

●原 著

慢性型肺アスペルギルス症に対するミカファンギン (Micafungin, MCFG) の
短期効果とその後のイトラコナゾール (Itraconazole, ITCZ) の
維持療法の検討

安田 成雄 大西 涼子 鱸 稔隆 佐野 公泰 加藤 達雄

要旨：ミカファンギン (Micafungin, MCFG) にて治療した慢性型肺アスペルギルス症の短期及び長期予後の検討を行なった。対象は、2003年2月から2005年9月までに、当科にてMCFGによる治療を行った慢性肺アスペルギルス症26例で、病型は慢性壊死性肺アスペルギルス症が19例、肺アスペルギローマが7例であった。MCFGの短期有効率は、慢性壊死性肺アスペルギルス症が52.6%、肺アスペルギローマが71.4%で全体の有効率は、57.7%であった。長期評価に関して26例中25例で評価が可能であり、MCFGに有効であった15例は、イトラコナゾール200mgで全例維持療法を実施した。15例のうち、長期評価で不変であったものが10例、残りの5例は1.8カ月(中央値)で増悪した。慢性型肺アスペルギルス症においては急性期治療とともに、有効な維持療法の確立が重要であることが示唆された。

キーワード：ミカファンギン、慢性型肺アスペルギルス症、長期予後

Micafungin, Chronic Pulmonary Aspergillosis, A long-term prognosis

緒 言

肺アスペルギルス症は、空中浮遊真菌である *Aspergillus* 属の経気道的侵入によって生じる肺疾患の総称で、宿主の免疫状態や医原性要因により、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA))¹⁾²⁾、アスペルギローマ (Aspergilloma)²⁾と侵襲性肺アスペルギルス症 (Invasive pulmonary aspergillosis (IPA))²⁾、さらに、菌球型と侵襲型の間中型として、慢性壊死性肺アスペルギルス症 (Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis (CNPA))³⁾の4型に分類される。呼吸器内科領域では主な治療対象となるのは、慢性壊死性肺アスペルギルス症およびアスペルギローマである。新たな抗真菌薬として、キャンディン系抗真菌薬ミカファンギン (Micafungin, MCFG)が2002年市場参入し一般に使用可能となった。MCFGは真菌細胞壁の主要構成成分である1,3-β-D-グルカンの合成酵素を特異的に阻害することによって殺菌的に作用することが報告されている⁴⁾⁵⁾。

今回我々は、MCFGにて治療した慢性型肺アスペルギルス症の短期及び長期予後の検討をしたので報告する。

対象と方法

1. 対象症例

2003年2月から2005年9月までに当科にてMCFGによる治療を行った慢性型肺アスペルギルス症26例である。追跡可能な25例に、MCFG加療後の長期評価(観察期間(26カ月~55カ月, 観察期間中央値36カ月))をレトロスペクティブに行った。

CNPAとアスペルギローマの診断基準は、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」⁶⁾によった (Fig. 1)。すなわち、臨床症状・所見(発熱, 咳嗽, 喀痰, 血痰), 胸部画像所見, 臨床検査値(WBC, CRPなど), 真菌学的検査(真菌培養), 血清学的検査(アスペルギルス抗原, 抗体, β-D-グルカン値)などの所見から, 肺アスペルギルス症と診断された症例を対象とした。

2. 短期有効性評価 (Fig. 2)

改善度の判定は、MCFG投与終了時の診察により主治医が行った。①臨床症状・所見, ②画像所見2項目について「改善」, 「不変」, 「悪化」の3段階評価とした。総合評価は、これら2項目評価をもとに「有効」, 「無効」の2段階評価とした。すなわち、上記2項目が「改善」の場合「有効」と判定し、それ以外の場合、「無効」と判定した。

3. 長期有効性評価 (Fig. 3)

①臨床症状・所見, ②画像所見の2項目について、「改

<p>Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA)</p> <p>Patients who met the following symptoms and mycological test results were entered into this study,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) those who had chronic respiratory or systemic symptoms, as well as at least one of clinical conditions such as fever, weight-loss, wet cough, and hemo-sputum. 2) those who had cavitory pulmonary lesions, as well as pericavitory infiltration, or expansion of cavities or development new ones over weeks or months. 3) those who had positive serological tests (<i>Aspergillus</i> antigen or anti-<i>Aspergillus</i> antibody), or were found to have <i>Aspergillus</i> spp. from lung or pleural cavitory as identified by mycological evidence (cultural or histopathological examination). 4) those who had positive inflammatory marker such as CRP. 	<p>Aspergilloma</p> <p>Patients who met the following diagnostic imaging findings, mycological test results, symptoms (worsening of coughing/sputum, hemo-sputum, hemoptysis, or fever), and inflammation findings were entered into this study,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) those who were found to have intracavity fungus ball or other pleural thickening by chest X-ray or computed tomographic scan. 2) those who met at least one of the following serological or mycological test results. <ol style="list-style-type: none"> a) positive anti-<i>Aspergillus</i> antibody test b) positive sputum culture c) detection of <i>Aspergillus</i> spp. by direct microscopy or histopathological examination
--	--

Fig. 1 Diagnostic criteria of CNPA and aspergilloma

The following endpoints were rated as “improvement”, “no change” or “worsening”.

- 1) Clinical symptoms and physical findings
- 2) Imaging findings
- 3) Mycological / serological tests

When they were not able to be examined at an appropriate time, they were rated as “not applicable”.

The overall efficacy was rated as either “effective” or “ineffective” based on the above three endpoints.

Fig. 2 Short-term efficacy evaluation

The following endpoints were rated as “improvement”, “no change” or “worsening”.

- 1) Clinical symptoms and physical findings
- 2) Imaging findings
- 3) Mycological / serological tests

When the patients died or did not visit the hospital, the endpoints were rated as “not applicable”.

The overall efficacy was rated as either “effective” or “ineffective” based on the above three endpoints.

Fig. 3 Long-term efficacy evaluation

善], 「不変」, 「悪化」の3段階評価とした。死亡または、来院しなかった症例は、「判定不能」とした。総合評価は、これら2項目評価をもとに、「改善」, 「不変」, 「悪化」の3段階評価とした。

尚、画像所見の改善度の判定では、短期有効性評価と長期有効性評価に際し、アスペルギローマ症例とCNPA症例に対し、全例胸部単純X線と胸部CTにて判定を実施した。

結 果

1. 患者背景 (Table 1)

CNPA 19例, アスペルギローマ7例, 計26例について評価した。性別では、男性が22人と多く、年齢は36~

85歳(平均69.7歳), 基礎疾患は、肺結核後遺症17例, 肺癌4例, 間質性肺炎1例, 肺非結核性抗酸菌症1例, 活動性肺結核1例, 慢性閉塞性肺疾患2例であった。

2. 臨床的特徴 (Table 2)

今回、検討した慢性型肺アスペルギルス症26例について、その臨床的特徴をまとめた。

3. MCFGの投与量・投与期間 (Table 3)

MCFGの最高1日投与量には、100~250mgの幅があり、100mgが10例, 150mg以上が16例であった。投与期間は、CNPAが37.7日, アスペルギローマが18.9日で、平均投与期間は32.6日であった。

4. 短期評価 (Table 4, 5)

症状は、改善例が20例, 不変6例で悪化例はなかつ

Table 1 Demographic characteristics of the patients

		No. of patients (n = 26)
Gender	Male	22
	Female	4
Age (years)	Mean ± S.D.	69.7 ± 10.5
	Range	36–85
Diagnosis	Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis	19
	Pulmonary aspergilloma	7
Underlying diseases	Tuberculosis sequela	17
	Lung cancer	4
	Interstitial pneumonia	1
	Non-tuberculosis mycobacterium infection	1
	Active pulmonary tuberculosis	1
	Chronic obstructive pulmonary disease	2

Table 2 Clinical features of the patients

No.	Symptoms	Aspergillus Detection		CRP	No.	Symptoms	Aspergillus Detection		CRP
		Asp.Ab/Ag	Culture				Asp.Ab/Ag	Culture	
1	C.F.S	(+)/(–)	<i>A. fumigatus</i>	2.0	14	C.F.S	(+)/(–)	—	1.7
2	C.F.S	(+)/ND	—	4.9	15	C.S	(+)/(–)	—	1.0
3	C.F.S	(+)/(–)	—	20.4	16	C.S	(+)/(–)	—	1.2
4	C.F.S	(+)/ND	—	6.0	17	C.F.S	(+)/(–)	—	2.6
5	C.S	(+)/ND	—	2.5	18	C.F.S	(+)/(–)	—	3.5
6	S	(+)/(–)	—	2.3	19	C.F.S	(+)/(–)	<i>A. fumigatus</i>	6.3
7	C.S	(+)/(–)	—	2.5	20	C.F	(+)/(–)	—	2.2
8	C.S	(–)/ND	<i>A. niger</i>	3.0	21	C.S	(+)/(–)	—	1.9
9	C.F.S	(+)/(–)	—	5.0	22	C.F.S	(+)/(–)	—	4.7
10	S	(–)/ND	<i>A. niger</i>	1.8	23	C.S	(+)/ND	—	1.4
11	C.S	(–)/(+)	<i>A. niger</i>	3.2	24	C	(+)/(–)	—	1.0
12	C.S	(+)/ND	—	2.5	25	C.S	(+)/(–)	—	1.1
13	C.F.S	(+)/ND	—	1.1	26	S	(+)/(–)	—	1.8

No.1–No.19, CNPA; No.20–No.26, Aspergilloma C, cough; F, fever; S, sputum
Asp.Ab, Aspergillus antibody; Ag, Aspergillus antigen; ND, not done

た。画像所見は、11例が改善していなかった。病型別に総合有効性評価を行ったところ、有効率は、CNPAが52.6%、アスペルギローマが71.4%で全体の有効率は、57.7%であった。

5. 長期評価 (Table 6)

MCFGが有効であった16例は、全例イトラコナゾールカプセル (Itraconazole, ITCZ) 200mgによる維持療法を実施された。16例中、1例は、維持療法中に治療中断し経過観察できなかった。MCFGに無効であった10例中、4例は、抗真菌剤をITCZ 200mgに変更した。26例中25例における長期評価を行ったところ、短期評価でMCFGが有効であった15例中5例が長期評価で悪化した。またMCFGが無効であった10例中7例がさらに悪化していた。また、長期評価で悪化した12例の悪化するまでの期間 (中央値) は、MCFG有効例では投与

後1.8カ月、MCFG無効例では0.7カ月であった。長期評価での悪化7例に対し、MCFGによる再治療を実施し、2例が有効であった。

短期評価における有効例15例について、Kaplan-Meier法を用いて、累積非悪化率を算出した結果、66.6%であった (Fig. 4)。

6. 安全性

今回の検討では、MCFGによる副作用発現は、3例 (11.5%) で、すべて軽微な肝機能異常であった。また、副作用による中止例は、なかった。

考 察

肺アスペルギルス症は、呼吸器科が扱う肺真菌症の中で最も頻度が高く、糸状菌であるアスペルギルス属の感染によって引き起こされる。

Table 3 Daily dose and duration of micafungin treatment

		CNPA (n = 19)	Aspergilloma (n = 7)	Total (n = 26)
Maximum daily dose (mg)	100	7	3	10
	150	11	4	15
	250	1		1
	Mean ± S.D.	136.8 ± 35.7	128.6 ± 24.7	134.6 ± 33.1
Duration of treatment (days)	-14	3	2	5
	15-28	4	4	8
	29-42	5	1	6
	43-56	3		3
	57-	4		4
	Mean ± S.D.	37.7 ± 25.3	18.9 ± 6.8	32.6 ± 22.3

Table 4 Short-term efficacy evaluation

Evaluation for each endpoint

		CNPA (n = 19)	Aspergilloma (n = 7)	Total (n = 26)
Clinical symptoms and physical findings	Improvement	14	6	20
	No change	5	1	6
	Worsening	0	0	0
	Not applicable	0	0	0
Imaging findings	Improvement	10	5	15
	No change	2	2	4
	Worsening	7	0	7
	Not applicable	0	0	0
Mycological/ serological tests	Improvement	3	4	7
	No change	3	0	3
	Worsening	1	0	1
	Not applicable	12	3	15

Table 5 Short-term efficacy evaluation
Overall efficacy evaluation of micafungin

	Effective	Ineffective	Total	Efficacy rate
CNPA	10	9	19	52.6%
Aspergilloma	5	2	7	71.4%
Total	15	11	26	57.7%

CNPAは1982年にBinderらによって提唱された疾患概念³⁾で、アスペルギルスの肺組織に対する侵襲により持続性に空洞が形成される病態をCNPAと定義した。

CNPAの多くは、中年以降の発症であり、先行肺病変として、慢性閉塞性肺疾患や肺結核後遺症、嚢胞性肺疾患、肺線維症、サルコイドーシス、肺手術後など、局所の構造破壊を伴う呼吸器疾患を有することが多い³⁾。

アスペルギローマは、肺結核後遺症などの既存肺疾患の空洞性病変にfungus ballを形成する。多くは無症状で経過し健診などで偶然発見されるが、血痰や咯血が発見の契機となる場合もあり、咯血はアスペルギローマ患者の最大の死因で20%を占めており、そのコントロールが重要である⁷⁾。

従来より深在性真菌症治療薬は、アムホテリシンB (Amphotericin B; AMPH)、アゾール系抗真菌薬であるフルコナゾール (Fluconazole; FCZ)、ITCZ、ミコナゾール (Miconazole; MCZ)、フルシトシン (Flucytosine; 5-FC)の5薬剤のみであったが、新たに2002年、キャンディン系抗真菌薬MCFGが市場参入し、治療薬の選択肢が増えた。

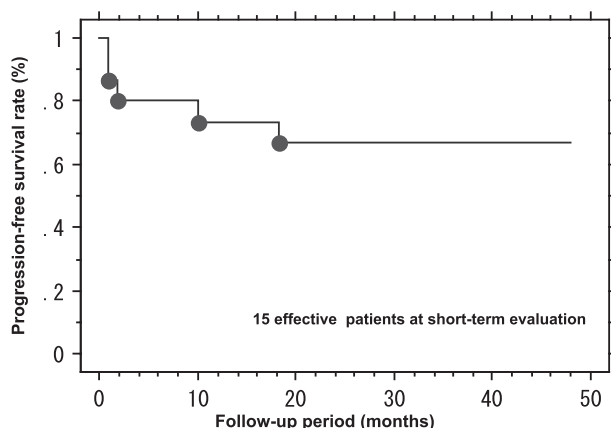
MCFGはアスペルギルス属に対して既存の抗真菌薬よりも強い抗真菌活性を有していること、また安全性も

Table 6 Long-term efficacy evaluation in 25 traceable patients of 26 patients treated with micafungin

Short-term evaluation		Long-term evaluation			Median time to progression (months)
Effective	15	No change	10	CNPA 7	1.8
				Aspergilloma 3	
		Worsening	5	CNPA 3	
				Aspergilloma 2	
Ineffective	10	No change	3*	CNPA 2	0.7
				Aspergilloma 1	
		Worsening	7**	CNPA 6	
				Aspergilloma 1	

* : including 1 patient died from disease other than fungal infection

** : including 5 patients died from underlying diseases

**Fig. 4** Kaplan-Meier analysis of progression-free survival rate

優れていることが特徴である。

今回、MCFGを100~250mg/日の投与量で平均32.6日間の投与を行った有効率は、CNPAが52.6%、アスペルギローマが71.4%であったが、国内多施設で実施された臨床試験の成績では、CNPAで66.7%、アスペルギローマで54.5%の有効率が報告されている⁸⁾⁹⁾。これらの有効率と比較すると、我々の施設ではCNPAで低い有効率、アスペルギローマで高い有効率を示した。検討したアスペルギローマの症例数が7例と少数であり、症例数を重ね検討すると以前の報告に近くなったのではないかと考えられる。投与開始量や投与期間についての明確な基準はなく、今後症例を蓄積し検討する必要があると考えられた。

また、無効症例の多くは、低アルブミン血症、貧血が有効症例と比較して認められていた。

当科にてMCFGによる治療を行った慢性肺アスペル

ギルス症26例中、追跡可能な25例に対して長期評価を行った結果、MCFGに有効であった16例は、全例ITCZで維持療法を実施しているが、悪化が5例で悪化までの期間(中央値)が1.8カ月であった。この長期評価から、慢性型肺アスペルギルス症においては急性期療法と同様に、その後の維持療法も重要であることが示唆された。

今後、経口抗真菌剤による維持療法について、イトラコナゾール高用量投与やボリコナゾール(Voriconazole, VRCZ)の内服投与による長期予後の検討を要すると思われる。

文 献

- 1) Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 73: 317-333.
- 2) Levitz SM. Aspergillosis. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 1-18.
- 3) Binder RE, Faling LJ, Paugatch RD, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A discrete clinical entity. *Medicine* 1982; 61: 109-124.
- 4) 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 他. キャンディン系抗真菌薬 micafungin の *in vitro* 抗真菌活性. *日本化学療法学会雑誌* 2002; 50 (S-1): 8-19.
- 5) Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. Micafungin. *Drugs* 2004; 64: 969-982.
- 6) 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.
- 7) 倉島篤行. 肺アスペルギローマに対する最新の治療: 内科的治療. *日本胸部臨床* 2003; 62: 1081-1090.
- 8) 河野 茂. 抗真菌薬ミカファンギンの臨床的位置づ

- け. 感染症 2003;33:39. in the treatment of deep-seated mycosis in Japan.
9) Kohno S, Msaoka T, Yamaguchi H, et al. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) Scand J Infect Dis 2004;36:372—379.

Abstract

Short-term efficacy evaluation of chronic pulmonary aspergillosis treated with micafungin and maintenance therapy of itraconazole

Shigeo Yasuda, Ryoko Ohnishi, Toshitaka Suzuki, Kimiyasu Sano and Tatu Kato
Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nagara Medical Center

We evaluated both the short-and long-term efficacy of micafungin in patients with chronic pulmonary aspergillosis (CPA). We treated 26 patients with CPA, 19 with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) and 7 with aspergilloma, with micafungin between February 2003 and September 2005. On completion of treatment (short-term efficacy evaluation), the efficacy rates of micafungin for CNPA and aspergilloma were 52.6% (10/19) and 71.4% (5/7), respectively, and the overall efficacy rate was 57.7% (15/26). Long-term efficacy was evaluable in 25 of 26 patients, and 15 patients, who responded favorably to micafungin, received maintenance therapy with itraconazole (200mg). In long-term efficacy evaluation, 10 patients were unchanged, but in 5 patients symptoms were exacerbated after 1.8 months (median time). This result suggests that establishing effective maintenance therapy, as well as acute-phase therapy, is important in the treatment of patients with CPA.