

イトラコナゾール後発品で血中濃度が上昇せず、 肺アスペルギルス症が悪化した2例

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター呼吸器内科, ²⁾ 盛岡病院

齋藤 若奈¹⁾ 穴倉 裕¹⁾ 西巻 雄司¹⁾ 菊地 正¹⁾
笹森 寛¹⁾ 菊池 喜博²⁾ 三木 祐¹⁾

(平成 25 年 8 月 12 日受付)

(平成 26 年 2 月 12 日受理)

Key words: itraconazole, blood concentration, aspergillosis

序 文

肺アスペルギルス症はしばしば診断、治療に難渋する疾患である。治療のための抗真菌薬も限られており、高価なため患者にとっては経済的負担も大きい。近年後発薬品も発売され、種々の剤形や種類があり患者にとっては選択肢が広がった。今回我々はイトラコナゾール (ITCZ) 後発品にて血中濃度が上昇せず、肺アスペルギルス症のコントロールが悪化した症例を2例経験し、貴重な症例と考えられたので報告する。

症 例

症例 1: 63 歳, 男性。

主訴: 湿性咳嗽, 労作時呼吸困難。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 14 歳時に肺結核で内服治療 (詳細不明)。

現病歴: 2002 年秋に咳嗽出現し, 2003 年 6 月前医で胸部 XP にて右上肺野に空洞影, 空洞内菌球陰影が認められ, 抗アスペルギルス沈降抗体陽性より肺アスペルギローマと診断された。2003 年 6 月から 2004 年 9 月に ITCZ (先発品, 以下「先」) (用量不詳) 内服し菌球陰影はほぼ消失した。その後空洞壁肥厚と空洞周囲に浸潤影が出現し, 2006 年 4 月から 12 月に再度 ITCZ (先) (用量不詳) 内服したが, 陰影は変化が無く ITCZ を中止し経過を見ていた。2009 年 2 月喀血を機に ITCZ (先) 200mg/日静注再開し, ITCZ 血中濃度は 4 日後のトラフ値で 234.9ng/mL, OH-ITCZ 641.6ng/mL であった (高速液体クロマトグラフィーによる, 以下血中濃度測定はすべて同方法)。より高い血中濃度を目指し ITCZ (先) 300mg/日内服へ増量され, 2009 年 5 月 8 日当科紹介となった。併用薬

はなかった。症状, 陰影とも変化無く安定しており, 2010 年 1 月より ITCZ (先) 200mg/日へ減量, さらに 2011 年 9 月より後発品 (以下「後」) 200mg/日へ変更した。2012 年 5 月から湿性咳嗽が増悪, 労作時呼吸困難が出現。画像上, 右上肺野の空洞壁肥厚, 右中肺野に浸潤影が拡大した (Fig. 1)。血液検査では WBC 10,500/ μ L, CRP 4.6mg/dL, 血沈 56mm/hr と炎症反応高値を認めたが, アスペルギルス抗原陰性, β -D グルカンも正常範囲であった。喀痰抗酸菌は塗抹, 培養とも陰性, 喀痰細菌検査では常在菌のみであった。しかし一般細菌感染も考え, レボフロキサシン 500mg/日を 1 カ月間投与したが効果無く, アスペルギルス症の増悪を疑い同年 5 月 18 日より ITCZ (後) 300mg/日に増量したが陰影はさらに悪化した。6 月 1 日の ITCZ 血中濃度は 46.9ng/mL, OH-ITCZ 96.5ng/mL と低いことが判明し, 6 月 15 日より ITCZ (先) 300mg/日に戻した。変更から 2 週間後の血中濃度は 1,559.7ng/mL, OH-ITCZ 2,485.0ng/mL と上昇したが, 症状, 陰影とも速やかには改善せず, β -D グルカンも 25.1pg/mL (正常 0~20pg/mL) と上昇を示した (Fig. 1)。ITCZ で効果不十分と考え, 7 月 13 日よりポリコナゾール (VRCZ) 400mg/日へ変更したところ, 症状, 陰影ともに改善した。9 月 21 日から ITCZ (先) 300mg/日へ戻し経過観察中であるが, 空洞壁は薄くなり, 菌球も消失しており ITCZ (先) が有効と考え治療継続中である。

症例 2: 53 歳, 男性。

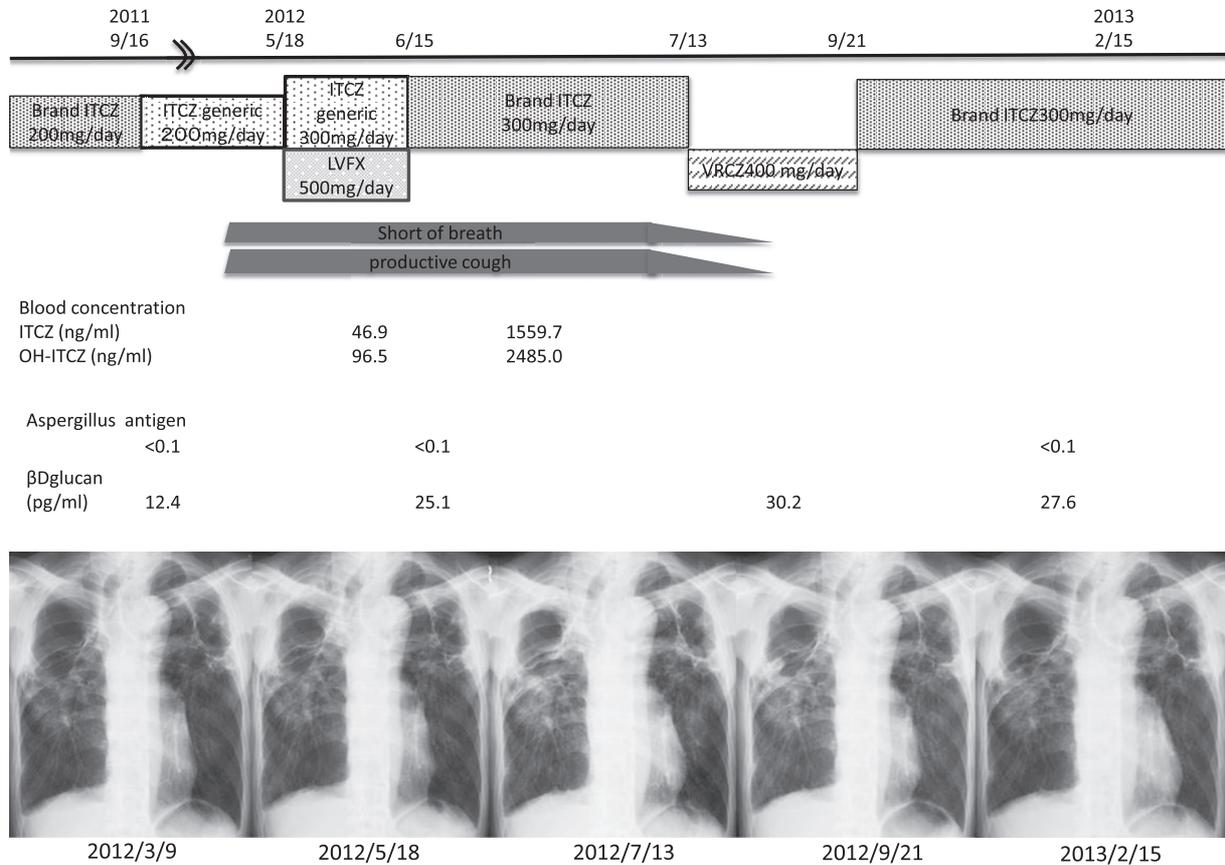
主訴: 喘鳴, 呼吸困難, 塊状の喀痰。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 小児期より気管支喘息。2001 年より当科受診し, 末梢血好酸球 42% (総数 8,025/ mm^3) と上

別刷請求先: (〒983-0045) 仙台市宮城野区宮城野 2-8-8
仙台医療センター呼吸器内科 三木 祐

Fig. 1 Clinical course of patient No. 1. The wall of the cavity in the right upper lobe became thick and his treatment was changed to a high dose of generic ITCZ, but there was no improvement. The blood concentration of ITCZ with the generic ITCZ was significantly lower compared with the brand-name ITCZ. Chest X-ray finding improved with VRCZ treatment, and VRCZ was switched after 2 months to the brand-name ITCZ, and the latter was considered effective because the fungus ball in the cavity disappeared.



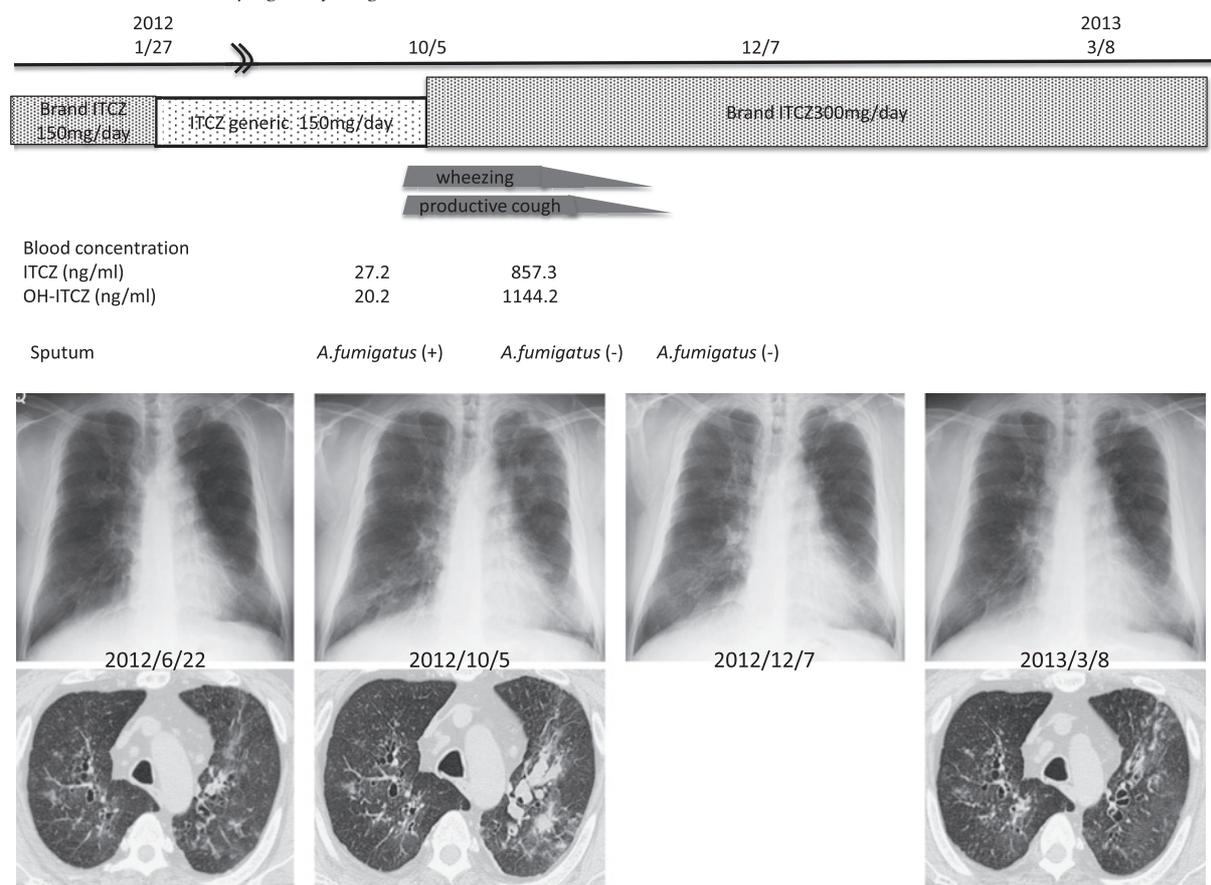
昇、血清 IgE は 14,715IU/mL ときわめて高値で、またアスペルギルス特異的 IgE 抗体の上昇があったことより、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) と診断され、同年 10 月 29 日よりプレドニゾロン 30mg/日と ITCZ (先) 100mg/日が開始された。喘息症状は改善、プレドニゾロンは 5mg/日まで漸減し、ITCZ (先) も 2 カ月間で中止した。しかしその後慢性的に喘鳴が続くようになり、2011 年 10 月より ITCZ (先) 150mg/日を再開したところ改善が見られた。2012 年 1 月からは ITCZ (後) 150mg/日へ変更していた。変更前からステロイドの併用薬として H2 ブロッカーも内服していたが、ITCZ とは服用時刻をずらしていた。2012 年 10 月 1 日より喘息発作が出現、膿性痰、塊状の痰もあり 10 月 5 日受診した。胸部 XP 上、左上葉に浸潤影を認め、胸部 CT で左肺上葉の中核側気管支内にムコイドインパクションを認めた (Fig. 2)。血液検査で白血球、好酸球上昇を認め (WBC 14,500/ μ L, Neu 69.8%, Eo 16.8%), CRP は 3mg/dL と上昇していた。 β -D グルカンは正常範囲

であり、一般細菌の感染は明らかでなく、喀痰のグラム染色で糸状真菌が疑われ、培養で *Aspergillus fumigatus* が検出された。ITCZ 血中濃度は 27.2ng/mL、OH-ITCZ 20.1ng/mL と著しく低値だった。ITCZ (先) 300mg/日に変更し、変更から 2 週間後の ITCZ 血中濃度は 857.3ng/mL、OH-ITCZ 1,144.2ng/mL と上昇し、陰影も改善、痰からの *A. fumigatus* も消失し、さらに喘息のコントロールも良好になった。

考 察

肺アスペルギルス症は大きく分けて侵襲性肺アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症と ABPA との 3 つに分類される。慢性肺アスペルギルス症は空洞などの既存の病変が存在する患者に発症し、画像的に空洞内に菌球を認める場合には診断は比較的容易であるが、真菌学的あるいは病理学的に確定診断するのは難しく、抗真菌薬治療の開始時期を見極めるのは難しいことが多い。治療期間は 2 週間以上を目安にして検査所見や臨床症状が軽快すれば中止を考慮する¹⁾とされているが、経過観察中に再増悪する例も多く、抗真菌

Fig. 2 Chest X-ray and CT-scan of patient No. 2 when he visited our hospital with uncontrollable wheezing and shortness of breath (on 5th Oct 2012). Diffuse bronchial dilatation and mucoid impaction especially in left upper lobe were seen. *Apergillus fumigatus*-culture from sputum was positive on this day.



薬をどのように、いつまで内服すればよいのかという問題は明らかにされていない。ABPAはアレルギー性の疾患であり、アスペルギルス感染症ではない。それでもABPAの治療にはITCZの内服により必要なステロイド薬を減量できる効果が報告されており²⁾³⁾、抗真菌薬による治療は重要である。ただし、ITCZの至適投与量や期間は不明で今後の検討が必要とされている²⁾³⁾。

ITCZの血中濃度を測定したこれまでの報告では、かなりばらつきがあることが示されているが、血中濃度と臨床効果には相関が認められている^{4)~7)}。肺アスペルギルス症におけるITCZの至適血中濃度は未だ明らかにされていないが、真菌感染予防には500ng/mL、治療には1,000~2,000ng/mL必要とされている⁵⁾。OH-ITCZはITCZの最も重要な活性代謝物で抗真菌作用も持つと考えられており、互いの血中濃度には相関が認められている⁶⁾。真菌感染予防域がITCZとOH-ITCZを合わせて750~1,000ng/mLとする報告もある⁷⁾。本症例では後発品での血中濃度が極端に低く、これがアスペルギルス症の悪化につながったと考えられ

た。血中濃度測定時期については、まず薬剤毒性に注意するため治療開始から4~7日後に初回の血中濃度測定を行い、その後も治療効果不十分な場合やITCZの血中濃度を操作しうる併用薬追加時には再測定が勧められている⁵⁾。ITCZ未変化体およびOH-ITCZのトラフ値は投与12日目にほぼ定常状態に達し、半減期はそれぞれ31時間および22.2時間とされる。今回2例とも先発品から後発品に切り替えた8、9カ月後に肺アスペルギルス症の悪化を認めていた。肺アスペルギルス症は一般に慢性に経過する疾患であり、今回患者背景にも免疫低下がなかったことなどから明らかな臨床的悪化までに8、9カ月を要したのかもしれない。1例目ではITCZ後発品から先発品へ変更後も速やかな改善が見られなかったことより、一時的にVRCZを投与したが、VRCZからITCZ先発品に戻した後も菌球の消失を認めており、ITCZで十分に血中濃度が上昇していれば有効であったと考えられる。

ITCZ後発品は先発品と生物学的同等性が認められ承認されたが、先発品と比べて血中濃度が低く、抗真菌効果に影響を及ぼしうる可能性が指摘されてい

る^{8)~10)}。ITCZは通常の状態では消化管液に溶けにくく、吸収性は低い為アモルファス化という特別な製剤工夫がなされている。このため先発品であっても薬剤間での血中濃度差が大きいことが指摘されている。また本剤の吸収は胃内pHに依存し、胃酸分泌抑制薬との併用によりピーク血中濃度が低下するとの報告がある。ただし有効性はトラフ値で論じられていることが多く、小川ら¹¹⁾はトラフ血中濃度の個体変動は胃酸分泌抑制薬の併用より剤形の違いが主たる要因であったと報告している。本症例においては2例とも内服のコンプライアンスは100%であり、1例は併用薬は無く、2例目もH2ブロッカーを内服していたが先発品内服時から併用しており、血中濃度の差はITCZ後発品の薬剤特性によるものと考えられた。高齢者にとってカプセル剤の服用は難しいことも多く、錠剤化した後発品は有用性が高いと考えられるが、本症例のように血中濃度が十分に上昇しない症例もあり注意が必要である。ITCZ投与例は毎例血中濃度を測定し、特に後発品に変更した場合には変更後1~2週間経過した時点、さらには臨床症状の変化を認めた時点で速やかに血中濃度を確認する必要があると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007. 協和企画, 東京, 2007; p. 77-9.
- 2) Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GO, *et al.* : Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis; a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 952-7.
- 3) Wark P, Gibson PG, Wilson A : Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated

- with athma. *The Cochrane Library* 2008; (4) : CD001108.
- 4) Yoshida K, Kurashima A, Kamei K, Oritsu M, Ando T, Yamamoto T, *et al.* : Efficacy and safety of short-and long-term treatment of itraconazole on chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in multicenter study. *J Infect Chemother* 2012; 18: 378-85.
 - 5) Andes D, Pascual A, Marchetti O : Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 24-34.
 - 6) Mino Y, Naito T, Watanabe T, Yamada T, Yagi T, Yamada H, *et al.* : Hydroxy-itraconazole pharmacokinetics is similar to that of itraconazole in immunocompromised patients receiving oral solution of itraconazole. *Clinica Chimica Acta* 2013; 415: 128-32.
 - 7) Poirier JM, Cheymol G : Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 461-73.
 - 8) 豊口禎子, 細谷 順, 海老原光孝, 小島文良, 仲川義人, 岡本安弘, 他 : イトラコナゾール製剤の比較検討 (1). *新薬と臨床* 2005; 54: 1401-7.
 - 9) 豊口禎子, 細谷 順, 海老原光孝, 小島文良, 仲川義人, 岡本安弘, 他 : イトラコナゾール製剤の比較検討 (2). *新薬と臨床* 2005; 54: 1408-12.
 - 10) 下村春奈, 仲村弥栄子, 儀賀ゆかり, 松元加奈, 佐藤敦夫, 倉澤卓也, 他 : イトラコナゾール投与例における先発品と後発品間の血中濃度の比較. *TDM研究会* 2011; 28 Suppl : s171.
 - 11) 小川智子, 仲村弥栄子, 下村春奈, 山下聖代, 松元加奈, 佐藤敦夫, 他 : 胃酸分泌抑制剤によるイトラコナゾール血中濃度の変動~剤形別の検討~. *TDM研究会* 2011; 28 Suppl : s157.

Two Cases of Pulmonary Aspergillosis, which Deteriorated with Generic Itraconazole

Wakana SAITO¹⁾, Yutaka SHISHIKURA¹⁾, Katsushi NISHIMAKI¹⁾, Tadashi KIKUCHI¹⁾,
Kan SASAMORI¹⁾, Yoshihiro KIKUCHI²⁾ & Hiroshi MIKI¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Sendai Medical Center, ²⁾Morioka Hospital

We experienced two cases of pulmonary aspergillosis, which deteriorated during treatment with generic itraconazole (ITCZ) because of low plasma concentration. One case was chronic pulmonary aspergillosis and the other was allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Treatment of both cases was started with a brand-name-ITCZ, and changed to a generic ITCZ. Deterioration of pulmonary aspergillosis occurred after 8 months and 9 months from change to generic ITCZ respectively. In the first case, the ITCZ-plasma concentration was 46.9ng/mL and of OH-ITCZ 96.5ng/mL with generic ITCZ at the dose of 300mg/day, but increased to 1,559.7ng/mL and to 2,485.0ng/mL with the brand-name-ITCZ 300mg/day, respectively. In the second case, the ITCZ-plasma concentration was 27.2ng/mL and of OH-ITCZ 20.1ng/mL with 150mg/day for generic ITCZ, but reached 857.3ng/mL and to 1,144.2ng/ml with the brand-name-ITCZ 300mg/day, respectively. After treatment failure, the first case was changed to voriconazole, then brand-name-ITCZ 300 mg/day, and the second case to the brand-name-ITCZ 300mg/day, with successful clinical course. Plasma concentrations of ITCZ can differ significantly depending on the patient or type of ITCZ. The ITCZ-plasma concentration should be controlled after changing from a brand-name-ITCZ to a generic ITCZ.

[J.J.A. Inf. D. 88 : 469~473, 2014]