

<原 著> 第43回 日本赤十字社医学会総会 優秀演題

Voriconazole による慢性肺アスペルギルス症治療例の検討

日本赤十字社医療センター 呼吸器内科¹⁾ 感染症科²⁾

守屋敦子¹⁾ 石川理恵¹⁾ 増永愛子¹⁾ 森本耕三¹⁾ 神宮浩之¹⁾

安藤常浩²⁾ 生島壮一郎¹⁾ 折津 愈¹⁾

The clinical study of cases with chronic pulmonary aspergillosis treated by voriconazole

Atsuko MORIYA, Rie ISHIKAWA, Aiko MASUNAGA, Kouzo MORIMOTO

Hiroyuki KAMIYA, Tsunehiro ANDO, Souichiro IKUSHIMA, Masaru ORITSU

Respiratory medicine, Japanese red cross medical center

Infectious disease, Japanese red cross medical center

Key words: 慢性壊死性肺アスペルギルス症, アスペルギローマ, ギリコナゾール

背 景

易感染者の増加に伴い日和見感染症としてのアスペルギルス症も増加している。Aspergilloma や Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) などの慢性肺アスペルギルス症においても、慢性の経過で進行し治療抵抗性となり、不幸な転帰をとることはしばしば経験する。近年、新規抗真菌薬の登場によりアスペルギルス症の治療戦略は変わりつつある。肺アスペルギルス症に有効な抗真菌薬として、従来の Amphotericin B (AMPH-B), Flucytosine (5-FC), Itraconazole (ITCZ), Micafungin (MCFG) に加え、本邦でも2005年から Voriconazole (VRCZ), 2006年から Liposomal AMPH-B (L-AMB) の使用が可能となった。VRCZ は侵襲性肺アスペルギルス症に対して AMPH-B よりも優れた成績を示したことから第一選択薬とされており¹⁾、アスペルギルス症治療において最も期待されている薬剤といえる。しかし、慢性肺アスペルギルス症に対する十分なエビデンスはまだない。今回当院における慢性肺アスペルギルス症に対する VRCZ 投与例について、臨床的有用性を検討したので報

告する。

対象・方法

以下の診断基準を満たし、2週間以上 VRCZ を投与し臨床的に評価が可能であった症例を対象とした。診断基準は「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」を参考とした²⁾。発熱、咳嗽、喀痰、血痰などの症状を有し、かつ空洞、Fungus ball, 浸潤影などの画像所見を呈し、かつ喀痰培養にて *Aspergillus sp.* を検出あるいは血清診断が陽性（血清ガラクトマンナン抗原、またはアスペルギルス沈降抗体のいずれか陽性）の症例を対象とした。対象症例数は15例（男性11例、女性4例）、年齢は28～95才（平均62.4才）であった。肺アスペルギルス症としての病型は CNPA 14例、アスペルギローマ1例であった。全例が何らかの基礎疾患を有し、結核の既往を有するもの（old Tbc）が10例と最も多く、10例中結核治療終了後数年以内の発症（post Tbc）が3例であった。次いで、非結核性抗酸菌症（NTM）が3例、COPD、糖尿病が2例、その他塵肺、食道癌などであった（表1）。

診断に関して、喀痰培養にて真菌同定を得た

表1 対象症例の臨床背景

No	年齢	性別	病型	基礎疾患	菌種	Asp.Ag	Asp.Ab	β -D-グルカン (pg/ml)
1	28	F	CNPA	post Tbc	<i>A. fumigatus</i>	0.4	(+)	55
2	65	M	CNPA	塵肺, COPD, NTM	<i>A. niger</i>	0.2	(+)	16.7
3	60	M	CNPA	DM	<i>A. fumigatus</i>	0.1	(+)	12.9
4	36	M	CNPA	post Tbc	(-)	0.6	(+)	<5.0
5	78	M	CNPA	old Tbc	<i>A. fumigatus</i>	0.3	(+)	12.6
6	51	M	CNPA	COPD	<i>A. fumigatus</i>	0.1	(+)	12.7
7	72	M	CNPA	old Tbc, 食道癌, DM	<i>A. fumigatus</i>	0.4	(+)	26
8	74	M	Aspergilloma	Old Tbc	<i>A. fumigatus</i>	3.2	(+)	98.9
9	56	F	CNPA	NTM	(-)	4.5	(-)	<5.0
10	71	M	CNPA	old Tbc, DM	<i>A. fumigatus</i>	2.6	(+)	39.2
11	56	F	CNPA	post Tbc	<i>A. fumigatus</i>	0.2	(+)	<5.0
12	64	M	CNPA	NTM	<i>A. fumigatus</i>	1.2	(+)	7.2
13	95	M	CNPA	Old Tbc	(-)	3.2	(+)	15.6
14	65	F	CNPA	Old Tbc	<i>A. fumigatus</i>	1.2	(+)	7.2
15	65	M	CNPA	Old Tbc	(-)	0.1	(+)	7.5

Asp.Ag: ガラクトマンナン抗原

Asp.Ab: アスペルギルス沈降抗体

ものは11例あり, 10例は *A. fumigatus*, 1例が *A. niger* であった。血清診断では沈降抗体は14例で陽性, 1例のみ陰性であった。ガラクトマンナン抗原は以前の Cut off 値1.0でみた場合, 6例で陽性を示した。 β -D-グルカン値はすべてMK法を用いて測定し, 4例にのみ有意な上昇を認めた(表1)。

治療効果は, 症状, 画像所見の改善, 菌学的効果(菌消失), 血清診断の改善をもとに判定した。判定基準は, 画像所見の改善かつ, 症状・菌消失・血清学的検査の少なくともいずれかが改善したものを有効, 画像所見が不変もしくは改善があるが, 症状・菌消失・血清学的検査のいずれも悪化したものを不変, 画像所見の悪化を認めたものを悪化とした。また同時に, 副作用の種類やその発現頻度についても検討をおこなった。

結 果

1) VRCZ の臨床効果

VRCZ 投与期間は2週間から17ヶ月とさまざまであった。効果判定については, 有効9例(60%), 不変5例(33%), 増悪1例(7%)であった。転帰としては, 有効例9例中5例はVRCZ継続治療, 1例はVRCZ投与終了, その他3例はITCZに変更し, うち2例は投与継

表2 VRCZ の臨床効果

No	VRCZ 投与期間	効果判定	転 帰
1	17m	有効	治療継続 (ITCZ 変更)
2	16w	有効	治療継続 (VRCZ)
3	5w	不変	治療継続 (ITCZ 変更)
4	5w	有効	終了 (ITCZ 変更後)
5	2w	不変	死亡 (ITCZ 変更後)
6	4w	不変	終了 (ITCZ 変更後)
7	8w	不変	死亡 (ITCZ, AMPH-B 後)
8	14w	有効	終了
9	12m	有効	治療継続 (VRCZ)
10	2w	増悪	死亡 (MCFG, L-AMB 後)
11	7m	有効	治療継続 (ITCZ 変更)
12	3m	有効	治療継続 (VRCZ)
13	9m	有効	治療継続 (VRCZ)
14	6m	不変	終了
15	6m	有効	治療継続 (VRCZ)

w: 週, m: 月

続, 1例は治療終了となった。不変と判定した5例では, いずれもITCZなど他の抗真菌薬に変更し, 2例は死亡, 1例は投与継続, 1例は治療終了となった。増悪と判定された1例はMCFG, L-AMBなどで治療継続されたがその後死亡の転帰となった(表2)。

2) 副作用の種類と頻度

羞明などの視覚障害が7例(47%)と最も高率に認められた。いずれの症例も投与を継続し, 比較的早期から症状の軽減を認めた。肝障害は6例(40%)に認められた。その他, 右心

表3 出現した副作用

症状	例数	転帰
視覚障害（羞明など）	7例（47%）	すべて経過中に軽快 全例投与継続
肝障害 （ALP, γ GTP など胆道系酵素の上昇）	6例（40%）	投与中止にて軽快（5例） 減量（400→200mg）にて軽快（1例）
右心不全増悪	1例（7%）	投与中止にて軽快
皮疹	1例（7%）	投薬中止にて軽快
不眠・悪夢	1例（7%）	減量（400→200mg）にて軽快
高 K 血症	1例（7%）	減量（300→200mg）にて軽快

表4 肝障害の詳細

No	投与量 (mg)	投与期間	GOT/GPT (IU/L)	ALP/ γ GTP (IU/L)	転帰
3	500	1m	30/18	119/377	中止（他剤へ変更）
6	400	2w	37/26	297/189	中止（他剤へ変更）
7	600	2m	59/33	836/499	中止（他剤へ変更）
8	400	1m	100/42	318/239	減量で軽快（→300mg）
11	200	5m	173/223	492/72	中止（他剤へ変更）
12	400	3w	28/21	405/263	中止（他剤へ変更）

w：週，m：月

不全の増悪が1例，皮疹が1例，不眠・悪夢が1例，高 K 血症が1例（各7%）認められた。右心不全増悪，皮疹を認めた2例は投与中止で改善を認めた。不眠・悪夢，高 K 血症を認めた2例はいずれも投与量の減量にて症状の改善をみた（表3）。

肝障害を認めた症例では，肝障害出現までの投与期間は2週間から5ヶ月間とさまざまであった。いずれもトランスアミナーゼの上昇よりむしろ，ALP， γ GTP などの胆道系酵素の上昇が優位な所見であった。重篤なものではなく，5例は投与中止にて肝機能の改善を認め，1例は投与量減量で改善を認めた（表4）。

症例提示

症例1 28歳女性

結核治療後に CNPA を発症し，2006年2月から VRCZ 300mg を開始。空洞壁および周囲の陰影の改善を認めた。

症例2 65歳男性

2005年12月 CNPA 発症。ITCZ，MCFG 投与も改善乏しく，L-AMB，空洞内 AMPH 注入療法施行し，これにてやや軽快。その後2006年9月から VRCZ 200mg 単剤治療によりさらに改善を認めた。

症例8 74歳男性

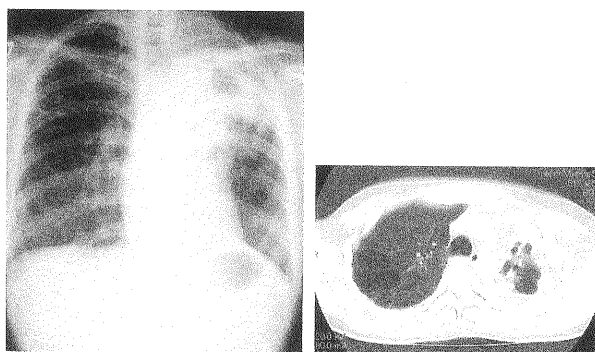
発見後6年間，無症状であったアスペルギローマ。発熱，血痰が出現し2005年から1年間 ITCZ を投与したが改善なく，2006年4月 VRCZ 300mg 開始。症状改善， β -D-グルカン低下，および画像上 fungus ball の軽度縮小を認めた。

症例11 56歳女性

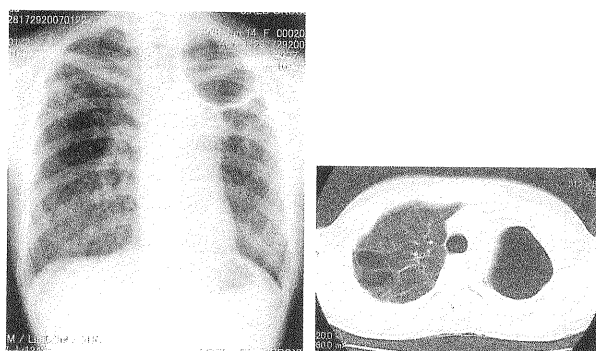
結核治療後経過観察中に CNPA 発症。CT 上空洞壁の肥厚および fungus ball 様の隆起性病変を認めた。2006年12月より VRCZ 300mg 初回治療開始し，画像の軽快あり。

考 察

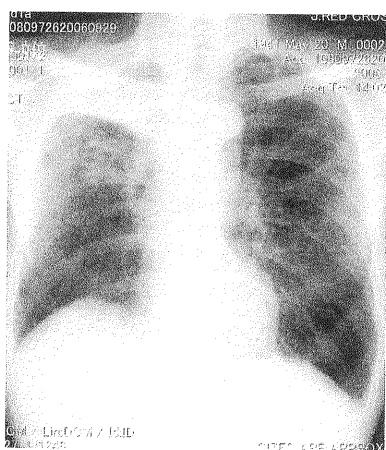
近年，医学の進歩に伴い抗がん剤治療，ステロイド剤をはじめとする免疫抑制剤投与による免疫抑制状態や糖尿病，心不全，呼吸不全，肝疾患などの慢性疾患，さらに高齢による免疫能の低下した易感染者は増加傾向にある。アスペルギルス感染症においては，血液疾患患者などでよくみられる侵襲性肺アスペルギルス症（IPA）のみならず，アスペルギローマや慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）などの慢性肺アスペルギルス症も臨床上注目される感染症の一つとなってきた。アスペルギルス感染症では診断はもとより，その治療は困難を極



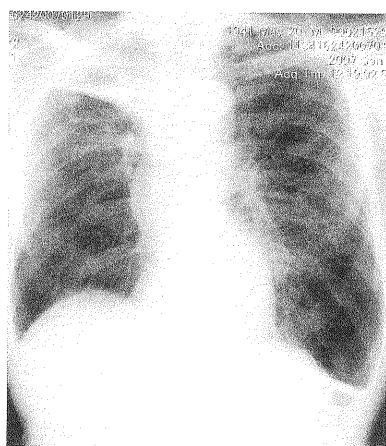
症例 1 2006年 2月



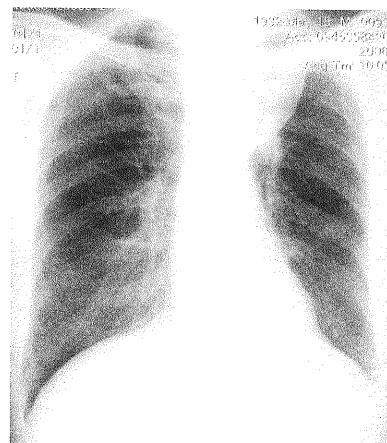
症例 1 2007年 1月



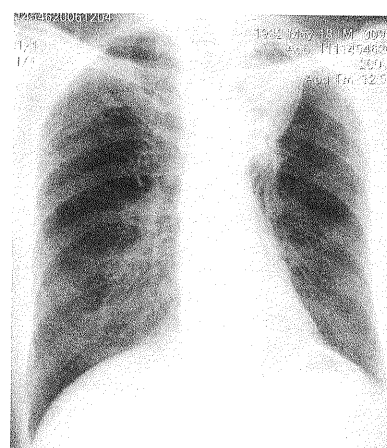
症例 2 2006年 9月



症例 2 2007年 1月



症例 8 2006年 4月



症例 8 2006年12月



症例11 2007年 1月初旬



症例11 2007年 1月末

めることが多く、これまでは有効な抗真菌薬も限られていた。

しかしながら近年、抗アスペルギルス活性を有する抗真菌薬が次々と開発され、本邦においても使用可能となり、アスペルギルス感染症の治療に期待がよせられている。なかでも VRCZ は最も期待される薬剤の一つといえる³⁾⁴⁾。2007年に改定された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」が出されたことによって深在性真菌感染症の臨床のレベルアップと標準化がなされようとしており、とくに治療に関しては、EBM に基づいて治療推奨薬を示している。アスペルギルス感染症においては、IPA に対しては VRCZ が第一選択薬にあげられている。しかしながら CNPA の治療においてはいずれの抗真菌薬もエビデンスレベルが低く、各抗真菌薬が併記されている状態である。そこで今回は、慢性肺アスペルギルス症に対する VRCZ の有効性について自験例を用いて評価を行った。

治療効果については、有効9例（60％）で、国内第Ⅲ相試験の有効率とほぼ同等であった。これまで慢性肺アスペルギルス症に対する VRCZ 投与の検討報告はほとんどなされていないが、最近萩原らは45例の CNPA 症例に対し30例（67％）で有効であったと報告している⁵⁾。本検討においては、有効の条件として画像所見の改善を必須としていることで、やや厳しい効果判定であったと考えられるが、これまでと同等の有効率が示された。しかしながら転帰については、3例の死亡例を認めている。先の報告においても45例中14例が死亡に至っており、VRCZ の有効性にも関わらず CNPA の予後が不良であることも示された。

一方、副作用については視覚障害が7例（47％）、肝障害6例（40％）、その他、右心不全の増悪、皮疹、不眠・悪夢、高K血症をそれぞれ1例（各7％）ずつ認めた。視覚障害はこれまでの報告と同様、比較的短期に自然経過したが、不眠・悪夢、高K血症を認めた2例は投与量の減量を要し、右心不全増悪、皮疹を認めた2例については投与継続が困難であっ

た。

肝障害については比較的頻度が高く、いずれもトランスアミナーゼの上昇よりむしろ、ALP、 γ -GTP などの胆道系酵素の上昇が優位な所見であった。これまでの海外の報告では肝障害は10–20％程度⁶⁾⁷⁾⁸⁾、国内の市販後調査でも数％にみられると報告されているが、先の CNPA45例の報告では28％、今回の調査でも40％と高頻度であった。しかしいずれも投与中止や減量で改善が見られており、重篤な症例はなく、肝機能を定期的にフォローすることで、安全に使用できると考えられる。

今回の検討によって慢性肺アスペルギルス症における VRCZ の有効性について証明できた。しかしながらその後の転帰まで考慮すると、まだ予後不良な疾患といえる。慢性肺アスペルギルス症の場合、その大半の患者は高齢であり、体力のみならず、免疫能としても低下している状態である。さらには多くは基礎疾患を有するがために、とくに陳旧性肺結核、COPD、非結核性抗酸菌症などにおいては、肺の既存構造の改変により肺末梢の免疫能と気道クリアランスおよび血流の低下が考えられる。とくにアスペルギローマや空洞内に菌塊を有する CNPA の場合には菌体への薬剤移行が極めて悪いことが予測される。ゆえに慢性の病態を引き起こし、十分な抗真菌活性を有する薬剤が投与されても効果が不十分で長期の治療期間を要し、予後不良となることが考えられる。

VRCZ は点滴から内服治療へのいわゆるスイッチ療法が可能であり、急性から慢性の病態まで広くカバーできる抗真菌薬である。今後 CNPA などの慢性肺アスペルギルス症において更なるエビデンスの集積が待たれる。

ま と め

慢性肺アスペルギルス症において VRCZ の有効性が示された。視覚障害、肝障害などを含め、多彩な副作用の出現に十分な注意が必要であるが、従来の抗真菌薬と比較しても、現在最も期待される薬剤といえる。しかしそのエビデンスは未だ不足しており、今後さらなる大規模

比較試験が必要である。さらには慢性肺アスペルギルス症は予後不良の疾患であり、その改善のためには、血中濃度測定を用いた適正使用や、他の抗真菌薬との併用療法などについても新たな検討が望まれる。

参考文献

- 1) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al.: Voriconazole versus Amphotericin-B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347 : 408-15, 2002.
- 2) 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2007. 協和企画, 東京 : 77-81, 2007.
- 3) Ando T, Shibuya K.: Clinical management of pulmonary aspergillosis. *JMAJ* 48 : 601-6, 2005.
- 4) 安藤常浩, 守屋敦子, 渋谷和俊. アスペルギルス症. *日本臨床* 66 : 2345-9, 2008.
- 5) 萩原恵理, 関根朗雄, 高橋宏, 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. *日本呼吸器学会雑誌* 46 : 864-9, 2008.
- 6) Jain LR, Denning DW: The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *J Infect* 52 : e133-7, 2006.
- 7) Camuset J, Nunes H, Dombret MC, et al.: Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest* 13 : 1435-41, 2007.
- 8) Pascual A, Calandra T, Marchetti O, et al.: Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 46 : 201-11, 2008.