

原 著

肺アスペルギローマに対するイトラコナゾール  
の臨床試験の共同研究成績

肺アスペルギローマ研究会

(試験総括医師：螺良英郎)

結核予防会大阪府支部大阪病院

MULTICENTER CLINICAL TRIAL OF ITRACONAZOLE IN THE  
TREATMENT OF PULMONARY ASPERGILLOMA

Pulmonary Aspergilloma Study Group

(Chief Investigator : Eiro TSUBURA\*, Director)

Itraconazole 100-200mg was orally administered to 49 patients with pulmonary aspergilloma once a day in principle immediately after breakfast. Drug concentrations in fungus balls and in aspergilloma cavities were determined in each measurable case and the data were evaluated in terms of efficacy and safety.

Overall evaluation was done considering the following 3 criteria : improvement of clinical symptoms, X-ray findings and mycological findings. The efficacy rate was 63.4% (26/41 cases).

Out of 49 cases, adverse reactions and abnormal laboratory test values were observed in 8 (16.3%) and 13 (26.5%) cases, respectively. The safety rate was 81.6% (40/49 cases).

160ng/g-4,010ng/g of itraconazole was detected in aspergilloma in 4 measurable cases. This finding showed that itraconazole had infiltrated into the fungus balls. Itraconazole was detected in aspergilloma cavities as well : drug concentration was 825ng/g and 1,020ng/g respectively.

Based on overall view of clinical effects and drug concentrations in fungus balls and in the walls of lung cavities, it is concluded that itraconazole showed efficacy in reducing the size of aspergilloma and that this drug is useful also in terms of safety.

**Key words** : Aspergillosis, Aspergilloma,  
Fungus ball, Itraconazole

キーワードズ : アスペルギルス症, アスペルギローマ,  
菌球, イトラコナゾール

別刷り請求先：  
螺良 英郎  
結核予防会大阪府支部大阪病院  
〒572 大阪府寝屋川市寝屋2276-1

\* From the Osaka Hospital, Japan Anti-tuberculosis  
Association, 2276-1, Neyu, Neyagawa, Osaka 572  
Japan.  
(Received 19 Jun. 1977 / Accepted 11 Aug. 1997)

## はじめに

経口抗真菌剤イトラコナゾール (ITCZ) の肺アスペルギローマに対する有用性について、臨床的総合評価と ITCZ 投与後の局所到達性の検討を目的として10施設での共同研究を行った。

肺アスペルギローシスのうちアスペルギローマは、肺結核残遺空洞や気管支拡張部位に定着増殖したアスペルギルスが菌球を形成し、徐々に増大し、空洞壁や周辺組織に慢性炎症を惹起し、咯血の原因となることもある難治の肺真菌症である。菌球は通常肺空洞内で遊離した状態であり、これまで外科的切除ないし抗真菌剤の経気管支局所注入法が適応とされてきた。抗真菌剤の経口投与によって、果たして局所到達して、菌球の縮小、消失をきたしうかが問題とされてきた。これまでの成績によって ITCZ はアスペルギローマにも有効であることが報告されているが<sup>1)</sup>、今回はさらにくわしく画像、臨床症状、真菌検査、抗体価等の総合評価で ITCZ の有効性を検討し、さらに ITCZ を投与後の血漿中および組織内濃度を一部症例で測定した。併せて副作用も観察、ITCZ の有効性に加えて安全性、有用性の面からも検討したので、その成績を報告する。

## 対 象

## 1. 共同研究施設

共同研究施設を表1に示した。

## 2. 症例選択の条件

- 1) 1994年9月1日から96年3月31日までの1年6カ月間に表1の施設において、外来または入院を問わず臨床症状、X線の画像、真菌学的検査およびその他の補助診断などにより、肺アスペルギローマと確定診断された患者。

- 2) 本試験の実施に先立ち、患者本人または法定代理人等本人に代わって同意をなし得る者に同意を得られたもの。

## 3) 除外規定

- ①20歳未満。
- ②ITCZ に対して過敏症の既往歴のあるもの。
- ③妊婦または妊娠している可能性のあるもの。
- ④肝臓に重篤な現症または既往歴のあるもの。
- ⑤腎、心障害のあるもの。
- ⑥試験開始前2週間以内に ITCZ を含む抗真菌剤を投与されていたもの。ただし、主治医が必要と認めた場合、継続および併用しても良い。
- ⑦その他主治医が不適当と判断したもの。

## 3. ITCZ 投与方法および投与期間

ITCZ は100~200mg (2~4カプセル) を原則として1日1回朝食直後に経口投与した。

なお、年齢、症状により適宜増減した。投与期間は、最終効果判定を4週以上、最長12カ月を目安とし、治療効果が十分に判定できるまでとした。

## 4. 菌球中薬剤濃度測定

下記に該当する症例が発生した場合、菌球または菌塊中および空洞壁中の薬剤濃度を測定した。

- 1) 臨床症状増悪等により手術療法に切り替える必要が生じ病変部を切除した場合
  - 2) 本疾患または合併症等により死亡し、剖検の適用となった場合
- また、可能な限り当日の血漿中薬剤濃度も併せて測定した。

## 5. 血漿中薬剤濃度測定

可能な症例で血漿中薬剤濃度を測定した。

原則として投与開始前、投与開始1, 3, 6, 9 および12カ月後 (または終了時) の薬剤服用直前および薬

表1 肺アスペルギローマ研究会

施設	研究担当医師
結核予防会大阪府支部大阪病院	螺良英郎* <sup>○</sup> , 小林武彦
厚生会仙台厚生病院	中井祐之
結核予防会複十字病院	杉田博宣, 尾形英雄
国立療養所東京病院	倉島篤行 <sup>○</sup>
国立療養所神奈川病院	菊地敬一, 橋詰寿律
国立療養所東名古屋病院	本多康希, 小川賢二
大阪府立羽曳野病院	木村謙太郎, 川瀬一郎, 安光 勉
国立療養所刀根山病院	小倉 剛, 伊藤正己
国立療養所近畿中央病院	坂谷光則 <sup>○</sup>
国立療養所大牟田病院	石橋凡雄, 丸山正夫

\* : 試験総括医師

○ : 判定委員

表2 総合臨床効果判定

	X線改善度	真菌学的効果	臨床症状改善度
著効	完全消失または部分消失	消失または減少	消失または改善
有効	完全消失, 部分消失または軽微縮小	何れにも増加および悪化を認めない	
	不変	消失または減少	消失または改善
やや有効	完全消失, 部分消失または軽微縮小	不変	不変
	不変	何れか一方のみが増加または悪化	
	部分増悪または増悪	何れか一方が減少または改善	
不変	不変	消失	消失
		不変	不変
悪化	その他	何れか一方のみが増加または悪化	

剤服用4時間後に採血し、測定した。

6. 効果判定

1) 臨床症状改善度

喀痰、血痰、咳嗽、咯血、発熱、菌塊喀出等の一般症状から主治医が、消失、改善、不変、悪化の4段階で評価した。

2) X線所見改善度

X線検査・CT検査の結果に基づき主治医が、完全消失、部分消失、軽微縮小、不変、部分増悪、増悪の6段階で評価した。

3) 真菌学的効果

原因真菌の消長に基づき、消失、減少、不変、増加の4段階で評価した。

4) 総合臨床効果判定

上記1)～3)を勘案し主治医が、著効、有効、やや有効、不変、悪化の5段階の判定をした。

試験終了後判定委員会を設け、個々の症例を検討して採否を決定した。総合臨床効果判定では、判定委員会で胸部X線面積変化判定基準を設定し判定した。その判定基準は、100%消失が完全消失、30%以上100%未満の減少が部分消失、10%以上30%未満の減少が軽微縮小、10%未満の縮小あるいは10%未満の増大が不変、20%未満の増大が部分増悪、20%以上の増大を悪化とした。この胸部X線面積変化によるX線所見改善度、真菌学的検査結果による真菌学的効果、臨床症状改善度から表2のごとく総合臨床効果判定をした。

7. 安全性の検討

自・他覚的な副作用と臨床検査値異常変動を勘案して、概括安全度として安全、ほぼ安全、安全性に疑問あり、安全ではないの4段階で判定した。

副作用が認められた場合には、本剤との因果関係に

ついて、なし、未確実、確実、不明の4段階で判定し、その種類、強度、性質、発現、処置、転帰などについて調査票に記入した。また、臨床検査値の異常変動が認められた場合には因果関係について、なし、未確実、確実、不明の4段階で判定した。

8. 有用性

総合臨床効果および概括安全度を勘案し、極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階で判定した。

成 績

1. 症例構成

本試験の症例の内訳を図1に示した。

総症例数は49例であり、判定委員会による検討の結果、除外例とされた症例が6例、脱落例とされた症例が2例であった。その結果、安全性評価対象症例とし

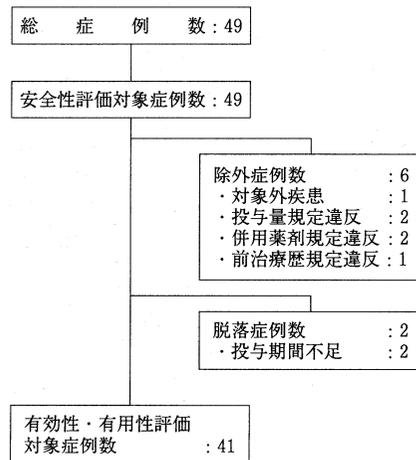


図1 症例の内訳

表3 患者背景因子

		例数
性別	男	30
	女	11
年齢	30~39	2
	40~49	3
	50~59	8
	60~69	23
	70~	5
治療開始時入院, 外来別	入院* <sup>1</sup>	33
	外来	8
重症度	軽症	10
	中等症	30
	重症	1
罹病期間(年)	1未滿	22
	1~3	6
	3以上	13
検出真菌	<i>Asp. fumigatus</i> * <sup>2</sup>	19
	<i>Asp. flavus</i>	3
	<i>Asp. niger</i>	1
	<i>Asp. fumigatus, Asp. flavus, Asp. niger</i>	1
	<i>Aspergillus sp.</i>	9
	同定できず	8
基礎疾患	肺結核	21
	肺結核以外の呼吸器疾患	9
	塵肺	(2)
	塵肺, 気管支炎	(1)
	肺嚢胞症	(1)
	呼吸不全	(2)
	喘息	(1)
	肺線維症	(1)
	非定型抗酸菌感染症, 糖尿病	(1)
	その他	3
	糖尿病	(1)
	アルコール性肝炎	(1)
薬物性肝炎	(1)	

\*1: 1部症例は, 退院後に外来通院, 入院を繰返した例がある

\*2: *Asp.* = *Aspergillus*

て49例, 有効性評価および有用性評価対象症例として41例が採用された。

除外症例6例は, 対象外疾患1例, 投与量規定違反2例, 併用薬剤規定違反2例, 前治療歴規定違反1例であり, 脱落症例2例は投与期間不足(投与期間4週未滿)と判定された症例であった。

## 2. 患者背景

有効性評価解析対象症例41例の患者背景を, 性, 年齢, 治療開始時入院, 外来別, 重症度, 罹病期間, 検出真菌, 基礎疾患について表3に示した。

治療開始時入院, 外来別では, 入院の割合が33例(80.5%)と高かった。

重症度は, 中等症が最も多く30例(73.2%)を占め, 罹病期間は, 1年未滿が22例(53.7%)と最も多かつ

た。

検出真菌別では, *Asp. fumigatus*が19例(46.4%)と最も多く, 約半数を占めた。

基礎疾患では, 基礎疾患ありとされた症例は33例(80.5%)で, 肺結核症を有する症例が最も多かった。

## 3. 臨床効果

### 1) 臨床症状改善度

臨床症状改善度の判定結果を表4に示した。

表4 臨床症状改善度

消失	改善	不変	悪化	検討症例数	改善以上(%)
5	23	10	3	41	28/41(68.3)

有効性評価対象41例における臨床症状の改善度は, 消失5例, 改善23例, 不変10例, 悪化3例で, 改善

表5 X線所見改善度

完全消失	部分消失	軽微縮小	不変	部分増悪	増悪	検討症例数	軽微縮小以上(%)
0	15	9	12	4	1	41	24/41 (58.5)

以上と判定された改善率は68.3% (28/41例)であった。

## 2) X線所見改善度

X線所見改善度を表5に示した。

胸部X線面積変化判定基準によるX線所見の改善度は、完全消失0例、部分消失15例、軽微縮小9例、不変12例、部分増悪4例、増悪1例で、軽微縮小以上と判定された改善率は58.5% (24/41例)であった。

## 3) 真菌学的効果

41例のうち、真菌学的効果が判定可能であった36例について結果を表6に示した。

表6 真菌学的効果

消失	減少	不変	増加	検討症例数	消失(%)
16	0	20	0	36	16/36(44.4)

消失16例で、消失率は44.4% (16/36例)であった。検出真菌別の消失率は、*Asp. fumigatus* 41.1% (7/17例)であり、*Asp. flavus* 3例および*Asp. niger* 1例では全例消失、*Asp. fumigatus*, *Asp. flavus*, *Asp. niger*の混合感染の1例では効果はなかった。

## 4) 総合臨床効果

臨床症状改善度、X線所見改善度、真菌学的効果を総合した総合臨床効果を表7に示した。

表7 総合臨床効果

著効	有効	やや有効	不変	悪化	検討症例数	有効以上(%)
7	19	3	8	4	41	26/41(63.4)

総合臨床効果評価対象例の41例中、著効7例、有効19例、やや有効3例、不変8例、悪化4例で、全体での有効率は63.4% (26/41例)であった。

## 5) 症例提示

総合臨床効果が有効のうちX線所見改善度が部分消失であった1例を提示する。症例は73歳の男性。20歳代で肺結核と診断された。3年前から血痰が出現し、CT上で菌塊も認められた。1カ月前に咯血があり、気管支鏡にて菌塊周辺を生検し、組織学的にアスペルギルス菌集落を認めた。さらに、咯痰培養で*Asp. fumigatus*が検出された。ITCZ投与前の胸部X線所見は、図2と図3(CT)のように左肺尖部に厚い壁を有する空洞と内部に菌球塊を認め

た。ITCZ 200mg/日投与5カ月で図4と図5(CT)のように菌塊の縮小を認めている。投与直後より血痰、咯血は消失した。副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

## 4. 菌球中薬剤濃度

菌球中薬剤濃度の測定結果を表8に示した。

測定可能であったのは、手術を施行した5例であった。そのうち4例において、ITCZが菌球内に移行していることが確認された。2例において空洞壁の薬剤濃度も測定され、825ng/g、1,020ng/gといずれもITCZが移行していることが確認された。

同時に5例すべてで血漿中薬剤濃度が測定され、いずれも300ng/mlを超える値を示した。

## 5. 血漿中薬剤濃度

ITCZおよび活性代謝物であるOH-ITCZの血漿中薬剤濃度が100mg投与群で12例、200mg投与群で8例が測定された。投与開始後1カ月目には、100mg投与群では投与直前値でITCZ 220±162ng/ml、OH-ITCZ 404±322ng/ml、投与後4時間値ではITCZ 338±189ng/ml、OH-ITCZ 546±341ng/mlを示し、200mg投与群では、投与直前値でITCZ 984±567ng/ml、OH-ITCZ 1,238±391ng/ml、投与後4時間値では、ITCZ 1,268±473ng/ml、OH-ITCZ 1,701±536ng/mlを示した。

## 6. 安全性

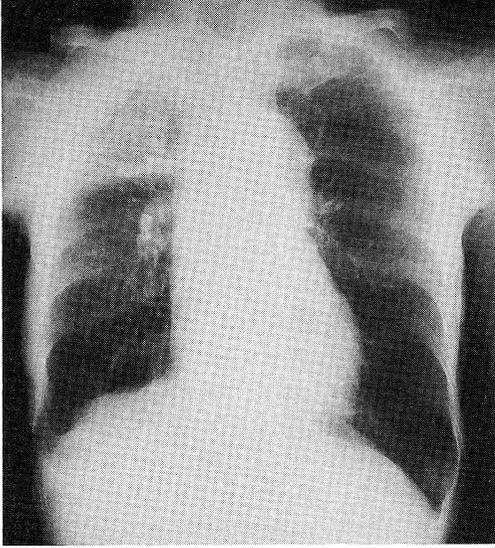
### 1) 副作用

安全性評価対象例49例中、主治医がITCZとの因果関係を、确实、未确实または不明と判定した副作用は、表9に示したように8例がみられ、16.3% (8/49例)の発現率であった。痙攣が1例にみられたが、この症例はITCZ投与後、食欲不振、発熱がみられたため抗パーキンソン剤、抗結核剤、抗生物質を併用し、併用後に痙攣が発生、ITCZと抗パーキンソン剤の投与中止により15日目に回復している。

### 2) 臨床検査値異常変動

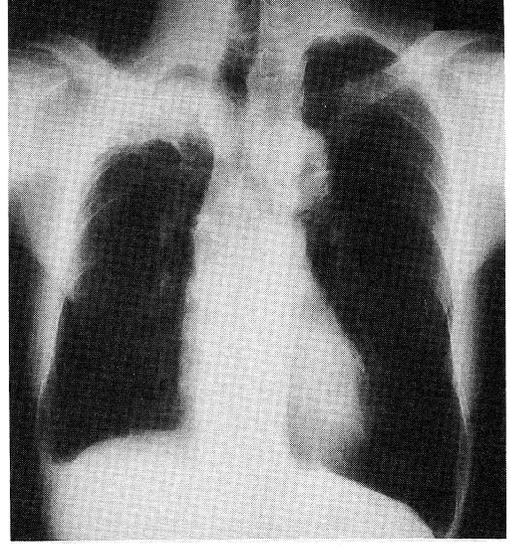
安全性評価対象例49例中、主治医がITCZとの因果関係を、确实、未确实または不明と判定した臨床検査の異常変動は表10に示したように13例にみられ、26.5% (13/49例)の発現率であった。いずれも軽微あるいは各施設の基準値範囲内の変動である等、特に問題となる異常変動はみられなかった。

### 3) 概括安全度



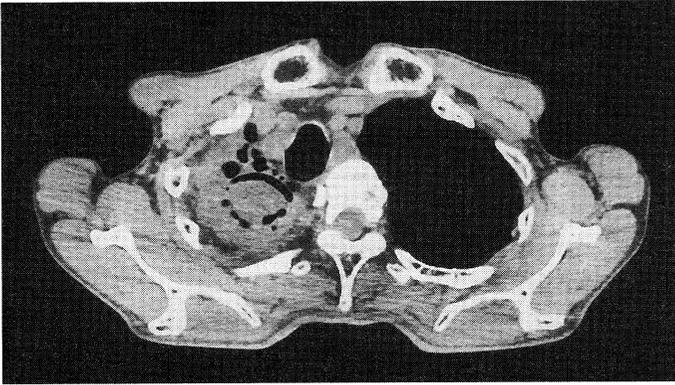
(95/10/11)

図2 ITCZ 投与前 X線像



(96/3/28)

図4 ITCZ 投与後 X線像



(95/10/13)

図3 ITCZ 投与前 CT像



(96/4/10)

図5 ITCZ 投与後 CT像

表8 菌球中薬剤濃度

1日投与量 (mg)	投与期間 (日)	菌球中濃度 (ng/g)	血漿中濃度 (ng/ml)
200	174	4,010	922
200	16	160	391
100	30	600	322
100	110	—	355
100	18	820	888

・測定日は投与終了時または投与終了1日目  
 ・—: 検出限界 (50ng/g) 以下

上記の副作用および臨床検査値異常変動を勘案して判定した概括安全度は、安全性評価対象例49例中、安全40例、ほぼ安全6例、安全性に疑問あり2例、安全でない1例であった。

#### 7. 有用性

総合臨床効果および概括安全度を勘案して判定した有用性は、有用性評価対象例41例中、きわめて有用3例、有用23例、やや有用3例、有用性なし12例で、全体の有用率は63.4% (26/41例) であった。

#### 考 察

肺アスペルギローマはアスペルギルス症でも特異な臨床病型であるとともに、従来の抗真菌剤では難治とされている。既往の疾患により肺実質が傷害された部位にアスペルギルス属が経気道的に侵入、定着、増殖して菌球を形成すると、長期間無症状ないし軽微な症状のみで残存する例もあるが<sup>2)</sup>、血痰から咯血、発熱、膿性痰等の症状が頑固に持続する例もかなりある<sup>2)</sup>。さらに菌球部周辺にも湿潤病巣を作り、致死に至ることもある<sup>2)</sup>。

病巣が限局していて、残余肺が健全な例では外科的切除も適応となるが<sup>2)</sup>、一般に陳旧性の結核病変によって周囲の癒着、肥厚も著しく<sup>2)</sup>、切除にあたって出血量も多く、低肺機能もあり、長時間におよぶ手術に耐えないこともある<sup>2)</sup>。近年、空洞切開筋肉充填法等<sup>2)</sup>の侵襲のない外科治療の検討もなされているが、いずれにしても外科的切除の適応は通常限定される。

内科的治療法としては、抗真菌剤の全身投与ないし経気道的菌球部病巣内への局所投与がこれまで行われている。抗真菌力の強いアムホテリシン B (AMPH) は、空洞内直接投与も行われ、症例を選べば約50%に近い有効性も得られている<sup>3)</sup>。AMPHの全身的投与は、重篤な副作用を招くために治療効果は期待しにくい。5-FCの経口投与は副作用が少なく、本剤単独で山村ら<sup>4)</sup>によれば、平均5.5カ月の投与期間で有効率は30%であったといわれる。さらに、フルコナゾール (FLCZ) は副

表9 副作用の内訳

安全性評価対象例数	49
副作用発現例数	8
副作用発現率 (%)	16.3
副作用の内訳	
消化器症状	5
頭重感	1
めまい	1
痙攣発作	1

表10 臨床検査値異常

臨床検査値評価対象例数	49		
臨床検査値異常発現例数	13		
臨床検査値異常発現率 (%)	26.5		
血液検査			
白血球数	5	血液生化学	
好中球	3	総蛋白	1
好酸球	4	総ビリルビン	1
リンパ球	2	GOT	5
単球	1	GPT	3
異形リンパ球	1	γ-GTP	2
ヘモグロビン値	2	Al-p	3
血小板数	1	LDH	2
尿検査		総コレステロール	1
蛋白陽性	1	CRP	5
		クレアチニン	1
		カリウム	2
		クロール	1

作用も少なく、経口、静注ともに投与可能であって、有効血中濃度も得られるので、高本ら<sup>5)</sup>によると多施設共同臨床試験成績では肺アスペルギローマ52例に対し総合臨床効果は40%が有効以上であったと報告している。

イトラコナゾール (ITCZ) は、トリアゾール系抗真菌剤として最近もっとも注目されている。このものは、親脂質性で経口での良好な吸収性、広範囲な組織分布、とくに血漿より数倍に達する組織内濃度、長い半減期、哺乳類の薬物代謝系を阻害しないなどの特徴を有する<sup>6)</sup>。

今回、われわれはITCZが肺アスペルギローマ例に臨床効果を示すかどうかとともに、果たしてITCZの病巣部への到達性があるかどうか、そして、ITCZの肺アスペルギローマ治療にあたっての有用性について10施設で共同研究を行った。ITCZ 50mg カプセルを1日投与量100-200mgで肺アスペルギローマ49症例を対象にしたが、脱落、除外などにより有効性評価対象は41例となっ

た。

特に今回の検討では、客観評価の基準となる胸部 X 線について、全施設より投与前、投与後の肺 X 線フィルムを判定委員会に集め、病巣面積の実測を基にし、判定委員会での客観的な改善度の総合判定評価を行った。すなわち、主治医評価による臨床症状改善度、委員会判定による X 線所見改善度、喀痰内の真菌培養による真菌学的評価の 3 つを一定基準の下に総合し客観的な総合臨床効果 (表 2) を行った。その結果、著効 7 例、有効 19 例で全体の有効率は 63.4% という成績であった。

これまでの各種抗真菌剤による臨床検討とは効果判定基準が同一ではないので一概に比較はできないが、本研究における ITCZ 有効率の 63.4% は従来のものに比較してきわめて優れた成績であり、肺アスペルギローマの抗真菌剤内服治療効果を裏付ける成績といえる。

ところで、今回の研究の主な課題は肺アスペルギローマに ITCZ を経口投与して菌球の縮小、消失の有効性が、ITCZ が吸収後有効血漿中濃度を維持しつつ、空洞壁から菌球部に移行し、局所濃度が抗アスペルギルス効果を発揮しうるまで上昇するかどうかである。理論上、あるいは実験モデルではその測定は可能であっても臨床上で測定し、実証することは実際上きわめて困難である。にもかかわらず、手術例、剖検例で菌球部の濃度を 5 例も測定しえたのは、まさに貴重な成果であった。

すなわち今回の検討で、ITCZ 血漿中濃度は投与 1 カ月目には定常状態に達し、投与 4 時間後値は 100mg/日群でも平均 220ng/ml、200mg/日群では平均 984ng/ml の成績を得た。ITCZ の 200mg/日を 174 日間投与後、外科切除を行った例での血漿中濃度は 922ng/ml であったのに対し、切除菌球内濃度は 4,010ng/g に達し血漿中濃度の 434.9% であった。すなわち少数例ではあるが、ITCZ が菌球への有効性を示していると推定しうる成績であった。FLCZ も組織内濃度が血中より高いとされ松島ら<sup>7)</sup>により血中の 40% から 138% と報告されているが、ITCZ はさらに高い組織内あるいは菌球内濃度に達していると考えられた。丹羽ら<sup>8)</sup>も、やはり菌球中の ITCZ が血中の 350% に達した例を報告し、菌球が空洞壁と連続性を持つこと、あるいは空洞内の脂質の多い液性成分を通じて菌球に移行する可能性を述べている。こ

れらを総括して、本研究班の課題である ITCZ の有効性への実証に大きい成果があったと言えよう。

さらに、ITCZ の有用性については安全性、副作用の面からも課題が残っている。安全性については 49 例中 8 例 (16.3%) に何らかの副作用がみられたが、主な副作用は軽度の食思不振であり重篤なものはみられなかった。

アスペルギローマの治療には長期連続投与が望まれ、本検討での最長投与期間は 200mg/日を 366 日であったが、長期投与でも安全性に特に問題のなかったことは、今後症例を選べば切除によらずとも ITCZ の経口投与で難治といわれるアスペルギローマに効果が期待しうると考えられる。

## 文 献

- 1) Itraconazole 内科領域研究班：新経口抗真菌剤 Itraconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績。基礎と臨床。1991；25 (2)：585-616。
- 2) 米田良蔵：肺アスペルギルス症の臨床—その診断と治療について—。日胸。1969；28：171-187。
- 3) 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 (11)：2133-2140。
- 4) 山村淳平，杉田博宣，森 享：肺アスペルギローマの内科治療。日胸。1987；46 (8)：639-645。
- 5) 高本正祇，石橋凡雄，篠田 厚，他：呼吸器科領域における深在性真菌症に対するフルコナゾールの臨床的検討。Jpn J Antibiot. 1994；47 (9)：1145-1159。
- 6) Heykants J, Michiels M, Meuldermans W, et al.: The pharmacokinetics of itraconazole in animals and man: an overview. J. R. Prous Science Publishers. 1987：223-249。
- 7) 松島敏春，池田博胤，富澤貞夫，他：真菌感染症に対する Fluconazole の臨床的検討。Jpn J Antibiot. 1989；42：153-163。
- 8) 丹羽 宏，山川洋右，近藤 薫，他：菌球中で itraconazole が高濃度を示した肺アスペルギルス症の 1 例。日胸疾患誌。1996；34 (1)：67-70。