

症 例

菌球型より侵襲型へ進展し、イトラコナゾールが奏功した
肺アスペルギルス症の1例

中川 義久 島津 和泰 蛭原 桃子 阿萬久美子

要旨：症例は65歳，男性．湿性咳嗽，血痰で当科入院となった．胸部X線で両上肺野に陳旧性肺結核の像と左上肺野に菌球像を認めた．強い炎症反応と膿性痰を認め，喀痰より持続して *Aspergillus niger* のみが分離された．菌球周囲より浸潤影が出現し，血清アスペルギルス抗原が陽性のため，菌球型より侵襲型へと進展した肺アスペルギルス症と診断した．fluconazole で治療開始したが，軽快なく，胸部X線像の増悪を認めたため，amphotericin-B の経静脈的投与を開始したが重篤な低カリウム血症のため中止．itraconazole の内服投与で自覚症状，炎症反応，胸部X線ともに軽快していった．

組織侵入型肺アスペルギルス症で itraconazole が有効であった報告は本邦では少なく，貴重な症例であると考えられた．

キーワード：アスペルギローマ，侵襲性肺アスペルギルス症，イトラコナゾール

Aspergilloma, Invasive pulmonary aspergillosis, Itraconazole

はじめに

肺アスペルギローマは結核の遺残空洞の約10%から20%程度に発生するとされている¹⁾．

肺アスペルギローマの長期予後の報告は少なく不明な点が多いが，約7%から10%に自然融解がおけるとされる²⁾一方，頻度は不明であるが，稀に侵襲性へと移行する症例があることも知られている³⁾．

今回我々は，肺アスペルギローマが侵襲性へと進展し，治療に難渋した結果，itraconazole (以下ITCZ) が奏功した症例を経験したので文献的考察を含めて報告する．

症 例

患者：65歳，男性．

主訴：湿性咳嗽，血痰．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：昭和35年，脊椎カリエスで入院加療．その他不明．

現病歴：平成8年11月より湿性咳嗽，血痰，発熱を認め，近医で抗生剤の投与を受けていたが，少しずつ症状増悪，体重減少，呼吸困難感が出現してきたため，平成9年3月10日当科外来受診．同日，当科入院となる．

入院時現症：身長170cm，体重45kg，血圧98/60

〒869 0524 熊本県下益城郡松橋町豊福2338

国立療養所熊本南病院内科

(受付日平成9年7月25日)

mmHg，体温38.2℃，脈拍72/分整，貧血・黄疸を認めず．ばち状指を認めなかった．表在リンパ節を触知しなかった．心音清で肺野は全体的に呼吸音が減弱していたがラ音は聴取しなかった．腹部に異常所見を認めなかった．

入院時検査所見 (Table 1)：白血球は6,800/mm³と正常であったが，血沈142mm/hr，CRP 20.7mg/dlと著明な炎症反応を呈していた．入院時の喀出膿性痰からは病原細菌は検出されず *Aspergillus niger* のみが培養された．喀出痰の細胞診では悪性細胞や尿酸カルシウム⁴⁾は検出されなかった．抗酸菌は検出されなかった．

入院時胸部X線所見 (Fig. 1)：両上肺野に陳旧性肺結核の陰影を認め，左上肺野には空洞陰影とそのなかに菌球像が認められた．

入院時胸部CT写真 (Fig. 2)：左上肺野に空洞像と菌球像を認めた．右上肺野には浸潤影を認めた．

入院後経過 (Fig. 3)：炎症反応高値と膿性痰の存在より，細菌感染症を疑い，抗生剤の点滴投与を開始したが，発熱，炎症反応軽快なく，喀痰より *Aspergillus niger* (以下 *A. niger*) のみがかえり培養され，血中アスペルギルス抗原 (Pastorex[®] *Aspergillus*) ・抗体 (オクタロニー法) が陽性で，胸部X線上 (Fig. 4)，菌球周囲より浸潤影が出現し，胸膜肥厚，液面形成を認め，アスペルギローマより進展した侵襲性肺アスペルギルス症と診断した．fluconazole (以下FLCZ) 400mg/日より開始したが解熱傾向なく，胸部X線の悪化を認め，*A. niger* が喀痰より消失しないため，若干のCRPの改

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology	
WBC	6,800 /mm ³	IgA	1,005 mg/dl
baso	1 %	IgG	3,158 mg/dl
eosino	5 %	IgM	204 mg/dl
st	1 %	RIST	5,468 IU/l
seg	71 %	RAST score	
lymph	18 %	Aspergillus	1.44
mono	4 %	Aspergillus antigen	(+)
RBC	379 × 10 ³ /mm ³	Aspergillus antibody	(+)
Hb	9.4 g/dl	Toxicolor	0.6 pg/ml
Ht	30.3 g	D-arabinitole	5.3
Pit	41.0 × 10 ³ /mm ³	Arterial blood gas	
ESR	142 mm/hr	pH	7.441
CRP	20.7 mg/dl	PaO ₂	92.6 Torr
Blood chemistry		PaCO ₂	40.6 Torr
TP	8.3 g/dl	BE	3.9 mmol/l
Alb	2.7 g/dl	PPD skin test	0 × 0/4 × 4 mm
T-bil	0.7 mg/dl	Urinalysis	
ALP	132 IU/l	protein	(-)
Ch-E	68 IU/l	sugar	(-)
GOT	28 IU/l	blood	(-)
GPT	20 IU/l	Sputum culture :	
LDH	92 IU/l	<i>Aspergillus niger</i>	(++)
BUN	29 mg/dl	Acid fast bacteria	(-)
Crn	0.8 mg/dl	Sputum cytology : oxalic acid	(-)
Na	136 mEq/l		
K	4.8 mEq/l		
Cl	97 mEq/l		



Fig. 1 Chest radiographs on admission (Mar. 10, 1997) revealed old inflammatory changes in both upper lung fields and a cavitary lesion in the left upper lung field.

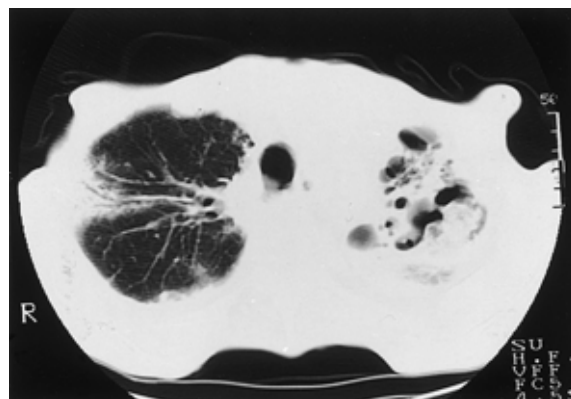


Fig. 2 Chest CT scan on admission revealed a fungus ball in an old inflammatory cavitary lesion in the left upper lung field.

善はあるものの、合併する細菌感染の改善と考え、FLCZを21日間で中止し、amphotericin B (以下 AMPH-B) を10 mg/日より点滴投与開始、漸増していったが、14日目、30 mg/日まで増量したところで血清カリウム値が1.8 mEq/l と低下し、経静脈的カリウムの補給では補

正困難で、また低カリウムに伴う麻痺性イレウス、悪心・嘔吐が出現したため AMPH-B を中止、ITCZ を100 mg/日より経口投与で開始した。投与後、10日目より解熱が得られ、炎症反応の低下、喀痰よりの *A. niger* の消失が得られ、血中アスペルギルス抗原の陰性化が得られた。投与21日後の胸部X線像 (Fig. 5) では、菌球像の縮小、液面像の減少が認められていた。投与14

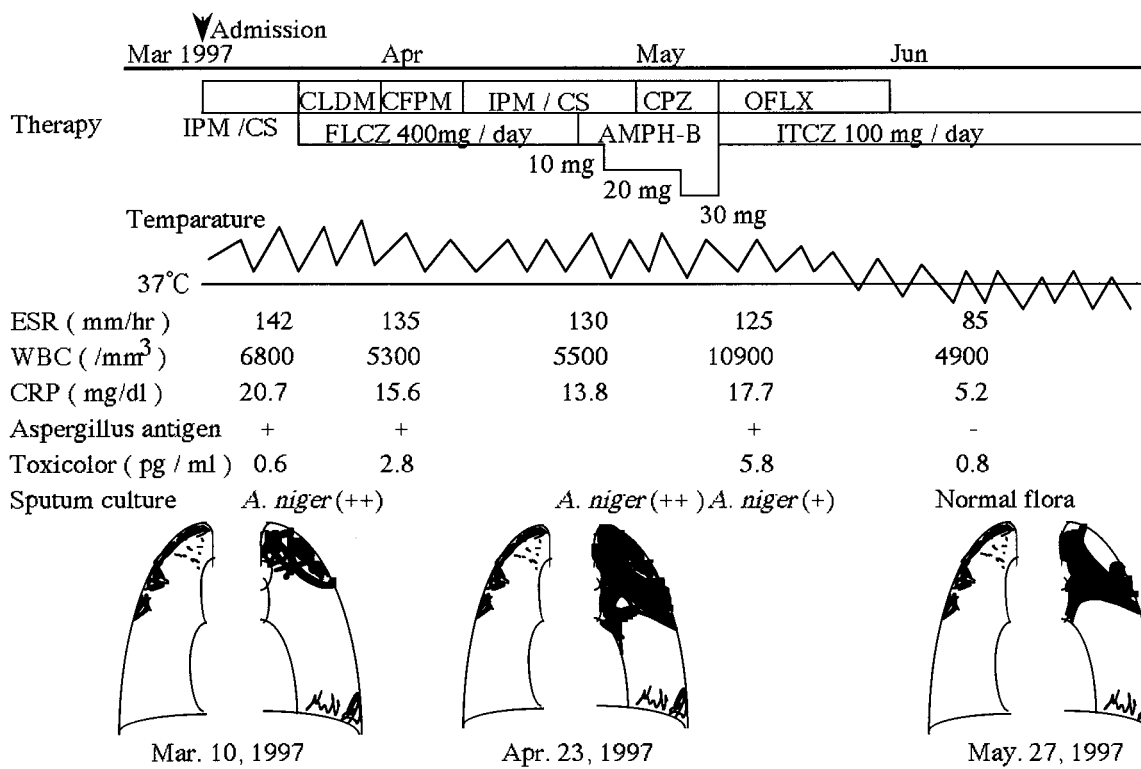


Fig. 3 Clinical course.



Fig. 4 Chest radiographs obtained Apr. 23, 1997 revealed consolidation shadows, air-fluid level and pleural thickening around the fungus ball.



Fig. 5 Chest radiographs obtained May 27, 1997 revealed reduction of the fungus ball and decreased air-fluid level.

日目の ITCZ の血漿中薬剤濃度は、154 ng/ml、活性代謝産物の OH-ITCZ の血漿中薬剤濃度は 254 ng/ml であった。喀痰中では、ITCZ、OH-ITCZ 両者とも検出限界以下であった。

考 察

アスペルギローマが侵襲型へと進展することが近年報

告され、Rafferty ら¹⁵⁾は 23 例のアスペルギローマのうち 5 例が侵襲型へと移行し、従来の報告より高率に侵襲型へと進展することを報告している。また、その 5 例中、2 例が死亡しており早期発見、早期治療の重要性を報告している。

1981 年に Geffter ら⁶⁾が提唱した Semi-invasive pulmonary aspergillosis (以下 SIPA) の概念は、1982 年に

Binder ら⁷⁾が提唱した慢性壊死性肺アスペルギルス症 (Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (以下 CNPA)) と同様の概念と思われるが, SIPA の場合, 先行する空洞性病変を認めないことと記載しており, また CNPA の場合, 真菌球様のものが経過中に出現することがあるが, それはアスペルギルスの浸潤による肺組織の壊死によって起こるもので, アスペルギローマとは異なるものと考えている. 蛇沢ら⁸⁾の 38 例のアスペルギローマの組織学的検討では, 全ての症例において空洞壁や空洞周囲に炎症や破壊性病変が認められており, アスペルギローマは単なる colonization ではなく, 慢性感染症であり, semi-invasive pulmonary aspergillosis とは質的には差がないものと報告している. また, 本例のアスペルギローマの出現からの期間は不明であるが, Yamada ら⁹⁾は, 新しいアスペルギローマほど生物活性が強く, 病態も変化しやすいことを報告しており, 本例も新しく形成されたアスペルギローマであったため侵襲型へと移行し, また ITCZ が有効であったのかもしれない.

アスペルギルス感染症に対しては従来 AMPH-B が最も頻用されてきた抗真菌剤であったが, 近年, 副作用のより少ないアゾール系の抗真菌剤が多用されるようになってきた. 現在, 本邦でアスペルギルス感染に対して使用されるのは, FLCZ と ITCZ であるが, 前者に比して後者が動物実験においても明らかな有効性が認められている¹⁰⁾. 組織侵入型の肺アスペルギルス症において FLCZ が有効であった報告もあるが, 本例においては FLCZ は経静脈的投与にもかかわらず, 無効で, 経口投与した ITCZ が有効であった. 本邦では侵襲性のアスペルギルス症に ITCZ を使用した報告は寺嶋ら¹¹⁾と佐藤ら¹²⁾の報告があるのみであるが, 欧米では多くの臨床的報告がなされている. Denning ら¹³⁾は重篤な基礎疾患をもつ侵襲性肺アスペルギルス症 76 例に ITCZ を使用し, 30 例に有効であり, AMPH-B に匹敵する効果であったと報告している. また AMPH-B 無効例に ITCZ が有効であった報告もある¹⁴⁾.

本例での ITCZ の投与量は 1 日 100 mg と欧米の報告に比較してかなり少量であり, 血中濃度も二木ら¹⁵⁾の報告に比し, かなり低値である. しかし, 臨床的に有効であったため, 増量せずに経過観察したが, 良好な治療経過が得られた. Denning ら¹³⁾の報告では 450 ng/ml 以下の血中濃度では, 無効例が多かったというが, 二木ら¹⁵⁾の検討では血中濃度と治療効果との間に明らかな相関はなかったことを報告している. 本例の ITCZ の血漿中薬剤濃度は, 154 ng/ml であった. 組織移行は血中の 60~70% といわれており, OH-ITCZ の血漿中薬剤濃度が 254 ng/ml であったとしても, 本例の *A. niger* の ITCZ に

対する MIC はかなり低値であったと考えられるが, MIC の測定は施行出来なかった. また二木ら¹⁵⁾の報告と同様に, 本例でも喀痰中濃度は測定限界以下であった. ITCZ は他の併用薬剤との相互作用で血中濃度が大きく変化することも報告され, 同量の投与でも血中濃度に 20 倍の差がでることも報告されており¹⁶⁾, 血中濃度の測定は不可欠のものと思われた.

ITCZ のアスペルギルス属に対する MIC は測定方法により大きく異なるが, NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) による微量液体希釈法で 0.25 から 1 µg/ml¹⁷⁾, 0.06 から 32 µg/ml¹⁸⁾と報告されており FLCZ の 128 から 512 µg/ml¹⁷⁾に比較するとかなり良好な感受性を示している. また, MFC (minimum fungicidal concentration) においても ITCZ は AMPH-B と同等の優れた薬剤濃度を呈するという報告もなされている¹⁸⁾. しかし, 以前より報告されているように, NCCLS の薬剤感受性測定法が改良されているにもかかわらず, なお抗真菌剤は in vitro と in vivo の成績がならずしも一致しないことは解決されていない¹⁷⁾.

以上の如き理由で, アゾール系の抗真菌剤はその効果が各症例により大きく異なる可能性があり, 個々の症例において, 血中濃度の測定や MIC の測定を行い, 適切な治療薬剤や投与量の選択を行うべきであると考えられた.

文 献

- 1) Glimp RA, Bayer AS: Pulmonary aspergilloma. Diagnostic and therapeutic consideration. Arch Intern Med 1983; 143: 303-308.
- 2) Hammerman KJ, Christianson CS, Huntington I, et al: Spontaneous lysis of aspergillomata. Chest 1973; 64: 697-699.
- 3) Kimmerling EA, Fedrick JA, Tenholder MF: Invasive aspergillus niger with fatal pulmonary oxalosis in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1992; 101: 870-872.
- 4) 二木芳人, 橋口浩二, 玉田貞雄, 他: 早期診断にて救命し得た *Aspergillus niger* 肺炎の 1 症例. 感染症誌 1994; 68: 788-791.
- 5) Rafferty F, Biggs B, Crompton G: What happens to patients with pulmonary aspergilloma? Analysis of 23 cases. Thorax 1983; 38: 579-583.
- 6) Geftter WB, Weingrad TR, Epstein DM, et al: Semi-invasive pulmonary aspergillosis. Radiology 1981; 140: 313-321.
- 7) Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD et al: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A discrete clinical entity. Medicine 1982; 61: 109-124.

- 8) 蛇沢 晶, 倉島篤行, 永井英明, 他: 気管支肺アスペルギルス症の病理形態. 結核 1997; 72: 109-118.
- 9) 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.
- 10) Schmitt HJ, Edwards F, Andrade J, et al: Comparison of azoles against aspergilli in vitro and in an experimental model of pulmonary aspergillosis. Chemotherapy 1992; 38: 118-126.
- 11) 寺島 毅, 仲村秀俊, 榎木克彦, 他: イトラコナゾールが奏功した慢性壊死性肺アスペルギルス症の1例. 日胸疾会誌 1993; 31: 1180-1184.
- 12) 佐藤敦夫, 中谷光一, 松下葉子, 他: アンフォテリシン吸入とイトラコナゾールで軽快した慢性壊死性肺アスペルギルス症の1例. 日胸疾会誌 1995; 33: 1141-1145.
- 13) Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al: NIAID mycoses study group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. Am J Med 1994; 97: 135-144.
- 14) Sachs MK, Paluzzi RG, Moore JH, et al: Amphotericin-resistant aspergillus osteomyelitis controlled by itraconazole. Lancet 1990; 335: 1475.
- 15) 二木芳人, 佐々木隆, 吉田耕一郎, 他: 肺アスペルギルス症治療におけるイトラコナゾールの有用性の検討. 血中濃度推移の観点から. Jpn J Med Mycol 1996; 37: 239-243.
- 16) Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al: Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. Am J Med 1989; 86: 791-800.
- 17) Yotsuji A, Shimizu K, Araki H, et al: T-8581, a new orally and parenterally active triazole antifungal agent: in vitro and in vivo evaluations. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 30-34.
- 18) Oakley KL, Moore CB, Denning DW: In vitro activity of SCH-56592 and comparison with activities of amphotericin B and itraconazole against aspergillus spp. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1124-1126.

Abstract

A Case of Secondary Invasive Pulmonary Aspergillosis Originating from an Aspergilloma, Successfully Treated with Itraconazole

Yoshihisa Nakagawa, Kazuyoshi Shimazu, Momoko Ebihara and Kumiko Amann

Department of Internal Medicine, National Kumamoto South Hospital, 2338 Matsubase, Kumamoto 869-0524, Japan.

A 65-year-old man was admitted to our division with of productive cough and hemoptum. Chest radiographs and chest CT on admission showed old inflammatory shadows in both upper lung fields and a fungus ball in the left upper lung field. Despite antibiotic treatment, the patient's sputum volume increased and *Aspergillus niger* was repeatedly cultured from his sputum. Chest radiographs showed deterioration around the intracavitary fungus ball and a test for serum aspergillus antigen was positive. Secondary invasive pulmonary aspergillosis originating from aspergilloma was diagnosed based on his clinical symptoms, radiographic features and laboratory data. Administration of fluconazole failed to improve his clinical course and amphotericin B was discontinued because of hypokalemia. Oral administration of itraconazole was a successful treatment.