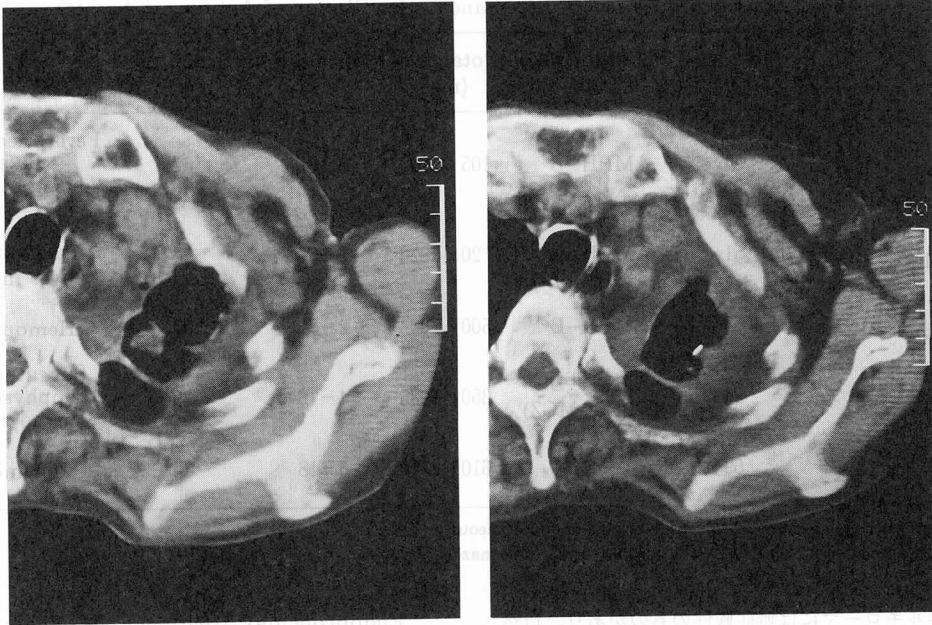


Fig. 5 Chest CT films of patient 5 before (left) and after 13 weeks' treatment (right). The fungus ball in the cavity has disappeared.

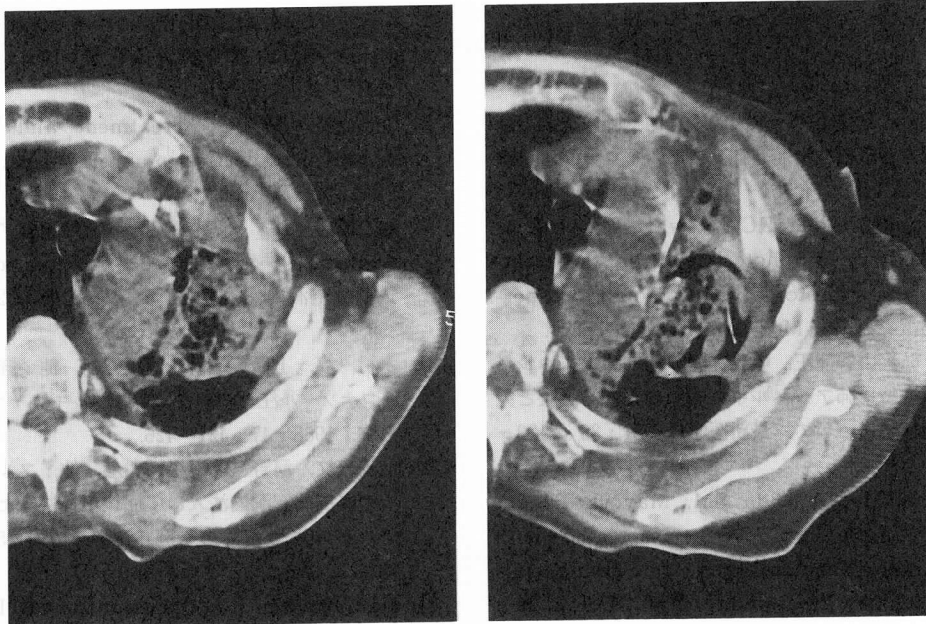


Fig. 6 Chest CT films of patient 6 before (left) and after 17 weeks' treatment (right). The volume of the fungus ball in the cavity has decreased slightly, but its size has not changed.

最低条件とし、咯血の原因と考えられる菌球縮小あるいは空洞壁肥厚の軽減がプラトーに達するまで治療を継続すべきものと考えた。しかしながら、空洞が遺残する限

り、再発、再感染の可能性は捨て切れないことから、さらに長期間におよぶ経過観察が必要である。薬剤の選択、投与量の決定とも併せ今後の課題と言えよう。

Table 3 Literature Review of Percutaneous Instillation of Antifungal Agents

Authors	Case	Mean age (yr)	Antifungal agent	Total dose (mg)	Duration (wk)	Efficacy rate (%)	Complications
Hargis et al. (1980)	6	54	AMPH-B	105-500	3-7	67	Fever, headache, nausea, pneumothorax
Okano et al. (1981)	10	51	AMPH-B	20-2820	2-56	50	Fever, pneumonia, liver injury
Shapiro et al. (1988)	6	53	AMPH-B*	500-800	2-3	100	Hemoptysis
Yamada et al. (1993)	7	54	AMPH-B (FLCZ, MCZ)	350-1085	4-16	29	Subcutaneous emphysema, hemoptysis
Present study (1994)	6	69	MCZ (FLCZ)	610-2070	6-18	83	Pneumonia

* N-acetylcysteine and aminocaproic acid were given simultaneously.
AMPH-B=amphotericin B; FLCZ=fluconazole; MCZ=miconazole.

肺アスペルギローマには無症候性のもがあり、自然寛解率が7~10%とも言われるが¹²⁾、肺結核を基礎疾患とする場合には咯血の危険度が高い¹³⁾。外科療法の適応のない有症状例に対し本法は積極的に行うべき治療法である。

文 献

- 岡野 弘, 立花昭生, 永山雅晴, 他: 肺の空洞内壁に発育する壁在性増殖型肺アスペルギローマ. 日胸疾会誌. 1989; 27: 761-767.
- Hargis JL, Bone RC, Stewart J, et al.: Intracavitary amphotericin B in the treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas. Am J Med. 1980; 68: 389-394.
- 岡野 弘, 中谷龍王, 中森祥隆, 他: 肺アスペルギルス症—特に肺アスペルギローマの薬物的治療と免疫学的反応について. 最新医学. 1981; 36: 2133-2140.
- Shapiro MJ, Albelda SM, Mayock RL, et al.: Severe hemoptysis associated with pulmonary aspergilloma: Percutaneous intracavitary treatment. Chest. 1988; 94: 1225-1231.
- 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.
- Ramirez-R J: Pulmonary aspergilloma, Endobronchial treatment. N Engl J Med. 1964; 271: 1281-1285.
- 東口隆一, 堅田 均, 阿児博文, 他: 気管支ファイバースコープによる空洞内アンホテリシンB注入法が有効であった菌球型肺アスペルギルス症 (*Aspergillus Niger*) の1例. 気管支. 1984; 6: 245-252.
- Georgiev VSt.: Treatment and developmental therapeutics in aspergillosis. Respir. 1992; 59: 291-302.
- 浜本恒男, 森 健, 渡辺一功, 他: 肺アスペルギローマに対するミコナゾール (miconazole) の経気管支空洞内注入療法. 真菌誌. 1983; 24: 348-355.
- 木村 亮, 上田英之助, 西川秀樹, 他: 経気管支的ミコナゾール注入による肺アスペルギローマの治療. 日胸. 1988; 47: 421-426.
- 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て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.
- Hammerman KJ, Christianson CS, Huntington I, et al.: Spontaneous lysis of aspergillomata. Chest. 1973; 64: 697-699.
- Shirakusa T, Ueda H, Saito T, et al.: Surgical treatment of pulmonary aspergilloma and *Aspergillus* empyema. Ann Thorac Surg. 1989; 48: 779-782.