

【原著・臨床】

血液疾患患者に発症した深在性真菌症に対する経口抗真菌薬 itraconazole の臨床的有用性に関する検討

- 多施設共同試験 -

浦部 晶夫^{1)a)}・武藤 良知²⁾・溝口 秀昭³⁾・宮崎 保⁴⁾・三浦 亮⁵⁾
柴田 昭⁶⁾・外山 圭助⁷⁾・山口 英世⁸⁾・高久 史磨^{9)b)}¹⁾関東通信病院血液内科*, ²⁾虎の門病院血液科³⁾東京女子医科大学血液内科, ⁴⁾札幌通信病院⁵⁾秋田大学第三内科, ⁶⁾立川メディカルセンター⁷⁾東京医科大学第一内科, ⁸⁾帝京大学微生物学教室⁹⁾自治医科大学

a) 論文執筆者, b) 試験統括医師

(平成 10 年 11 月 5 日受付・平成 10 年 12 月 14 日受理)

血液疾患患者において深在性真菌症と診断された患者, またはその疑いのある患者に対する経口抗真菌薬 itraconazole (ITCZ) の有効性, 安全性を検討するとともに, ITCZ の血中動態と臨床効果との相関についても検討した。総症例数は 94 例であり, 安全性については全 94 例, 有効性については確診例 31 例, 疑診例 39 例の計 70 症例について解析を行った。有効率は 66.2% (45/68; 「判定不能」の 2 例を除く) であり, 確診例で 65.5% (19/29 例), 疑診例で 66.7% (26/39) であった。原因菌として真菌が分離されたのは 28 例 (40%) であり, うち *Candida* 属が 86% を占めた。主な亜属において有効と評価されたのは, *Candida albicans* 9 例中 8 例, *Candida glabrata* 3 例中 2 例, *Candida krusei* 2 例中 2 例であった。また他の抗真菌薬無効のために切り替えた症例は 20 例であり, うち 18 例が fluconazole (FLCZ) からの切り替えであり, 有効率は 72.2% (13/18) であった。安全性について評価した 94 例中, 本剤との因果関係が否定できない 1 例 2 件の副作用 (両下肢の浮腫, 顔面の浮腫各 1 件), 臨床検査値異常 14 例 44 件 (主なものとしては GOT 上昇 10 件, GPT 上昇 9 件, LDH 上昇 7 件, ALP 上昇 5 件など) がみられ, 安全と評価されたのは 81.9% (77/94) であった。以上より, 経口抗真菌薬 ITCZ は造血器悪性疾患患者に発症した深在性真菌症に高い治療効果を示し, かつ安全性に優れ, 有用性の高い薬剤であると考えられた。また *C. albicans* 以外の真菌や他剤無効例に対しても有効性を示した。

Key words: itraconazole, systemic fungal infection, chemotherapy, hematological diseases

造血器悪性腫瘍性疾患にはしばしば深在性真菌症が合併する。合併する真菌症としては, 従来 *Candida* 属, 特に *Candida albicans* による真菌血症が主であった。1989 年以降副作用の少ない fluconazole (FLCZ) が登場し, 造血器悪性腫瘍性疾患における化学療法時には真菌症に対する早期治療が広く行われるようになった¹⁾。日本剖検輯報においても剖検例におけるカンジダは 1990 年を境に減少しているが, 一方アスペルギルスには増加傾向が見られている²⁾。また臨床の現場では *C. albicans* 以外の *Candida* つまり *Candida non-albicans* が原因真菌として分離され新たな問題となっている^{3,4)}。

Itraconazole (ITCZ) は FLCZ と同じトリアゾール系の抗真菌薬であり, アスペルギルスに対して強い抗真菌活性を

もつ薬剤として登場した⁵⁾。臨床試験時において造血器悪性腫瘍性疾患に発症した深在性真菌症 29 例に対して 86.2% の臨床的効果があると報告されている⁶⁾が, 症例数としては多くない。

そこでわれわれは 54 施設の参加により, 造血器悪性腫瘍性疾患を主とする血液疾患患者において深在性真菌症あるいは深在性真菌症の疑いと診断された患者を対象にして, ITCZ の臨床的有用性について検討したので, その成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 対象

1995 年 4 月より 1996 年 9 月までの期間に, 本試験参加施設 (末尾) に入院, あるいは外来通院中の血液疾

患者で、X線所見、臨床所見、培養検査結果などにより深在性真菌症あるいは深在性真菌症の疑いと診断された患者を対象とした。なお下記の1~7)に該当する患者は対象から除外することとした。1) ITCZに対して過敏症の既往がある患者、2) 肝臓、心臓または腎臓に障害を有する患者、3) 妊婦または妊娠している可能性のある患者、4) 薬物過敏症およびアレルギーの既往歴のある患者、5) terfenadine, astemizole, triazolamを投与中あるいは本試験開始2週間前まで投与されていた患者、6) 15歳未満の患者、7) その他の理由で主治医が不適当と判断した患者。なお、骨髄移植後の免疫抑制状態の患者については、慎重な観察のもとに実施することを条件に対象に加えた。

2. 患者の同意

本試験に実施に先立ち、患者（同意能力を欠く場合はその法定代理人など、被験者に代わって同意をなし得る者）に下記の6項目の内容を説明した上で、自由意志による本試験への参加の同意を文書または口頭により得た。1) 試験の目的および方法、2) 予想される効果および副作用、3) 試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること、4) 試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと、5) 当該患者に対する他の治療方法の有無およびその内容、6) その他患者の人権の保護に関し必要な事項。

調査票には同意が得られた年月日、同意者、続柄および同意方法を記入した。また同意に関する記録を診療録に残すこととした。

3. 使用薬剤

使用した薬剤は、経口抗真菌薬 itraconazole（商品名: Itrazole® capsule 50, 1カプセル中に itraconazole 50 mg含有）である。

4. 投与方法と投与期間

1) 投与方法および期間

対象患者に、ITCZ 100~200 mg (2~4カプセル)を原則として1日1回食直後に経口投与した。投与期間は原則として2週間以上3か月以内とした。

2) 併用療法

本薬剤の有効性判定に影響のある全身性抗真菌薬は併用禁止とした。添付文書に記載のある「併用禁忌」薬剤は併用を禁止し、「併用注意」薬剤については、併用を制限することとした。

5. 観察項目

観察項目としては、一般臨床症状（最高体温、白血球数、好中球%, CRP）、口腔内真菌所見、X線所見、真菌学的検査（培養、血清学的検査）については薬剤投与前と、その後は投与終了時まで週1回、副作用、臨床検査値については試験期間を通じて随時観察を行った。また可能な症例についてはITCZの血中濃度を測定した。測定は従来の方方法に従ってHPLCによって行った⁷⁾。

6. 評価方法

1) 有効性の評価

有効性評価については、主治医が、さらにその結果について評価判定委員会にて最終効果判定基準が設定された。

臨床症状に対する評価は評価判定委員会にて4段階で評価した。

「著明改善」: 1週間以内に平熱(36℃台)化。1週間以内の自・他覚所見の消失。

「改善」: 2週間以内に熱の低下。2週間以内の自・他覚所見の消失。

「不変」: 2週間以内に熱型、症状などの改善が認められない場合

「悪化」: 2週間以内に熱型、症状などが悪化した場合
X線検査・内視鏡検査および血清学的検査については「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」の4段階で評価した。

真菌学的効果については原因菌に消長にもとづき、「消失(著明改善)」、「減少(改善)」、「不変」、「増加(悪化)」の4段階で評価した。

以上の臨床症状、X線検査・内視鏡検査、血清学的検査および真菌学的効果の4項目を勘案し、評価判定委員会にて最終効果判定基準を次のように設定した。すなわち、すべての項目に悪化傾向が1項目もなく、明らかな効果が認められた場合を「有効」とし、そのうち効果発現が7日以内に認められた場合を特に「著効」とした。また「著効」あるいは「有効」と判定されなかったものはすべて「無効」とした。

評価は投与終了時に行ったが、試験期間中に治癒または副作用などにより投与を中止した場合は、その時点で評価することとした。

2) 安全性の評価

副作用、臨床検査値異常、臨床症状などを勘案し、1. 安全である 2. ほぼ安全である 3. 安全性に問題あり 4. 安全ではないの4段階で評価することとした。

II. 結 果

1. 対象例の内訳

対象となった総症例数は94例であった。安全性についてはこの94例すべてが評価対象となったが、有効性については、このうち投与期間不足、他の抗真菌薬の維持療法中、深在性真菌症の根拠不十分などの理由により対象から除外した24例を除く70例を解析対象例とした(Fig. 1)。70例の内訳は病巣部より真菌が検出された症例(確定診断例)31例、真菌は検出されないものの真菌症が強く疑われた症例(真菌症の疑い例)39例であった。

2. 対象例の背景

有効性評価対象患者の背景をTable 1にまとめた。基礎疾患としては、急性骨髄性白血病がもっとも多く、20

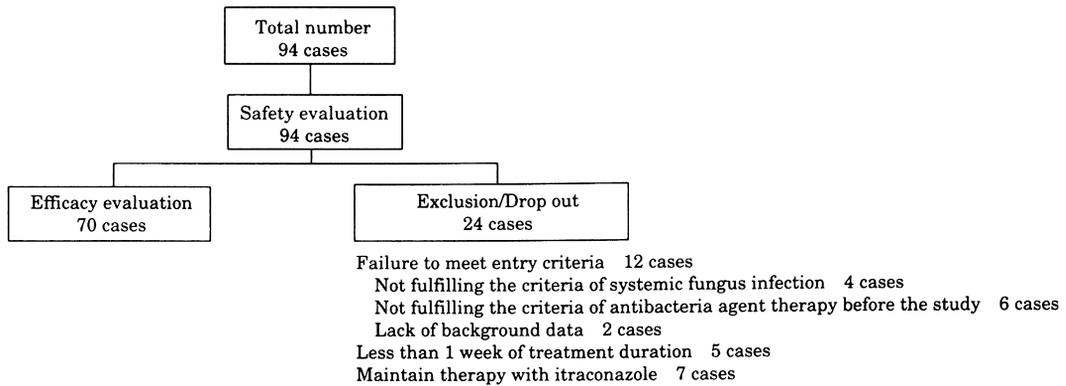


Fig. 1. Number of cases analyzed or excluded.

例 (28.6%) であった。その他悪性リンパ腫 14 例, 骨髓異形成症候群 7 例, 急性リンパ性白血病 6 例, 慢性白血病 6 例などであった。

真菌症の診断としては, 呼吸器真菌症と消化器真菌症がそれぞれ 20 例 (28.6%) でもっとも多く, 真菌血症 14 例, 尿路真菌症 6 例などであった。

28 例から原因菌が分離された。 *C. albicans* がもっとも多く 9 例, *Candida glabrata* 3 例, *Candida krusei* 2 例, *C. albicans*+*C. glabrata* 2 例であり, その他 *Candida* sp. と診断されたものを含めると, 全体のうち *Candida* 属の占める割合は 85.7% であった。また *Aspergillus* sp. が 1 例分離された。

3. 有効性の解析結果

1) 有効率

有効性評価の指標とした臨床症状, X 線所見または内視鏡検査の改善度, 真菌の消失・減少にもとづく真菌学的効果, 血清学的検査での効果を Table 2 にまとめた。有効性評価対象の 70 例中判定不能の 2 例を除いた 68 例の有効性判定は, 著効 10 例 (14.7%), 有効 35 例 (51.5%), 無効 23 例 (33.8%) であり, 有効率は 66.2% (68 例中有効以上が 45 例) であった。この有効率は深在性真菌症の確診例, 深在性真菌症の疑い例で差は認められなかった。

2) 背景因子別有効率

各背景因子別の有効率を Table 3 にまとめた。

基礎疾患である血液疾患別では急性骨髄性白血病 75.0% (15/20), 悪性リンパ腫が 50.0% (7/14), 急性リンパ性白血病では 6 例全例で有効と判定されたが, 骨髓線維症 4 例では効果がみられなかった。

また, 原因真菌別では *C. albicans* 9 例中 8 例, *C. glabrata* 3 例中 2 例, *C. krusei* 2 例中 2 例で有効と判定された。

前治療薬として使用していた抗真菌薬が無効のため本剤へ切り替えた 20 症例について, 前治療薬別に有効率をみたところ, 18 例が fluconazole 経口, 注射からの切り替えで, 72.2% (経口: 8/10, 注射: 5/8) の有効率で

あり, amphotericin B 注無効による切り替え 2 例のうち 1 例で有効と判定された。

その他, ITCZ 投与開始前の好中球数別, G-テストの結果別, H₂ 遮断薬や, G-CSF の併用の有無別にみた有効率には差がみられなかった。

4. ITCZ 血中濃度と臨床結果

ITCZ, 活性代謝物である OH-ITCZ の血中濃度の推移を Fig. 2 に示した。投与開始 1 週間～10 日目ではほぼ定常状態に達した。

また有効症例と非有効症例別, また H₂ 遮断薬併用の有無別に ITCZ 血中濃度を示した (Figs. 3, 4) が, 両群間の血中濃度に差はみられなかった。

5. 安全性の解析結果

本剤との関連性が否定できない副作用は安全性評価対象例 94 例中 1 例 2 件 (両下肢の浮腫, 顔面の浮腫各 1 件) であった。また, 本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常は, 14 例 (14.9%) 44 件みられた。主なものとしては, GOT 上昇 10 件, GPT 上昇 9 件, LDH 上昇 7 件, Al-P 上昇 5 件, γ -GTP 上昇 5 件等であった。このうち投与を中止した症例は 3 例であり, いずれも軽快した。またその他の症例については無処置または対症療法にて試験続行可能であった (Table 4)。

以上の結果を勘案した安全性の評価は, 安全である 77 例 (81.9%), ほぼ安全である 14 例 (14.9%), 安全性に問題あり 3 例であった。

III. 考 察

造血器悪性腫瘍性疾患患者においては, 強力な抗癌薬化学療法が行われるため, 深在性真菌症を含む感染症を併発しやすい。特に深在性真菌症の場合, 真菌が分離同定されることは少ない。感染症のコントロールの成否が基礎疾患である造血器悪性腫瘍性疾患の治療にも影響を与える³⁾ので, 不明熱や好中球減少時の発熱の際に抗真菌薬の投与を開始する予防的, 経験的投与が広く行われている。経口抗真菌薬である ITCZ は, *Candida* に加え, *Aspergillus* に対しても高い抗真菌活性を示す薬剤であり, 真菌が分離同定されないことが多い造血器悪性

Table 1. Background characteristics

Item		No. of Patients	Item		No. of Patients
Sex	male	42	Previous medication	no treatment	46
	female	28		treatment	24
Age	10~19	2	Previous medication	fluconazole (po)	8
	20~29	6		fluconazole (iv)	13
	30~39	8		amphotericin B (iv)	3
	40~49	4		Concomitant with drug	no
	50~59	16	yes		67
	60~69	13	H ₂ -blocker		31
	70~79	21	G-CSF	35	
Underlying Disease	acute lymphocytic leukemia	6	Neutrophil (/ml)	0~ 99	16
	acute myelogenous leukemia	20		100~499	9
	chronic leukemia	6		500~999	8
	malignant lymphoma	14		1,000	35
	myelodysplastic syndrome	7		unknown	2
	multiple myeloma	2	G-test (pg/ml)	< 10.0	23
	myelofibrosis	4		10.0 ≤ < 20.0	10
	aplastic anemia	4		20.0 ≤	16
	miscellaneous	7		not-performed	21
Diagnosis	fungemia	14	Anamnesis	yes	40
	respiratory fungus	20		no	27
	gastrointestinal fungus	20		unknown	3
	urinary fungus	6	Complication	no	38
	deep-seated fungus	10		yes	32
Severity	mild	18	Complication	hepatic dysfunction	9
	moderate	42		cardiac dysfunction	2
	severe	10		renal dysfunction	1
Duration of illness	1 day ~ 7 days	30	Bacterial infection	yes	24
	8 days~14 days	13		no	46
	15 days~28 days	12	Allergic history	yes	5
	29 days~56 days	9		no	64
	57 days~	6		unknown	1
Causative fungus	<i>Candida albicans</i>	9			
	<i>Candida glabrata</i>	3			
	<i>Candida krusei</i>	2			
	<i>Candida</i> sp.	8			
	<i>C. albicans</i> & <i>C. glabrata</i>	2			
	<i>Aspergillus</i> sp.	1			
	mold fungus	2			
	fungal spore	1			

Table 2. Final evaluation

1. Clinical symptom improvement

Markedly improved	Improved	Unchanged	Aggravated	Efficacy rate (%)
11 (16.9%)	32 (49.2%)	17 (26.2%)	5 (7.5%)	43/65 (66.2%)

2. X-ray or endoscopic findings

Markedly improved	Improved	Unchanged	Aggravated	Efficacy rate (%)
0 (0.0%)	12 (66.7%)	4 (22.2%)	2 (11.1%)	12/18 (66.7%)

3. Mycological improvement

Disappeared	Decreased	Unchanged	Increased	Disappeared/decreased rate (%)
6 (26.1%)	4 (17.4%)	10 (43.5%)	3 (13.0%)	10/23 (43.5%)

4. Serological improvement

Markedly improved	Improved	Unchanged	Aggravated	Efficacy rate (%)
2 (12.5%)	4 (25.0%)	8 (50.0%)	2 (12.5%)	6/16 (37.5%)

5. Final global improvement

Markedly effective	Effective	Ineffective	Efficacy rate (%)
10 (14.7%)	35 (51.5%)	23 (33.8%)	45/68 (66.2%)

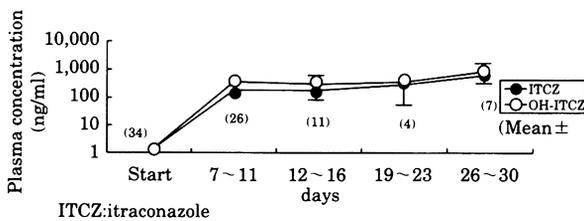


Fig. 2. Plasma itraconazole OH-itraconazole concentration in all cases.

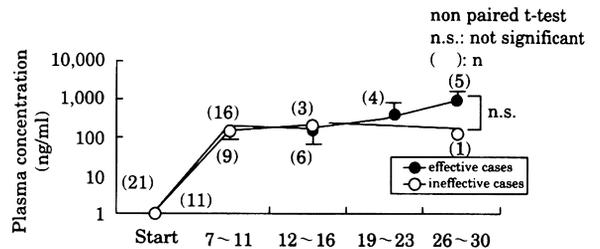
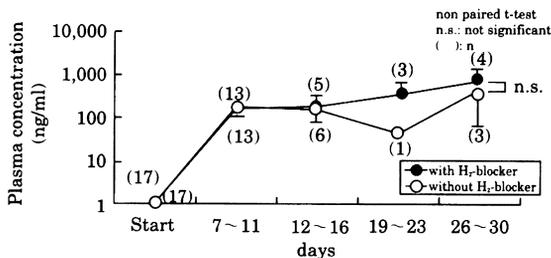


Fig. 3. Plasma itraconazole concentration in effective/ineffective cases.

Fig. 4. Plasma itraconazole concentration with without H₂-blocker.

腫瘍性疾患に伴う深在性真菌症に適する薬剤であると考えられる。

ITCZは1993年に発売されたが、造血器悪性腫瘍性疾患に伴う深在性真菌症に対する検討は臨床試験時には29例と少数であったため、今回市販後臨床試験の特別調査Ⅱにおける多施設共同臨床試験として、造血器悪性腫瘍性疾患を含む各種血液疾患患者で深在性真菌症を併発した患者を対象に、ITCZの投与を行い、本剤の有効性、安全性について検討し評価を行った。

有効性判定を行った70例(病巣部より真菌が検出された確定診断症例31例、真菌は検出されないものの真

菌症が強く疑われた症例39例)が評価対象例となった。有効性評価は、臨床症状改善度、X線・内視鏡所見改善度、真菌学的効果、血清学的効果を勘案し評価したが、有効率は66.2%(45/68)であり、臨床試験時の86.2%(25/29)に比べ低かった。この理由として臨床試験時に比べ、臨床症状、X線・内視鏡検査、真菌学的効果、血清学的検査の4評価項目について、「改善」以上の評価を2項目以上で2週間以内に認められない場合は「有効」以上の評価とはせず、また1項目でも「悪化」の評価があった場合には、残りすべての項目で「著明改善」とされても、「無効」の最終評価となる判定基準によったためと考えられる。なお、同様の判定基準で行った北村ら⁹⁾の検討において fluconazole 注射剤、経口剤の有効性はそれぞれ49.0%(48/98)、63.6%(7/11)であった。

また患者背景層別に χ^2 検定を行ったが、いずれの項目についても統計学的に有意差は認められなかった。しかしながら、真菌症の重症度別では軽度70.6%(12/17)、中等度69.0%(29/42)で有効と判定されたが、重度症例9例のうち有効と判定されたのは4例であ

Table 3. Final evaluation rating stratified by background characteristics

Final global efficacy rating		Markedly effective	Effective	Ineffective	Efficacy rate (%)
		10 (14.7%)	35 (51.5%)	23 (33.8%)	45/68 (66.2%)
Sex	male	8	22	11	30/41 (73.2%)
	female	2	13	12	15/27 (55.6%)
Underlying Disease	acute lymphocytic leukemia	1	5	0	6/6
	acute myelogenous leukemia	4	11	5	15/20 (75.0%)
	chronic leukemia	1	4	1	4/6
	malignant lymphoma	3	4	7	7/14 (50.0%)
	myelodysplastic syndrome	0	4	2	4/6
	multiple myeloma	1	1	0	2/2
	myelofibrosis	0	0	0	0/4
	aplastic anemia	0	2	2	2/4
Documented systemic fungal infection	miscellaneous	0	4	2	4/6
	funginemia	1	2	1	3/4
	respiratory fungus	1	3	3	4/7
	gastrointestinal fungus	1	8	3	9/12 (75.0%)
	urinary fungus	0	3	2	3/5
Suspected systemic fungal infection	deep-seated fungus	0	0	1	0/1
	funginemia	3	5	2	8/10 (80.0%)
	respiratory fungus	1	8	4	9/13 (69.2%)
	gastrointestinal fungus	2	1	4	3/7
	urinary fungus				
Severity	deep-seated fungus	1	5	3	6/9
	mild	3	9	5	12/17 (70.6%)
	moderate	6	23	13	29/42 (69.0%)
Causitive fungus	severe	1	3	5	4/9
	<i>Candida albicans</i>	1	7	1	8/9
	<i>C. glabrata</i>	0	2	1	2/3
	<i>C. krusei</i>	1	1	0	2/2
	<i>Candida</i> sp.	1	3	3	4/7
	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	0	0	2	0/2
	<i>Aspergillus</i> sp.	0	0	1	0/1
	mold fungus	0	1	1	1/2
Switch from other drugs (Failure cases)	funginemia	0	1	0	1/1
	amphotericin B (iv)	1	0	1	1/2
	fluconazole (iv)	1	7	2	8/10 (80.0%)
Final daily dosage	fluconazole (po)	0	5	3	5/8
	100 mg	3	12	11	15/26 (57.7%)
	150 mg	2	4	4	6/10 (60.0%)
Concomitant with H ₂ -blocker	200 mg	5	19	8	24/32 (75.0%)
	yes	4	18	9	22/31 (71.0%)
Concomitant with G-CSF	no	6	17	14	23/37 (62.2%)
	yes	5	19	11	24/35 (68.6%)
Neutrophil at the beginning (/μl)	no	5	16	12	21/33 (63.6%)
	0~ 99	6	4	6	10/16 (62.5%)
	100~499	1	6	2	7/9
	500~999	0	3	5	3/8
G-test (pg/ml) at the beginning	1,000~	3	21	9	24/33 (72.7%)
	<10.0	2	12	8	14/22 (63.6%)
	10.0≤ <20.0	2	4	4	6/10 (60.0%)
G-test (pg/ml) at the beginning	20.0≤	4	7	4	11/15 (73.3%)

Table 4. Adverse events/Abnormal laboratory findings

Adverse event

Case	Sex, age	Symptom	Severity	Onset (days)	Duration (days)	Treatment, course, and comments by investigator	Relation to itraconazole	Global safety
1	female 56	edema of face and extremities	moderate	39 days	29 days	diuretics were given, and the symptoms improved	probably related	slightly problematic

Abnormal laboratory findings

Parameter	Severity	No. of incidence
GOT	moderate	2
	mild	8
GPT	moderate	4
	mild	5
γ-GPT	moderate	1
	mild	4
Al-P	Severe	1
	mild	4
LDH	mild	7
BUN	mild	2
K	mild	2
Cr	mild	1
Urobilinogen	mild	2
Urinary glucose	mild	1
Total		44

り、軽症例で高い有効性が認められる傾向がみられた。軽症例で効果が良好であることは当然ではあるが、ITCZが経口剤であること、また ITCZ 血中濃度が定常状態に達するまで1週間から10日かかることから考えて、ITCZは早期治療または維持療法に適した薬剤と考えられる。

本剤の吸収に影響を及ぼす可能性から、本剤の添付文書に併用に注意する薬剤の1つとしてH₂遮断薬が上げられている。しかし、H₂遮断薬併用の有無による血中濃度および有効率には差はみられなかった。

安全性については、ITCZを投与された全症例94例が評価対象となった。そのうち本剤との因果関係を否定できないものとして1例に2件の副作用が、14例(14.9%)に臨床検査値異常が認められたが、投与中止または対症療法で試験続行可能であった。以上の結果を加味した概括安全性で「安全である」と評価されたのは81.9%(77/94)であった。

以上により、ITCZは血液疾患患者に発症した深在性真菌症に対し、経口投与によっても高い治療効果があり、かつ安全性に優れた、臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

本試験は市販後の特別調査Ⅱとして平成7年4月か

ら平成8年9月30日まで実施されたものであり、下記の54施設が参加した。

参加施設: 愛育病院内科, 札幌厚生病院内科, 札幌南通信病院(現札幌通信病院)内科, 札幌北楡病院内科, 市立函館病院内科, 函館中央病院内科, 市立旭川病院内科, 旭川厚生病院内科, 青森県立中央病院消化器内科・成人病内科, 岩手医科大学付属病院第三内科, 国立仙台病院内科, 仙台市立病院内科, 秋田大学医学部付属病院第三内科, 市立秋田総合病院第四内科, 秋田赤十字病院第一内科, 仙北組合総合病院内科, 山形市立病院済生館内科, 福島県立医科大学付属病院第一内科, 太田西ノ内病院血液内科, 群馬県済生会前橋病院内科, 栃木県立がんセンター研究検査部, 獨協医科大学付属病院第三内科, 自治医科大学付属病院血液科, 埼玉医科大学付属病院第一内科, 虎の門病院血液科, 関東通信病院血液内科, 東京都済生会中央病院内科, 東京大学医学部付属病院第三内科, 東京慈恵会医科大学付属病院第三内科, 順天堂大学医学部付属順天堂医院血液内科, 昭和大学医学部付属病院血液内科, 日本医科大学付属病院第三内科, 国立国際医療センター内科, 帝京大学医学部付属病院第一内科, 東京女子医科大学付属病院血液内科, 東京医科大学付属病院第一内科, 杏林大学医学部付属病院第二内科,

日本大学医学部附属板橋病院第一内科, 日本赤十字社医療センター血液内科, 東京医科大学八王子医療センター免疫血液内科, 東邦大学医学部附属大森病院第一内科, 東京都立駒込病院化学療法科・血液内科, 済生会新潟第二病院内科, 刈羽郡総合病院内科, 小千谷総合病院内科, 長岡赤十字病院内科, 佐渡総合病院内科, 新潟市民病院第一内科, 新潟南病院内科, 横浜市立大学医学部附属病院第一内科, 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院一般内科, 昭和大学医学部附属藤が丘病院内科血液科, 東海大学医学部附属病院第四内科, 北里大学医学部附属病院血液内科 (以上 54 施設)。

文 献

- 1) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: Fluconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績。Jpn. J. Antibiotics. 42: 63~116, 1989
- 2) 久米 光, 山下えり子, 阿部美知子, 他: アスペルギルス感染症疫学。化学療法の領域 13: 18~25, 1997

- 3) 森 健, 山田古奈木: 血液疾患に合併する日和見感染症 真菌感染症の診断と治療。血液・腫瘍科 33: 195~201, 1996
- 4) Rex H J, Rinaldi M G, Pfaller M A: Minireview resistance of *candida* species to fluconazole. Antimicrobial Agent Chemother 39: 1~8, 1995
- 5) Van Cutsem J: Oral, topical, and parenteral antifungal treatment with itraconazole in normal and in immunocompromised animals. Mycoses 32 (Suppl.): 14~34, 1989
- 6) 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的試験成績。基礎と臨床 25: 585~616, 1991
- 7) 小口勝司, 内田英二, 小林真一, 他: 経口抗真菌剤 Itraconazole の臨床第 I 相試験 (第 2 報) — 健康人における経口単回および連続投与の薬物動態の検討一。基礎と臨床 25: 397~407, 1991
- 8) 北村 聖, 宮川 清, 若林芳久, 他: 血液疾患に合併した深在性真菌症に対する Fluconazole の臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 46: 374~387, 1993

Clinical evaluation of itraconazole on systemic fungal infection accompanied with hematological diseases

—Multicenter cooperative study—

East-Japan SFI study group

Akio Urabe¹⁾, Yoshitomo Mutoh²⁾, Hideaki Mizoguchi³⁾, Tamotsu Miyazaki⁴⁾,
Akira Miura⁵⁾, Akira Shibata⁶⁾, Keisuke Toyama⁷⁾,
Hideyo Yamaguchi⁸⁾ and Fumimaro Takaku⁹⁾

¹⁾The Division of Hematology, Kanto Teishin Hospital, 5-9-22 Higashi-Gotonda, Shinagawa, Tokyo, Japan

²⁾The Department of Hematology, Toranomon Hospital

³⁾The Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University

⁴⁾Sapporo Teishin Hospital

⁵⁾The Third Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine

⁶⁾Tachikawa Medical Center

⁷⁾The First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

⁸⁾The Department of Microbiology, Teikyo University School of Medicine

⁹⁾Jichi Medical School

The oral antifungal drug itraconazole (ITCZ) was administered to documented or suspected systemic fungal infections (SFI) accompanied with hematological diseases. The efficacy and safety of ITCZ and the correlation between plasma ITCZ concentration and its clinical efficacy were evaluated. Safety was evaluated in all 94 patients who received ITCZ, while efficacy was evaluated in 70 (31 documented SFI and 39 suspected SFI). An overall efficacy rate of 66.2% (45/68, excluding 2 patients in whom the efficacy was unevaluable) was obtained with an efficacy rate of 65.5% (19/29) in documented SFI patients and 66.7% (26/39) in suspected SFI patients. Causative fungi were isolated in 28 patients (40%). *Candida* spp. accounted for 86% of the isolated fungi. The effectiveness obtained in major subgenuses were *Candida albicans* 8/9 patients, *Candida glabrata* 2/3 and *Candida krusei* 2/2, respectively. ITCZ was used due to the failure of previous antifungal drugs in 20 patients. The efficacy rates were 72.2% (13/18) in patients who previously received fluconazole. Adverse reactions and abnormal laboratory findings occurred in one patient (edema of lower limbs and face), and in 14 patients (44 events, 10 of GOT increase, 9 of GPT increase, 7 of LDH increase, and 5 of Al-P increase, etc.), respectively. A relation with ITCZ in these events could not be ruled out. ITCZ was safe in 81.9% (77/94) in the overall safety rating. In conclusion, ITCZ was considered to be safe and effective for SFI patients accompanied with hematological diseases. Good efficacy for fungi other than *C. albicans* and in patients unresponsive to other antifungal drugs was also demonstrated.